

Effet de l'immunothérapie sur les modifications métaboliques et histopathologiques après envenimation scorpionique expérimentale.

S. Bessalem (1), D. Hammoudi-Triki (1, 2) & F. Laraba-Djebari (1, 2)

(1) Laboratoire de biologie cellulaire et moléculaire, Faculté des sciences biologiques, USTHB Bab Ezzouar, Alger, Algérie.

(2) Laboratoire de recherche et développement sur les venins, Institut Pasteur d'Algérie.

Manuscrit n°2431. "Thérapeutique". Reçu le 2 mai 2002. Accepté le 4 février 2003.

Summary: Effect of immunotherapy on metabolic and histopathological modification after experimental scorpion envenomation.

Scorpion envenoming is a serious public health problem in many areas in the world. The most dangerous scorpion species in Algeria are *Androctonus australis hector* (Aah). Little is known about biochemical and histopathological effects of *Androctonus australis hector* venom after experimental envenomation.

In this study, the effects of sublethal dose and lethal dose 50 (LD50) of Aah venom on the enzymatic activities (transaminases, alkaline phosphatase, creatine kinase and lactate dehydrogenase) and histopathological changes from organs (liver, heart, kidneys and lungs) were determined 24 hr following envenoming (s.c) of the mice. The effect of F(ab')₂ fragments anti-F_{Tox}G-50-Aah was also tested on the same organs.

The histopathological studies following Aah envenoming showed degenerative changes in the liver where most hepatocytes were enlarged and necrotic. Nuclei were irregular in size. After envenoming with Aah venom the myocardium showed myocytolysis with interstitial edema and hemorrhage, in the lungs, hemorrhage and thickening of inter-alveolar septa. The glomeruli and the tubules structure of kidneys were disorganized.

Results indicate also that the enzyme activities were significantly increased in the serum and decreased in the organs after envenomation by Aah venom. This increase may be due to the enzyme release from organs into the circulation.

Neutralization by anti-F_{Tox}G-50-Aah F(ab')₂ fragments leads to a normalization of the enzyme rate and a partial restoration of the tissues structure after envenomation with Aah venom.

Résumé :

L'étude épidémiologique de l'envenimation scorpionique en Algérie durant ces dernières années a montré combien ce problème médico-social est grave, non seulement par sa fréquence mais surtout par sa létalité.

Le traitement des signes cliniques, observés lors d'une envenimation scorpionique par sérothérapie associée à un traitement symptomatique, demeure le seul moyen utilisé pour combattre ce grave problème de santé publique. Néanmoins, l'efficacité de la sérothérapie reste controversée.

Afin de mieux comprendre les effets physiopathologiques provoqués lors d'une envenimation scorpionique et de vérifier l'efficacité de la sérothérapie après un délai raisonnable d'intervention suite à une piqûre de scorpion, une étude a été réalisée. Celle-ci a montré que l'injection du venin d'*Androctonus australis hector* à une dose sublétales et une dose létale 50 (DL50) induit un désordre considérable dans la structure tissulaire des différents organes (foie, cœur, poumon et rein) de souris.

En effet, l'étude histopathologique a montré des modifications au niveau de tous les organes examinés. Dans le foie, il apparaît une turgescence des hépatocytes. Un œdème interstitiel est observé entre les fibres musculaires myocardiques. Dans le poumon, les parois alvéolaires sont élargies et envahies par des polynucléaires. Enfin, une désorganisation totale des tubules et glomérules du cortex rénal est également constatée.

Ces modifications tissulaires causées par le venin sont confirmées par une perturbation du taux des enzymes dans le sérum et les différents organes de l'animal. En effet, une diminution du taux des activités enzymatiques, transaminases (GOT et GPT), lactate déshydrogénase (LDH), phosphatase alcaline (PAL) et créatine kinase (CK) est observée dans tous les organes se traduisant par leur élévation dans le sérum. Cette perturbation est probablement due à la diffusion des enzymes cellulaires des organes vers le sang. La neutralisation des perturbations observées a été entreprise dans cette étude par l'utilisation d'un immun-sérum constitué de fragments d'immunoglobulines, 30 minutes après une envenimation expérimentale. Les résultats obtenus aussi bien par l'approche histologique que métabolique montrent que les fragments d'immunoglobulines semblent neutraliser les effets du venin d'*Androctonus australis hector* avec une meilleure organisation de certaines structures tissulaires endommagées et une normalisation relative du taux des enzymes.

envenomation
immunotherapy
mouse
histopathological study
enzymatic activity
Androctonus australis hector
Algeria
Maghreb
North Africa

envenimation
immunothérapie
souris
histopathologie
activité enzymatique
Androctonus australis hector
Algérie
Maghreb
Afrique du Nord

Introduction

Les accidents provoqués par les piqûres de scorpions sont souvent graves. Leur fréquence pose un sérieux problème de santé publique dans plusieurs régions du monde.

