

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

UNIVERSITE KASDI MERBEH-OUARGLA

FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE

DEPARTEMENT DES SCIENCES BIOLOGIQUES



Mémoire Master Académique

Spécialité Biochimie Appliquée

Thème :

**Etude hématologique des venins
scorpioniques des espèces de la région de
Ouargla**

Présenté et soutenu publiquement Le: 29/09/2020

Par: BECHOUNI TAMADHOR

Devant le jury composé de :

BISSATI Samia	Président	Professeur UKM Ouargla
IDDER Mohamed Azzedine	Examineur	Professeur UKM Ouargla
KERBOUA Kheir Eddine	Promoteur	Doctor MAHU.UKM Ouargla
BOUDJENAH Saliha	Co- Promoteur	Professeur UKM Ouargla

Membre d'Honneur :

CHEHMA Abdelmadjid **Professeur** Doyen de la Faculté de Médecine. UKM Ouargla.

Année Universitaire: 2019/2020

Dédicace

*A la mémoire de mon regretté Papa **SALAH**
que dieu ait son âme en son paradis !*



*Je dédie ce travail à ma mère **AICHA**,
A mon fiancé **RIDA**,
A mes frères et sœurs surtout ma grande
sœur **FATIHA**,
A ma belle famille et mes chères amies.*

Bechouni Tamadhor

Remerciements

Je remercie le bon dieu qui m'a donné la force pour effectuer ce modeste projet de recherche. Je tiens à remercier mon encadreur **Dr. Kheir Eddine Kerkoua** pour toute sa surveillance et ses conseils tout au cours de la réalisation de mon projet, je le remercie aussi de nous avoir fournir toutes les conditions appropriées pour l'achèvement de cette modeste recherche, son insistance à fournir un coup de main par les informations et les incitations afin de poursuivre nos recherches.

Je remercie Madame le professeur **Boudjneh Saliha** notre Co-encadreur Proesseur à l'Université K.M. Ouargla.

Je remercie aussi **Mdm. BISSAÏ samia** pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant de présider le jury.

Et **Mr. IDDER Azzedine** pour avoir aimablement accepté d'examiner ce travail.

Je remercie aussi le chef de laboratoire centrale **M. Boumeakel** et les techniciens de laboratoire et le groupe d'infirmières et médecins des UMCet de la réanimation de l'hôpital **MOHAMMED BOUDJAF OUARGLA** pour leurs aides dans la collecte des échantillons et les données sur les envenimés.

Bechouni Tamadhor.

Liste des abréviations

CaCl₂: Chlorure de calcium.

CHN: Plasma humaine normale.

COA: Plasma coagulé.

COA +: Plasma plus coagulée.

COA P: Coagulation partielle.

ES: Envenimation scorpionique.

F: Formation d'une fibrine.

F++ : Formation d'une grande fibrine.

F- : Formation d'une petite fibrine.

Hb: Hémoglobine.

INR: International Normalized Ratio.

ISI: International Sensitivity Index.

IT: Immunothérapie.

LY: Lymphocytes.

MO: taux des Globules rouges.

NFS: Numération-Formule Sanguine.

PHN : Plasma humaine normale.

PLT: Plaquettes.

SAS: Serum anti-scorpion.

SHN: Sérum humaine normale.

TCA: Temps de céphaline activé.

TP: Taux de prothrombine.

TQ: Temps de Quick.

TS : Temps de saignement.

UMC : Urgence médico-chirurgicales.

WBC : Globules blancs.

Liste des tableaux

Tableau 1. Facteurs de coagulation (Mariebe, 1999).....	49
Tableau 2. Activité coagulante et anticoagulante des venins des scorpions.....	60
Tableau 3. Symptomatology de l'envenimation scorpionique.....	66
Tableau 4. Mélange pour détermination de la dose de CaCl_2 nécessaire à la coagulation.....	75
Tableau 5. Test de coagulation selon la technique de Cesari et Boquet.....	77
Tableau 6. Mesure d'activité coagulante après neutralisation du venin par F(ab)'_2 ...	78
Tableau 7. Le classement des résultats de la coagulation selon les aspects.....	82
Tableau 8. Fréquence des piqûres des scorpions selon l'âge.....	84
Tableau 9. Fréquence des piqûres des scorpions selon le sexe	84
Tableau 10. Fréquence des piqûres des scorpions selon l'heure de piqûre.....	85
Tableau 11. Fréquence des piqûres des scorpions selon les signes.....	86
Tableau 12. Variation hématologique selon le stade d'envenimation.....	88
Tableau 13. Différents poids et concentrations des venins des différentes espèces extraits électriquement.....	89
Tableau 14. Résultats des essais préliminaires.....	90
Tableau 15. Différents aspects de plasma de l'essai préliminaire.....	91
Tableau 16. Mesure d'activité coagulante des venins de l' <i>Androctonus australis</i> et l' <i>Androctonus amoreuxi</i>	92
Tableau 17. Résultats de la mesure d'activité coagulante de l' <i>Androctonus australis</i> et <i>Androctonus amoreuxi</i> après neutralisation des venins par F(ab)'_2 (SAS).....	93
Tableau 18. Résultat de Mesure d'activité coagulante de venin des <i>Androctonus aneas</i>	93