La toxicité des venins de scorpions est essentiellement due à des neurotoxines de faible poids moléculaire, ayant une forte affinité pour les canaux sodium et potassium des cellules excitables (15).

Lors d'une envenimation, la distribution et la répartition du venin du compartiment sanguin vers les organes est un processus rapide pouvant engendrer des altérations histopathologiques et métaboliques très importantes. Des études expérimentales réalisées sur les effets histopathologiques causés par les venins de scorpions ont montré plusieurs changements au niveau du myocarde, du foie, des alvéoles pulmonaires, de la rate et des reins. Le venin de *Centruroides sculpturatus* semble provoquer chez le rat une désorganisation générale des fibres myocardiques avec des œdèmes et une hémorragie dans l'espace interstitiel (3). Des altérations tissulaires ont également été observées par MOHAMED *et al.* (16) et par EL ASMAR *et al.* (6) au niveau du foie, du poumon et du rein de souris et de rats envenimés avec le venin de *Leiurus quinquestriatus*.

L'intensité des modifications tissulaires a été montrée dans d'autres envenimations expérimentales; le venin de *Tityus serrulatus* induit chez les rats des nécroses et des hémorragies au niveau des organes poumon, rein, foie et cœur (4).

Les toxines de venin de scorpion ont également une action sur le myocarde, le foie et le poumon des personnes envenimées. L'examen anatomo-pathologique montre une congestion pulmonaire, un œdème alvéolaire et interstitiel, des hémorragies, une dégénérescence des fibres musculaires ainsi qu'une nécrose des hépatocytes (5, 8).

Des modifications métaboliques ont été observées lors des envenimations accidentelles et expérimentales. Des variations dans les activités enzymatiques, marqueurs de certaines lésions tissulaires, ont été rapportées. Le venin de *Tityus serrulatus* provoque une élévation importante du taux des transaminases, de la lactate déshydrogénase, de la phosphatase alcaline et de la créatine kinase dans les sérums de rats (4). L'élévation du taux de la créatine kinase et des transaminases dans le sang a été également observée chez les personnes envenimées par le venin de *Leiurus quinquestriatus* et le venin de *Tityus serrulatus* (2, 9, 21).

L'immunothérapie constitue actuellement le seul traitement susceptible de neutraliser les toxines de scorpion (17, 19). Les données bibliographiques ne semblent pas signaler des réactions secondaires lors de l'immunothérapie (20). Cependant, la dose à administrer est souvent déterminée en fonction des symptômes cliniques et de la précocité des signes traduisant une envenimation grave.

L'étude entreprise consiste à montrer d'une part, les modifications enzymatiques et histopathologiques après envenimation des souris avec le venin d'*Androctonus australis Hector* avec une dose sublétales ou une DL50, et, d'autre part, de contrôler l'efficacité de l'immunothérapie à neutraliser ces perturbations physiopathologiques.

Matériel

Matériel biologique

Venin

Le venin de scorpion *Androctonus australis Hector* (*Aah*) obtenu par stimulation électrique a été fourni par l'Institut Pasteur de l'Algérie. Ce venin est conditionné sous forme lyophilisée et conservé à 4 °C.

Antivenin de scorpion

Un immun-sérum prélevé à partir du sang d'un cheval hyperimmunisé avec la fraction toxique majoritaire (F_{Tox}G50 *Aah*) est précipité par le sulfate d'ammonium. Les immunoglobulines G récupérées subissent un clivage enzymatique par la pepsine. Les fragments d'IgG sont ensuite soumis à plusieurs techniques chromatographiques. La spécificité et la pureté de ces fragments ont été vérifiées par électrophorèse SDS-PAGE et ELISA simple (14). Le titre protecteur de l'antivenin est estimé à 2550 µg de venin/ml de sérum/20 g de souris correspondant à 150 DL50/ml de sérum/20 g de souris.