Tableau 19. Résultat des la mesure d'activité coagulante de venin des <i>Androctonus aneas</i> avec l'Immunothérapie F (ab) ₂	94
Tableau 20. Mesure d'activité anticoagulante de venin des <i>Buthacus aerinecola</i> , <i>Buthacus samiae</i> , et <i>Scorpio pinicus</i> , <i>Buthus occitanus</i> , <i>Orthochirus innesi</i>	95
Tableau 21. Résultats de la mesure d'activité anticoagulante de venin des <i>Buthacus aerinecola</i> , <i>Buthacus samiae</i> , <i>Scorpio punicus</i> , <i>Buthus occitanus</i> et l' <i>Orthochirus innesi</i> après neutralisation des venins par F (ab) ₂	96
Tableau 22. Aspect de témoin, plasma coagulé et plasma non coagulé.....	97
Tableau 23. Effet des venins sur la cascade de coagulation.....	108

Listes des figures

Figure 1. Fossile d'un scorpion de mer (Battaglio, 2009).....	5
Figure 2. Classification de scorpion (Marin, 1988).....	6
Figure 3. Face ventrale et dorsale d'un scorpion.....	6
Figure 4. Face dorsale d'un céphalothorax des <i>Androctonus australis</i>	7
Figure 5. Patte mâchoire des <i>Androctonus australis</i>	8
Figure 6. Chélicères des <i>Androctonus australis</i>	9
Figure 7. Patte ambulatoire des <i>Androctonus australis</i>	9
Figure 8. Tarse d'une patte ambulatoire des <i>Androctonus australis</i>	10
Figure 9. La partie inférieure du céphalothorax des <i>Euscorpilus carpathicus</i>	10
Figure 10. Queue des <i>Androctonus amoreuxi</i>	12
Figure 11. Telson poilu des <i>Buthus occitanus</i>	12
Figure 12. Différentes vues de telson.....	13
Figure 13. Anatomie du scorpion.....	14
Figure 14. Coupe transversale de l'ampoule venimeuse.....	15
Figure 15. <i>Androctonus australis</i>	17
Figure 16. <i>Androctonus amoreuxi</i>	17
Figure 17. <i>Androctonus aneas</i>	18
Figure 18. <i>Buthacus samiae</i>	19
Figure 19. <i>Buthacus aerinicola</i>	19
Figure 20. <i>Leiurus quinquestriatus</i>	20
Figure 21. <i>Orthochirus innesi</i>	21
Figure 22. <i>Buthus occitanus</i>	22

Figure 23. <i>Scorpio punicus</i>	23
Figure 24. Répartition des différentes espèces de scorpions identifiées à travers la wilaya de Ouargla.....	23
Figure 25. L' <i>OEdipode turquoise</i> , Laurent Rouschmeyer (2015).....	24
Figure 26. Parade nuptiale des <i>Androctonus australis</i>	25
Figure 27. Spermatophore des <i>Buthus gibbosus</i>	25
Figure 28. Femelle d' <i>Euscorpius sp</i> et sa progéniture, Olivier Leblanc (2015).....	25
Figure 29. Procédé pharmaceutique (Schéma général) de production des sérums thérapeutiques.....	37
Figure 30. Techniques de purification des immunoglobulines : précipitation par les sels.....	39
Figure 31. Appareillage muni d'un logiciel d'exploitation programmable pour une purification à grande échelle des globulines par l'acide caprylique, fait par Riera Nadeu (Barcelone, Espagne) (Mpandi et al. 2007).....	40
Figure 32. Extraction électrique du venin d'un scorpion.....	41
Figure 33. Extraction manuelle de venin du scorpion.....	42
Figure 34. Physiologie de l'hémostase.....	47
Figure 35. Les étapes de l'agrégation plaquettaire.....	51
Figure 36. Les deux voies de la coagulation et les tests <i>in vitro</i> d'exploration de la coagulation plasmatique.....	57
Figure 37. Déroulement de la coagulation, complexe prothrombinase (Maries, 1999).....	58
Figure 38. Les étapes de la fibrinof formation (Jobin, 1995).....	60
Figure 39. Stabilisation de la fibrine.....	61
Figure 40. Composants du système fibrinolytique : activateurs (3 voies d'activation) et principaux inhibiteurs.....	64