Souris

Les souris utilisées lors des expérimentations sont de race Swiss (20 ± 2 g) fournies par l'annexe de Kouba de l'Institut Pasteur de l'Algérie.

Matériel non biologique

Les produits chimiques et les réactifs utilisés sont :

- la créatine kinase (CK E.C 2.7.3.2), la lactate déshydrogénase (LDH EC 1.1.1.27) et la phosphatase alcaline (PAL EC 3.1.3.1) fournis par Bayer (Allemagne);
- la glutamate oxaloacétique transaminase (GOT E.C 2.6.1.1), la glutamate pyruvique transaminase (GPT EC 2.6.1.2) fournis par Biotrol (France);
- hématoxyline, acide picrique, acide acétique, éthanol, toluène et éosine fournis par Merck (Allemagne).

Méthodes

Protocole expérimental d'envenimation des souris

Des lots de souris ont été divisés en trois groupes à raison de huit souris par lots. Le premier groupe servant de témoin a reçu (s.c.) 100 µl d'eau physiologique. Les animaux du groupe II ont reçu une injection (s.c.) de 100 µl d'une dose sublétales (10 µg/20 g de souris) de venin d'*Aah*. Les souris du groupe III ont reçu une injection (i.p.) de 500 µl de fragments F(ab')₂ anti F_{Tox}G50 *Aah* (2,2 mg/20 g de souris) 30 minutes après injection (s.c.) d'une dose sublétales de venin d'*Aah* (10µg/20 g de souris). Les animaux ont été sacrifiés 24 heures après injection du venin.

Dans les mêmes conditions expérimentales que citées ci-dessus, des souris ont reçu (s.c.) 100 µl d'une DL50 (17 µg/20 g souris), ensuite sacrifiées 24 heures après envenimation.

Étude histologique

Les organes (foie, cœur, rein et poumon) prélevés des souris ont été immergés dans une solution de fixateur, le Bouin aqueux, pendant 4 jours à température ambiante. Les coupes d'organes (7 µm) ont été colorées à l'hématoxyline et l'éosine pour l'examen microscopique.

Étude biochimique

Après sacrifice des animaux, les organes (foie, cœur et reins) ont été prélevés puis homogénéisés dans de l'eau physiologique. Le sérum et les surnageants tissulaires ont été récupérés après centrifugation du sang et des organes homogénéisés. Le dosage des enzymes (GOT, GPT, PAL et LDH) au niveau du sérum et des homogénats d'organes (foie, cœur et reins), réalisé 24 heures après envenimation sauf pour la CK (3 heures), a été effectué selon les protocoles établis par les firmes Bayer et Biotrol.

Expression des résultats

Les activités enzymatiques sont exprimées en UI/l et représentent la moyenne de 3 essais (moyenne \pm écart-type). Les résultats obtenus ont été traités statistiquement par le test de Student t.

Résultats

Effets du venin d'*Androctonus australis hector* sur les structures tissulaires

Une étude histopathologique a été réalisée sur les organes foie, cœur, reins et poumons après envenimation des souris avec une dose sublétales (10 μ g/20 g souris) ou une DL50 (17 μ g/20 g souris) de venin de scorpion d'*Aah*.

Les hépatocytes, les cellules myocardiques, les glomérules, les tubules (proximaux et distaux) du cortex rénal et le parenchyme pulmonaire des souris témoins ne présentent aucune altération.

L'injection (s.c.) d'une dose sublétales ou d'une DL50 de venin d'*Aah* à des souris montre des modifications morphologiques et une désorganisation de la structure tissulaire de tous les organes étudiés.

L'observation microscopique du foie de souris envenimées avec une dose sublétales indique que la plupart des cellules hépatiques ont perdu leur membrane cytoplasmique. Certaines cellules sont turgescentes et présentent un aspect ballonisé. Des zones nécrotiques sont observées. Les noyaux sont pycnotiques ou inexistant (caryolyse). Il apparaît une dilatation des espaces sinusoidales et des œdèmes entre les cellules (figure 1).