Figure 41. Action de différentes protéines de venins deserpentsur la fibrinolyse.....	66
Figure 42. Géographie de Ouargla.....	69
Figure 43. Les communes de Ouargla.....	70
Figure 44. Prélèvement sanguin d'un piqué scorpionique sur EDTA centrifugé.....	72
Figure 45. Analyseur hématologique (Hémogramme).....	73
Figure 46. Plasmas des patients piqués par des scorpions.....	75
Figure 47. Réactive pour la determination du temp de Quick et du temp de Prothrombine.....	75
Figure 48. Incubation du plasma à 37° pour la mesure du taux de protrombine + réactif incubé.....	76
Figure 49. Obsrvation de la fomation du fibrine à l'œil nu.....	76
Figure 50. Centrifugeuse.	77
Figure 51. Analyses statistiques des données clinico-biologiques.....	78
Figure 52. Extraction électrique du venin d' <i>Androctonus australis</i> au laboratoire d'immunologie.....	79
Figure 53. Venin extrais électriquement.....	79
Figure 54. Plasmas et sérums décongelés destinés à la réalisation d'un pool de Plasma et Sérum Humain Normal (PHN/SHN).....	78
Figure 55. Sérum humaine normale (SHN) et plasma citratéhumaine normale (CHN).....	79
Figure 56. Préparation du mélange réactionnel des essais préalables.....	79
Figure 57. Incubation du mélange des essais préalables à 37° et observation à l'œil nu après 30 minutes et 1 heure.....	79
Figure 58. Incubation du mélange des essais préalables à température du laboratoire et observation de la coagulation à l'œil nu après 2 heures.....	85

Figure 59. Différentes dilutions des venins des différentes espèces étudiées.....	85
Figure 60. Solubilisation du venin par l'Agitateur rotatoire.....	85
Figure 61. Préparation du mélange du test de la coagulation.....	86
Figure 62. Variations du taux des plaquettes en fonctions du temps chez les envenimes sévères.....	92
Figure 63. Formation d'une grande fibrine.....	96
Figure 64. Coagulation partielle.....	96
Figure 65. Plasma moins coagulée.....	96
Figure 66. Plasma plus coagulée.....	96
Figure 67. Variation d'activité coagulante des venins de l' <i>Androctonus australis</i> et <i>Androctonus amoreuxi</i> selon la concentration des venins.....	97
Figure 68. Activité coagulante des <i>Androctonus aneas</i>	99
Figure 69. Activité anticoagulante des des <i>Buthacus aerinecola</i> , <i>Buthacus samiae</i> , et <i>Scorpio punicus</i> , <i>Buthus occitanus</i> , <i>Orthochirus innesi</i> selon les concentrations des venins.....	100
Figure 70. Formation d'une fibrine.....	102
Figure 71. Formation d'une fibrine très petite.	102
Figure 72. Plasma coagulé.....	102
Figure 73. Résultat de test de coagulation après l'ajout des venins de différentes espèces des scorpions et du facteur tissulaire après incubation 2 minutes.....	103
Figure 74. Résultat de test de coagulation après l'ajout des venins de différentes espèces des scorpions et du facteur tissulaire après incubation 10 minutes.....	103
Figure 75. Effet des venins sur la cascade de coagulation.....	114
Figure 76. Effet des venins sur la fibrinolyse.....	114

Listes des annexes

Annexe 1. Fiche de renseignement.

Annexe 2. Différentes espèces de scorpions de Ouargla.

Annexe 3. Notice du sérum antiscorpionique de l'Institut Pasteur d'Algérie.

Annexe 4. International Sensitivity Index (ISI).

Annexe 5. Présentation de l'idée de l'étude hématologique des venins scorpioniques au Ministre de la santé.

Annexe 6. Une photo souvenir lors de la visite du Ministre de la santé du laboratoire d'Immunologie du Collège de Médecine

Annexe 7. Participation à l'exposition scientifique du 1^{er} novembre.

Annexe 8. Visite d'un piqué scorpionique dans la réanimation de Mohamed Boudief Ouargla.

Annexe 9. Présentation de l'étude au Ministre de l'Enseignement supérieur et au Wali de Ouargla lors de sa visite au laboratoire de recherche Scientifique de UKM.

Annexe 10. Participation au nouveau protocole de traitement proposé par le Dr KERBOUA Kheir Eddine et le personnel médical et paramédical, et l'article publié le 11 octobre 2020 dans la revue.

Sommaire

Dédicace.

Remerciements.

Liste des abréviations.

Liste des tableaux.

Liste des figures.

Liste des annexes.

Introduction..... 1

Premier Partie : Synthèse Bibliographique

Chapitre I : Généralités sur le scorpion.....4

I.1. Historique.....5

I.2. Morphologie du scorpion.....6

I.3. Anatomie.....14

I.4. Différents genres des scorpions de l'ancien monde existants en Algérie.....16

I.5. Régime alimentaire23

I.6. Reproduction.....24

Chapitre II : Généralités sur le venin scorpionique.....26

II.1. Introduction.....27

II.2. Propriétés du venin27

II.3. Mode d'action28

II.4. Pharmacocinétique du venin32

II.5. Physiopathologie de l'envenimation32

II.6. Facteurs de gravité et évolution	34
II.7. Traitements	35
II.8. Mode d'extraction	41
Chapitre III : Venin et effets hématologique.....	43
III.1. Hématologie.....	44
III.1.1. Le Sang	44
III.1.1.1. Les constituants du sang	44
III.1.1.1.1. Les constituants du sang	44
III.1.1.1.2. Le plasma et le sérum	44
III.1.1.1.3. Les cellules du sang	44
III.1.1.1.3.1. Les hématies	45
III.1.1.1.3.2. Les leucocytes	45
III.1.1.1.3.2.1. Les polynucléaires neutrophiles (PNN)	45
III.1.1.1.3.2.2. Les polynucléaires éosinophiles (PNEo)	46
III.1.1.1.3.2.3. Les polynucléaires basophiles (PNB)	46
III.1.1.1.3.2.4. Les Monocytes (Mono)	46
III.1.1.1.3.2.5. Les Lymphocytes (Ly)	46
III.1.1.1.3.3. Les plaquettes (Pq).....	47
III.1.2. Physiologie de l'hémostase	47
III.1.2.1. Physiologie de l'hémostase primaire (HP)	48
III.1.2.1.1. Les facteurs de l'HP.....	48
III.1.2.1.1.1. La paroi vasculaire (Endothelium+ Sous-endothélium)	48
III.1.2.1.1.1.a. L'endothélium	48
III.1.2.1.1.1.b. Le sous-endothelium	48

III.1.2.1.1.2.Les plaquettes (PQ)	48
III.1.2.1.1.3.Le facteur Willebrand (FW)	48
III.1.2.1.1.4.Le fibrinogène	49
III.1.2.1. Mise en jeu des différents paramètres de l'HP	49
III.1.2.2.1.Rupture de la continuité vasculaire, effraction vasculaire	49
III.1.2.2.2.Adhésivité plaquettaire	49
III.1.2.2.3.Activation plaquettaire	50
III.1.2.2.4.Agrégation	50
III.1.2.3.Physiologie de la coagulation	51
III.1.2.3.1.Les facteurs de la coagulation_ Nomenclature	51
III.1.2.3.1.1.Facteurs synthétisés par le foie	51
III.1.2.3.1.2.Facteurs synthétisés en présence de vitamine K.....	51
III.1.2.3.1.3.Facteurs consommés au cours de la coagulation	52
III.1.2.3.1.4.Facteurs contact	52
III.1.2.3.1.5.Phospholipides et calcium	52
III.1.2.3.1.6.Fibrinogène et facteur stabilisant la fibrine	53
III.1.2.4. Mise en jeu des facteurs de La coagulation	53
III.1.2.4.1. Deux voies vers l'activation de la prothrombine	53
III.1.2.4.1.1. La voie intrinsèque ou voie endogène	55
III.1.2.4.1.2. La voie extrinsèque ou voie exogène.....	56
III.1.2.4.2.Activation de la prothrombine	57
III.1.2.4.3.Voie commune vers la thrombine	58
III.1.2.4.4. Voie commune vers la fibrine.....	59

III.1.2.4.4.1. La transformation du fibrinogène en monomère de fibrine	59
III.1.2.4.4.2. L'activation du facteur stabilisant de la fibrine	60
III.1.2.5. Le système de régulation de la coagulation	61
III.1.2.5.1. Nécessité d'un système de régulation	61
III.1.2.5.2. Mécanismes non spécifiques	61
III.1.2.5.3. L'antithrombine et l'alpha-2-macroglobuline	62
III.1.2.5.4. Le système protéine C- Protéine E- Protéine S- Thrombomoduline.....	62
III.1.3. La fibrinolyse	62
III.1.3.1. Les facteurs de la fibrinolyse : Plasminogène et plasmine.....	62
III.1.3.2. Les inhibiteurs de la fibrinolyse	63
III.1.3.3. Mise en jeu des facteurs de la fibrinolyse	64
III.2. Venin et effets hématologiques.....	64
III.2.1. Venin et coagulation	64
III.2.2. Venin et fibrinolyse	66
III.2.2.1. Action des venins sur la fibrinolyse	66

Deuxième Partie : Partie pratique.