Les lésions retrouvées au niveau du tissu myocardique des souris envenimées avec une dose sublétales ou une DL50 de venin d'*Aah* se traduisent par des changements dégénératifs

des fibres myocardiques. Des régions hémorragiques et un œdème interstitiel sont observés entre les fibres musculaires dont quelques-unes sont dépourvues de noyaux (figure 1). L'envenimation des souris avec les deux doses de venin d'*Aah* a montré des changements dégénératifs dans l'épithélium tubulaire du cortex rénal. Les tubules proximaux et distaux sont gonflés et troubles. Les lumières des tubules ne sont plus distinguées. Les limites séparant les glomérules des tubules sont rompues et les cellules de chacune des deux structures se retrouvent dispersées. Les glomérules semblent complètement désorganisés (résultats non présentés ici)

L'examen histologique des coupes de poumon a montré un épaississement des parois alvéolaires et une infiltration de polynucléaires après injection d'une dose sublétales ou d'une DL50 de venin d'*Aah*. Des zones hémorragiques dans le poumon sont également présentes (résultats non présentés ici)

Les effets après envenimation des souris avec une DL50 de venin d'*Aah* sont plus intenses que ceux de la dose sublétales; des hémorragies, des désorganisations et des nécroses sont retrouvées au niveau de toutes les structures tissulaires.

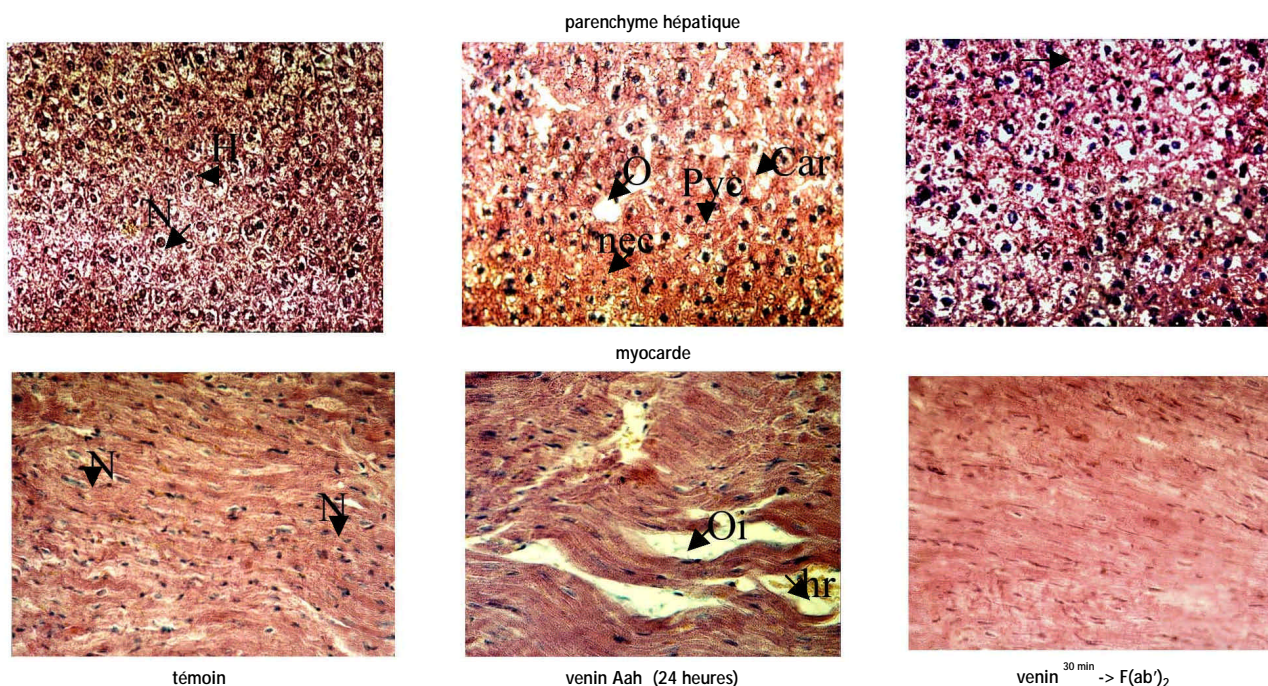
La capacité neutralisante des fragments F(ab')₂ anti F_{tox}G-50 *Aah* après injection d'une dose sublétales ou d'une DL50 de venin d'*Aah* sur les modifications histopathologiques du foie, cœur, rein et poumon des souris a été également analysée.

L'immun-sérum est administré (2,2 mg/20 g souris) à des souris par voie i.p. 30 minutes après injection (s.c.) d'une dose sublétales ou une DL50 de venin d'*Aah*. Les organes, foie, cœur, reins et poumon, ont été prélevés 24 heures après envenimation ainsi que les organes du témoin (figure 1).

La quasi-totalité des perturbations tissulaires (foie et cœur) induites par une dose sublétales ou une DL50 de venin d'*Aah* a été neutralisée. Les hépatocytes ont une structure semblable à celle du témoin. Aucune hémorragie ni aucun œdème n'ont été constatés (figure 1).

Figure 1.

Effets d'une dose sublétales du venin d'*Aah* (10 μ g/20g souris) et de l'immunothérapie sur le parenchyme hépatique et le muscle myocardique de souris (coloration : hématoxyline-éosine, x 40).
Effects of a sublethal dose of *Aah* venom (10 μ g/20g mouse) and of immunotherapy on the hepatic parenchyme and myocardial muscle of mice (coloring:hematoxyline-eosine, x 40)



Car : caryolyse ; H : hépatocyte ; Hr : hémorragie ; N : noyau; nec : nécrose; Pyc : pynose; Oi : œdème interstitiel; O : œdème

La neutralisation des effets induits par une dose sublétales ou une DL50 de venin d'*Aah* avec les fragments F(ab')₂ anti F_{Tox}G-50 *Aah* indique également l'absence d'hémorragie et d'œdème interstitiel au niveau du cœur. Les fibres myocardiques n'ont subi aucune modification.

Il semblerait cependant que la capacité neutralisante de l'antivenin soit moins efficace au niveau du rein et du poumon, quelle que soit la dose de venin. Les parois alvéolaires et le cortex rénal montrent toujours une désorganisation.

Effets du venin d'*Androctonus australis hector* sur les activités enzymatiques

Les effets d'une dose sublétales et d'une DL50 du venin d'*Aah* sur les activités enzymatiques de la GOT, la GPT, la PAL, la CK et la LDH ont été étudiés (tableau I). Le dosage de ces enzymes a été réalisé dans le sérum et les homogénats d'organes (foie, cœur et reins) 24 heures après l'envenimation. Le dosage de la CK a été effectué 3 heures après l'envenimation. Les résultats obtenus sont comparés à ceux des souris témoins. L'administration d'une dose sublétales de venin d'*Aah* (10 µg) entraîne une diminution significative du taux des transaminases hépatiques (GOT et GPT), ainsi que des enzymes cardiaques (CK et LDH) (tableau I).

La mesure des activités PAL, GOT et LDH indique également une diminution de leur taux au niveau des reins de souris 24 heures après injection (s.c.) d'une dose sublétales ou d'une DL50 du venin d'*Aah* (tableau I). Cette diminution est due aux altérations tissulaires provoquées par le venin entraînant ainsi une libération des enzymes vers le milieu extracellulaire (tableau I).

En effet, le taux de toutes les enzymes a augmenté de manière significative ($p < 0,05$) dans le sérum des souris envenimées avec une dose sublétales ou une DL50 de venin d'*Aah* (tableau I). Les effets d'un antivenin administré (i.p.) 30 minutes après injection d'une dose sublétales (10 µg) d'*Aah* sur les activités enzymatiques LDH, GOT, GPT, PAL et CK du sérum, du

foie, du cœur, des reins des souris ont été également étudiés. Les résultats obtenus sont comparés à ceux des souris envenimées (tableau II).

L'antivenin composé des fragments F(ab')₂ anti F_{Tox}G-50 *Aah* induit une restauration significative du taux des enzymes aussi bien dans les organes (foie et cœur) que dans le sérum des souris envenimées avec une dose sublétales de venin d'*Aah* (tableau II). La neutralisation ne semble pas être significative au niveau du rein pour les enzymes GOT et GPT, bien que l'étude histologique ait montré une restauration partielle.

Discussion

L'injection (s.c.) d'une dose sublétales ou d'une DL50 de venin d'*Aah* a provoqué des changements histopathologiques au niveau du parenchyme hépatique et du myocarde. Les mêmes modifications induites par ce venin ont été observées dans d'autres envenimations scorpioniques expérimentales au niveau du foie (4, 16). L'implication des composés actifs du venin tels que les phospholipases responsables de l'hydrolyse des phospholipides membranaires est rapportée par ces auteurs. Des études réalisées avec le venin de *Leiurus quinquestriatus* ont montré que la turgescence des hépatocytes serait une conséquence de l'augmentation du flux des ions Ca²⁺ qui activeraient les phospholipases (3). Le foie étant richement vascularisé, il constitue également un organe cible de nombreuses toxines.