Chapitre I : Matériels et Méthodes.....	68
Introduction	69
I.1. Etude clinique	69
I.1.1. Région d'étude	69
I.1.1.a. Géographie	69
I.1.1.b. Climatologie.....	70
I.1.2. Lieu d'étude	70

I.1.2.1. Astreinte au niveau des UMC, pédiatrie, Réanimation de l'hôpital Mohamed Boudiaf Ouargla	70
I.1.2.2. Astreinte au niveau de laboratoire des UMC	72
I.1.2.2.a. Echantillonnage	72
I.1.2.2.b. Analyses hématologiques (Hémogramme)	72
I.1.2.2.c. Exploration de l'hémostase.....	73
I.1.2.2.d. Exploration de la coagulation plasmatique.....	74
I.1.2.2.e. Le temps de Quick (TQ)	74
I.1.2.3. Conservation des échantillons	76
I.1.3. Analyse statistique	77
I.1.3.1. Analyses descriptives	77
I.1.3.2. Test analytiques	78
I.2. Partie Expérimentale (<i>In vitro</i>).....	78
I.2.1. Extraction des venins.....	78
I.2. 2. Teste de coagulation	80
I.2.2.1. Les étapes de la Technique de Cesari et P. Boquet :.....	80
I.2.2.1.1. Constitution de pool de plasma normal et sérum normal.....	80
I.2.2.1.2. Préparation de chlorure de calcium	80
I.2.2.1.3. Préparation de venin	81
I.2.2.1.4. Recherche des propriétés coagulantes	82
I.2.2.1.4.1. Mesure d'activité coagulante avec venin	82
I.2.2.1.4.2. Mesure d'activité coagulante après neutralisation du venin par F (ab) ²	82

I.2.3. Test de coagulation du plasma avec facteur tissulaire et venin des différentes espèces	87
Chapitre II : Résultats.....	88
II.1. Etude clinique	89
II. 1.1. Analyse descriptive	89
II.1.1.1. Fréquence selon la résidence	89
II.1.1.2. Fréquence selon l'âge	89
II.1.1.3. Fréquence selon le sexe de l'envenimé	89
II.1.1.4. Fréquence selon l'heure de piqure	90
II.1.1.5. Fréquence selon l'espèce	90
II.1.1.6. Fréquence selon le stade d'envenimation	91
II.1.1.7. Fréquence selon les signes	91
II.1.2. Test analytiques	91
II.1.2.1. Variation du stade d'envenimation selon l'âge	91
II.1.2.2. Variation des cellules sanguines.....	92
II.1.2.2.a. Plaquettes	92
II.1.2.2.b. Variation des taux des cellules selon la durée d'envenimation	92
II.1.2.2.b.1. Relation entre la durée de l'envenimation et la sévérité de la maladie.....	93
II.1.2.2.C. Variation hématologique selon l'âge	93
II.1.2.2.D. Variation hématologique durant l'envenimation scorpionique	93
II.1.3. Résultats de test de temps de prothrombine (TP)	94
II.2. Résultats d'extraction	94
II.3. Résultats de la partie expérimentale.....	95

II.3.1. Résultats des essais préalables	95
II.3.2. Résultats de test de coagulation	97
II.3.2.1. Mesure d'activité coagulante des venins du l' <i>Androctonus australis</i> et l' <i>Androctones amoreuxi</i>	97
II.3.2.2. Mesure d'activité coagulante de l' <i>Androctonus australis</i> et <i>Androctonus amoreuxi</i> après neutralisation des venins par F (ab)' ₂	98
II.3.2.3. Mesure d'activité coagulante de venin des <i>Androctonus aneas</i>	99
II.3.2.4. Mesure d'activité coagulante de venin des <i>Androctonus aneas</i> avec F(ab)' ₂ (SAS)	99
II.3.2.5. Mesure d'activité anticoagulante de venin des <i>Buthacus aerinecola</i> , <i>Buthacus samiae</i> , <i>Scorpio pinicus</i> , <i>Buthus occitanus</i> , et l' <i>Orthochirus innesi</i>	100
II.3.2.6. Mesure d'activité anticoagulante de venin des <i>Buthacus aerinecola</i> , <i>Buthacus samiae</i> , <i>Scorpio pinicus</i> , <i>Buthus occitanus</i> et l' <i>Orthochirus innesi</i> après neutralisation des venins par F (ab)' ₂	101
II.3.3. Résultat de test de coagulation après l'ajout des venins scorpionique et du facteur tissulaire (Test de TQ <i>in vitro</i>).....	103
Chapitre III. Discussion	104
III. 1. Partie descriptive clinique	105
III.1.1. Fréquence selon la résidence	105
III.1.2. Fréquence selon l'âge	105
III.1.3. Répartition des piqures du scorpion selon le sexe	106
III.1.4. Fréquence selon les heures des piqures	107
III.1.5. Fréquence selon l'espèce.....	108
III.1.6. Fréquence selon le stade d'envenimation	109
III.2. Partie hématologique clinique	110

III.2.1. Variation des taux des cellules selon la durée d'envenimation	110
III.2.1.1. Plaquettes	110
III.2.1.2. Variation hématologique durant l'envenimation scorpionique selon l'âge..	110
III.2.1.3. Variation hématologique selon les stades d'envenimation.....	111
III.2.2. Discussion de résultats de test de TP	112
III.3. Partie hématologique expérimentale.....	112
III.4. Discussion des résultats de la mesure de TQ après l'ajout des venins et Facteurs tissulaire	113
Conclusion	115
Référence bibliographique	117
Annexes	134
Résumé	

Introduction

Introduction

L'envenimation scorpionique (ES) a été reconnue au milieu des années 80 comme un problème de santé publique en Algérie de par la morbi-mortalité qu'elle provoque et la charge financière qu'elle impose (**Laid et Oudjehane, 2014**).

L'Algérie est un grand pays, avec une superficie de 2381783 km² et se découpe en trois régions distinctes : Tell au nord, qui longe la mer Méditerranée, Hauts plateaux d'altitude moyenne et Sud ou Sahara constitué de bas plateaux désertiques, d'ergs et de reliefs montagneux. La densité exprimée en nombre d'habitants au km² passe de 220 au nord à 1,29 au sud (**Laid et al. 2012**).

La population exposée au risque de l'ES n'a cessé de croître, particulièrement au cours de la décennie écoulée (estimée à 71,9% en 2010 vs 29,6% en 1997), 26 wilaya ont notifié 35 497 cas de piqûre de scorpion en 1997, en 2010 elles sont 38 wilaya à avoir déclaré 49 574 cas de piqûre (**Laid et Oudjehane, 2014**).

Les accidents de piqûres de scorpions surviennent tout au long de l'année, mais ils prennent une ampleur particulièrement importante au cours des mois de juin, juillet, août et septembre au cours desquels surviennent 70,5% des cas de piqûre. En 2011, les mois de juillet et août regroupent à eux seuls 41,1% de la totalité des cas de piqûre (**Institut National de Santé Publique, 2011**).

L'espèce en cause et la plus dangereuse dans les ES en Algérie est *Androctonus australis*; elle envahit presque toutes les régions des hauts plateaux et du sud saharien (**Chippaux et Goyffon, 2008**).

Les piqûres de Scorpion chez l'homme provoquent généralement une lésion locale douloureuse. À l'occasion, cependant, des complications systémiques graves s'ensuivent, notamment une neurotoxicité (**Zlotkin et Shulov, 1969**), myocardite (**Poon-king, 1963**), pancréatite aiguë (**Bartholomew, 1970**) et avortement (**Osman et al. 1972**). Les descriptions cliniques des larmes tachées de sang et de l'urine, intrapéritonéale hémorragie et priapisme à la suite de piqûres de scorpion (**Balozet, 1971**) suggèrent une hémorragie concomitante et une thrombose peuvent survenir. Les caractéristiques de diffusion intravasculaire la coagulation après envenimation ont été décrits chez l'homme (**Devi et al. 1970**); (**Reddy et al. 1972**).

Plusieurs études hématologiques ont été fait par les chercheurs parmi les ; *Devi et al* ont étudié en 1970 les syndromes de défibrination chez les animaux dus par

Introduction

l'envenimation scorpionique et aussi Behçet et al en 2013, ont étudié cliniquement l'effet hématologique des venins scorpioniques (**Devi et al. 1970**).

Rabia et al ont étudié l'effet hématologique du venin du scorpion sur l'organisme des souris. Il y a aussi une étude clinique a été faite en 2016 par Ataman Köse et al, sur des patients piqués par des scorpions (**Rabia et al. 2015 ; Köse et al. 2016**).

Ghafourian et al ont étudié l'effet du venin d'*Hemiscorpius lepturus* (Scorpionida: Hemiscorpiidae) sur Leucocytes et sous-groupes de leucocytes dans le sang périphérique du rat, mais Il y a aucun étude en Algérie qui a été faites fait sur l'effet hématologique des venins scorpioniques, sauf l'étude de Balozet en 1952, qui a étudié l'effet hématologique d'un nombre limité des espèces algériennes (**Ghafourian et al. 2016 ; Balozet, 1952**).

Les complications de l'ES ont été expliqués pendant long temps par la théorie adrénégique (système sympathique et parasympathique), le probleme c'est que cette théorie n'explique pas toute la mortalité dans l'envenimation scorpionique, forcement il y a d'autre element pathologique qui sont impliqués dans l'envenimation scorpionique, essenssielement ; la théorie inflamatoire et la théorie hématologique.

La première étude qui a été fait dans le domaine l'hématologie dans l'ES c'est l'etude de Balozet (1952).