Des lésions similaires du myocarde après injection du venin d'*Aah*, notamment œdème et hémorragie, ont été décrites après injection d'une dose sublétales du venin *Tityus serrulatus* à des rats (4). Les toxines de ce venin semblent avoir une action directe sur les cardiomyocytes des rats envenimés (23).

D'autres auteurs rapportent que les neurotoxines des venins de scorpion affectent les membranes des cellules neuronales et des cellules musculaires en entraînant une modification du potentiel d'action et par conséquent une libération massive de neurotransmetteurs, tels que les catécholamines et l'acétylcholine responsables notamment des dysfonctionnements cardiaques et pulmonaires (7, 11).

L'observation des structures des poumons et des reins après envenimation par le venin d'*Aah* a montré des altérations tissulaires au niveau de ces organes. Les parois alvéolaires sont élargies et envahies par des polynucléaires. Les mêmes observations ont été également rapportées après envenimation des rats avec le venin de *Tityus serrulatus*. Une dilatation des parois alvéolaires avec un œdème pulmonaire a été induite après injection (i.v.) d'une dose sublétales de venin ou de sa fraction toxique majoritaire (4). Ces perturbations seraient la conséquence de l'augmentation de la perméabilité des capillaires sanguins pulmonaires (1).

L'injection d'une dose sublétales ou d'une DL50 du venin d'*Aah* a provoqué également des perturbations métaboliques se traduisant par une augmentation significative des activités enzymatiques dans le sérum. L'augmentation du taux des transaminases, CK, PAL et LDH dans le sang peut être due à la libération des neuromédiateurs et/ou aux lésions tissulaires (4). L'apparition de ces enzymes dans le sérum dépend en particulier du nombre de cellules atteintes et du tissu lésé.

Tableau I.

Effets d'une dose sublétales du venin d' <i>Aah</i> sur quelques enzymes métaboliques sériques et des organes (foie, cœur et rein) de souris envenimées (moyenne ± écart-type, n = 3).						
Effects of a sublethal dose of <i>Aah</i> venom on some metabolic serum enzymes and organs (liver, heart and kidney) of poisoned mice (average ± standard deviation, n = 3).						
		GOT	GPT	CK §	LDH	PAL
sérum	témoin	11,14 ± 3,44	29,24 ± 4,41	280 ± 7,15	212 ± 0,84	73,79 ± 12,84
	venin 24 h	21,06 ± 1,56 **	49,79 ± 2,59 **	408 ± 4,56 ***	333,87 ± 0,85 ***	229,9 ± 10,57 **
cœur	témoin	33,61 ± 13,27	186,82 ± 5,14	1520 ± 4,23	623,4 ± 3,72	ND
	venin 24 h	16,45 ± 12,56	120,47 ± 3,55 ***	942,7 ± 4,09 ***	171,86 ± 2,95 ***	ND
foie	témoin	32,9 ± 5,12	36,53 ± 0,87	ND	208 ± 2,53	75,81 ± 4,59
	venin 24 h	12,09 ± 0,47 **	18,04 ± 0,65 **	ND	88,79 ± 2,11 ***	29,31 ± 4,12 ***
rein	témoin	27,68 ± 4,69	6,103 ± 3	ND	104,8 ± 0,28	9,64 ± 2,88
	venin 24 h	19,28 ± 3,85 **	6,103 ± 3	ND	44,4 ± 0,2 ***	3,7 ± 2,12 **

Tableau II.

Effets de la neutralisation par les fragments F(ab')₂ anti F_{Tox}G-50 *Aah* après envenimation des souris par une dose sublétales du venin d'*Aah* sur quelques enzymes métaboliques sériques et des organes (foie, cœur et rein) de souris envenimées (moyenne ± écart-type, n = 3).

Effects of neutralization by anti-F_{Tox}G-50-*Aah* F(ab')₂ fragments after envenimation of mice by a sublethal dose of *Aah* venom on some metabolic serum enzymes and organs (liver, heart and kidney) of poisoned mice (average ± standard deviation, n = 3).

		GOT	GPT	CK §	LDH	PAL
sérum	venin 24 hr	21,06 ± 1,56	49,79 ± 2,59	408 ± 4,56	333,87 ± 0,85	229,9 ± 10,57
	F(ab') ₂	11,06 ± 2,89 **	22,11 ± 3,91 ***	267,12 ± 4,85 **	208,8 ± 0,99 ***	80,4 ± 8,92 **
cœur	venin 24h	16,45 ± 12,56	120,47 ± 3,55	942,7 ± 4,09	171,86 ± 2,95	ND
	F(ab') ₂	29,36 ± 9,8 *	173,57 ± 4,88 **	1509 ± 2,86 ***	615,2 ± 2,72 **	ND
foie	venin 24 hr	1309 ± 0,47	18,04 ± 0,65	ND	88,79 ± 2,11	29,31 ± 4,12
	F(ab') ₂	31,93 ± 3,89 *	34,67 ± 0,6 **	ND	210,1 ± 1,83 **	39,68 ± 3,36 *
rein	venin 24 hr	19,28 ± 3,85	10,26 ± 3	ND	44,4 ± 0,2	3,7 ± 2,12
	F(ab') ₂	19,57 ± 3,34	11,12 ± 2,09	ND	91 ± 0,53 *	9,065 ± 1,75 **

* p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001; § dosage effectué après 3 heures d'envenimation; ND non déterminé

En effet, l'augmentation du taux des enzymes sériques CK et LDH chez des patients envenimés par les venins de scorpions *Tityus trinitatis* ou *Tityus serrulatus* a été accompagnée d'une altération du tissu myocardique (5, 10). D'autres auteurs ont également rapporté une augmentation du taux des enzymes sériques GOT, GPT et PAL chez les rats envenimés (i.v.) avec le venin de *Tityus serrulatus*. Ils ont observé également des lésions tissulaires au niveau du foie et du rein (4).

L'efficacité de l'immunothérapie a été montrée dans plusieurs études d'envenimation expérimentales et cliniques (17, 18, 19). Dans notre étude, il est clairement établi que l'immunosérum administré dans un délai relativement court (30 minutes), présente un pouvoir neutralisant au niveau des organes foie et cœur. L'immunothérapie semble partiellement inefficace au niveau du cortex rénal. Ceci serait probablement dû à la fixation de certaines toxines à leurs récepteurs.

D'autres travaux ont montré que les antivenins constitués de fragments F(ab)₂ administrés dans des délais rapides et par voie intraveineuse sont capables de neutraliser la quasi-totalité du venin circulant et d'empêcher le déclenchement des effets induits par le venin (12, 13, 22). Une heure après une envenimation scorpionique, l'injection de l'antivenin par voie intraveineuse provoque une réduction partielle du venin dans les organes poumons et reins (18).

Conclusion

L'ensemble des résultats montre l'intensité des troubles biochimiques et histopathologiques provoqués par une envenimation expérimentale avec le venin d'*Aah*. Les effets de ce venin sur les structures tissulaires sont considérables. Tous les organes présentent une désorganisation cellulaire et métabolique. L'utilisation de l'immunothérapie dans la neutralisation du venin d'*Aah*, 30 minutes après l'envenimation, semble induire une restauration totale des altérations des organes cœur et foie, et partielle des organes reins et poumons. Il est par conséquent important de considérer l'intérêt d'administrer des fragments d'immunoglobulines à des délais rapides afin de neutraliser les toxines circulantes, responsables de plusieurs désordres physiologiques.

Références bibliographiques

1. AMARAL CFS, BARBOSA AJF, LEITE VHR, TAFURI WL & DE REZENDE NA - Scorpion sting-induced pulmonary oedema: evidence of increased alveolocapillary membrane permeability. *Toxicon*, 1994, **32**, 999-1003.
2. AMARAL CFS, LOPES JA, MAGALHAES RA & REZENDE NA - Electrocardiographic, enzymatic and echocardiographic evidence of myocardial damage after *Tityus serrulatus* scorpion poisoning. *Am J Cardiol*, 1991, **67**, 655-657.
3. BERTKE EM & ATKINS JH - Effect of *Centruroides sculpturatus* venom upon rat tissue: A histopathological study. *Toxicon*, 1961, **2**, 205-209.
4. CORRÉA MM, SAMPAIO SV, LOPES RA, MANCUSO LC, CUNHA OAB *et al.* - Biochemical and histopathological alterations