Balozet (1952) a recherché les propriétés coagulantes et anticoagulantes des venins des espèces nord-africaines suivants : *Scorpio maurus*, *Androctonus australis*, *Anndroctonus amoreuxi*, *Buthus occitanus*. Il a trouvé que seulement le venin de l'espèce *Androctonus australis* serait faiblement coagulant, ainsi que le venin de *Scorpio maurus* empêche la coagulation, les autres espèces n'ont aucune activité coagulante ou anticoagulante (**Balozet, 1952**).

Pour cela nous avons fait une recherche clinique (*In vivo*) et expérimentale (*In vitro*) afin de confirmer ou infirmerles résultats précédants de Balozet (1952), connaitre si l'envenimation scorpionique a une action coagulante ou anticoagulante sur les malades qui ont été piqués par les scorpions et aussi d'étudier les activités coagulante et anticoagulante des autres espèces non étudiées par les chercheurs. Nous avons utilisé la même technique qui a été utilisée par Balozet (1952) représentée par technique de Césari et P Boquet.

Introduction

Les venins étudiés dans notre travail étaient ceux de l'*Androctonus australis*, *Androctonus amoreuxi*, *Androctonus anneas*, *Buthus occitanus*, *Buthacus aerenicola*, *Buthacus samiae*, *Scorpio punicus* et l'*Orthochirus innesi*.

Première partie :

Synthèse bibliographique.

Chapitre I :

Généralités sur le scorpion.

I.1. Historique :

Les scorpions sont des Arachnides, les plus primitifs des Arthropodes, qui possèdent quatre paires de pattes et une queue prolongée par un crochet porteur d'un venin parfois mortel (**Lamart, 1835**). Ils sont les Chélicérates les plus anciennement connus. Ils font leurs apparitions, en milieu aquatique (**Figure 1**) au Silurien, il y a 450 millions d'années (**Pisani, 2004**), (**Goyffon, 2002**).



Figure 1. Fossile d'un scorpion de mer (Battaglio, 2009).

La transition vers le milieu terrestre s'est effectuée entre le Carbonifère et le Dévonien (entre 380 millions et 350 millions d'années) (**Dunlop et Webster, 1999**). Actuellement, toutes les espèces sont terrestres (**Brianna et al. 2005**).

Ces Arthropodes thermophiles ont franchi le cap de toutes les ères géologiques sans aucun changement de leur morphologie, par leur adaptabilité et leur plasticité écologique (**Ben cheikh et al. 1999**). Les scorpions sont des animaux apparus sur la terre à l'ère primaire, il y a quelques quatre cent millions d'années, les fossiles de ces premiers spécimens montrent une morphologie très comparable à celle des scorpions actuels (**Polis, 1996**).

Chapitre I : Généralités sur le scorpion.

Dans le monde, plus que 1500 espèces de scorpions sont décrites par les zoologistes, Elles sont toutes venimeuses mais inégalement dangereuses pour l'homme (Polis, 1996).

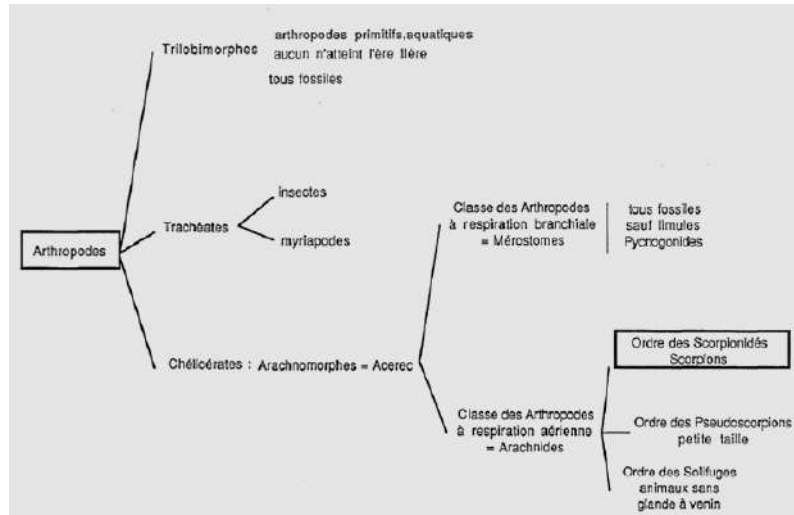


Figure 2. Classification de scorpion (Marin, 1988).

I.2. Morphologie d'un scorpion : Le corps d'un scorpion est nettement divisé en trois parties: le céphalothorax ou prosome, l'abdomen ou mésosome et la queue (post abdomen) ou métaosome, L'ensemble de métaosome et mésosome nommé **opisthosome**. (Figure 3).