- induced in rats by *Tityus serrulatus* scorpion venom and its major neurotoxin tityustoxin-1. *Toxicon*, 1997, **35**, 1053-1067.
5. DAISLEY H, ALEXANDER D & PITT-MILLER P - Acute myocarditis following *Tityus trinitatis* envenoming: morphological and pathophysiological characteristics. *Toxicon*, 1999, **37**, 159-165.
6. EL ASMAR MF, IBRAHIM SA & RABIA F - Fractionation of scorpion (*Leiurus quinquestriatus* H and E) venom. *Toxicon*, 1972, **10**, 73-77.
7. FREIRE-MAIA L, CAMPOS JA & AMARAL CFS - Approaches to the treatment of scorpion envenoming. *Toxicon*, 1994, **32**, 1009-1014.
8. GUERON M, ADOLPH RJ, GRUPP IL, GABEL M, GRUPP G & FOWLER NO - Hemodynamic and myocardial consequences of scorpion venom. *Am J Cardiol*, 1980, **45**, 979-986.
9. GUERON M & SOFER S - Scorpion envenomation (Letter). *Chest*, 1991, **100**, 883-884.
10. HERING ES, JURCA M, VICHI FL, AZEVEDO-MARQUES MM & CUPO P - 'Reversible cardiomyopathy' in patients with severe scorpion envenoming by *Tityus serrulatus*: evolution of enzymatic, electrocardiographic and electrocardiographic alterations. *Ann trop Paediatr*, 1993, **13**, 173-182.
11. ISMAIL M - The scorpion envenoming syndrome. *Toxicon*, 1995, **33**, 825-858.
12. ISMAIL M, FATANI AJ & DABEES TT - Experimental treatment protocols for scorpion envenomation: a review of common therapies and an effect of kallikrein-kinin inhibitors. *Toxicon*, 1992, **30**, 1077-1083.
13. KRIFI MN, EL AYEYB M & DELLAGI K - New procedures and parameters for better evaluation of *Androctonus australis garzonii* (Aag) and *Buthus occitanus tunetanus* (Bot) scorpion envenomations and specific serotherapy treatment. *Toxicon*, 1996, **34**, 257-266.
14. LARABA-DJEBARI F & HAMMOUDI-TRIKI D - Purification et caractérisation des fragments F(ab)₂ à partir d'un sérum anti-scorpionique. *Arch Inst Pasteur Algérie*, 1999, **63**, 7-24.
15. MARTIN-EAUCLAIRE MF, LEGROS C, BOUGIS EP & ROCHAT H - Les toxines des venins de scorpion. *Ann Instit Pasteur*, 1999, **10**, 207-222.
16. MOHAMED AH, SALEM AM, AHMED S & BESHIR R - Histopathological effects of *Naja haje* snake venom and a venom gland extract of the scorpion *Buthus quinquestriatus* on the liver suprarenal gland and pancreas of mice. *Toxicon*, 1978, **16**, 253-261.
17. PEPIN-COVATTA S, LUTSCH C, GRADGEORGE M, LONG J & SCHERMANN JM - Immunoreactivity and pharmacokinetics of horse anti-scorpion venom F(ab)₂- scorpion venom interactions. *Toxicol Appl Pharmac*, 1996, **141**, 272-277.
18. REVELO M.P, BAMBIRRA EA, FERREIRA AP, DINIZ CR & CHAVEZ-OLORTEGUI C - Body distribution of *Tityus serrulatus* scorpion venom in mice and effects of scorpion antivenom. *Toxicon*, 1996, **34**, 1119-1125.
19. REZENDE NA, AMARAL CFS & FREIRE-MAIA L - Immunotherapy for scorpion envenoming in Brazil. *Toxicon*, 1998, **36**, 1507-1513.
20. REZENDE NA, DIAS MB, CAMPOLINA D, CHAVES-OLORTEGUI C, DINIZ CR & AMARAL CFS - Efficacy of antivenom therapy for neutralizing circulating venom antigens in patients stung by *Tityus serrulatus* scorpions. *Am J Trop Med Hyg*, 1995, **52**, 277-280.
21. SOFER S, SHAHAK E, SLONIM A & GUERON M - Myocardial injury without heart failure following envenomation by the scorpion *Leiurus quinquestriatus* in children. *Toxicon*, 1991, **29**, 382-385.
22. TARASIUK A, KHVATSKIN S & SOFER S - Effects of antivenom on hemodynamic pathophysiology in dog injected with *L. quinquestriatus* scorpion venom. *Toxicon*, 1998, **36**, 963-971.
23. TEIXEIRA AL, FONTOURA BF, FREIRE-MAIA L, MACHADO CRS, CAMARGOS ERS & TEIXEIRA MM - Evidence for a direct action of *Tityus serrulatus* scorpion venom on the cardiac muscle. *Toxicol*, 2001, **39**, 703-709.