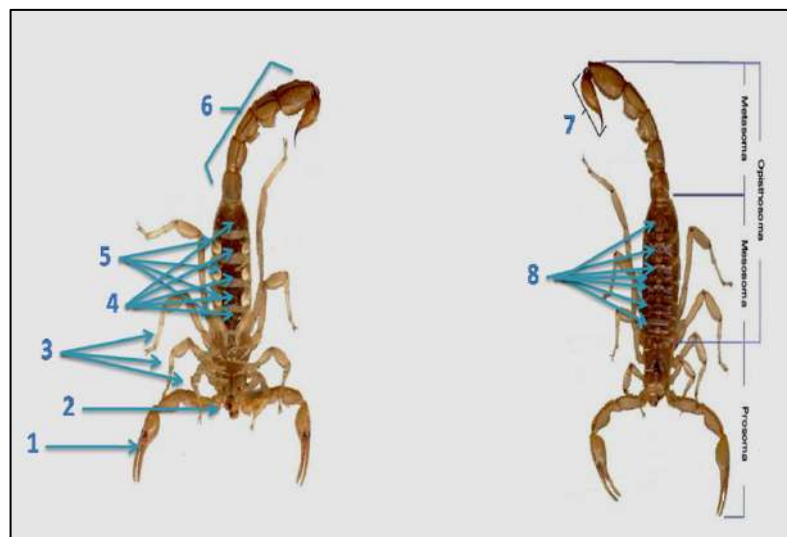


Figure 3. Face ventrale et dorsale d'un scorpion.

Chapitre I : Généralités sur le scorpion.

1/ patte mâchoire; 2/ chélicères; 3/ pattes ambulatoires; 4/ Sternites; 5/ stigmates; 6/ queue; 7/Telson ; 8/ Tergites.

I.2.1. Céphalothorax ou prosome : Les scorpions n'ont pas, comme les insectes, une tête distincte du thorax et de l'abdomen. Tête et thorax sont réunis en un seul bouclier (**Vachon, 1952**). : Le céphalothorax et cet ensemble, d'ailleurs, est largement soudé à l'abdomen, une paire de pattes mâchoires dotées de grosses pinces et quatre paires de pattes ambulatoires.

I.2.1.1. Face dorsale : Le céphalothorax est recouvert d'un bouclier chitineux unique, lisse ou parsemé de granulations disposées en carènes. La forme de ces carènes a une grande importance car elle est un critère de différenciation de certaines espèces. Située au centre du céphalothorax, se trouve une paire d'yeux médians, gros et foncés. Sur les angles antérieurs du céphalothorax, deux, trois, quatre ou cinq granulations noirâtres constituent les yeux latéraux.

Les axes de vue sont orientés de telle manière que le champ de vision est latéral, légèrement à la verticale, mais pas en avant, de sorte que le scorpion ne voit pas devant lui. On peut même douter de l'efficacité de sa vue car il ne réagit pas à l'approche de corps étrangers ni à celle de rayons lumineux (**figure 4**).

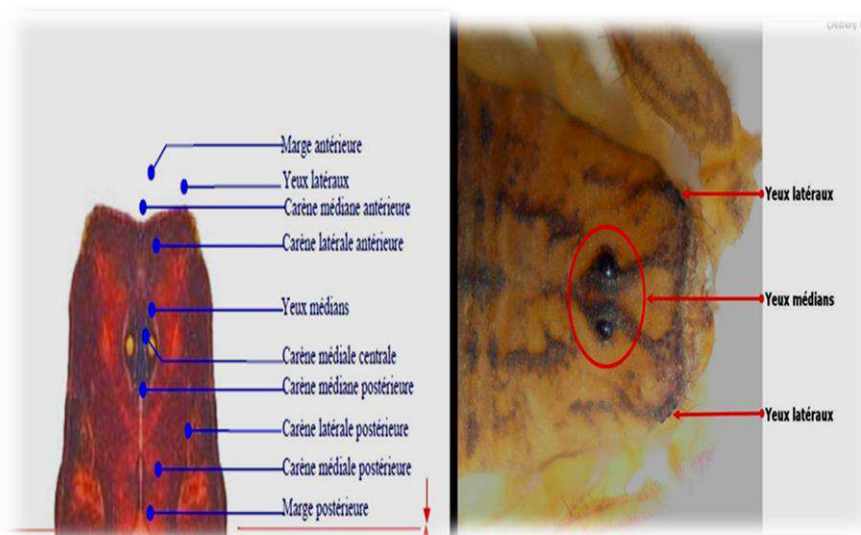


Figure 4. Face dorsale d'un céphalothorax des *Androctonus australis*.

Chapitre I : Généralités sur le scorpion.

I.2.1.2. Face ventrale : Situées dans la partie la plus antérieure du céphalothorax, les chélicères sont formés de trois articles en formes de pince : un article de base logé dans le céphalothorax, visible que lorsque les chélicères sont fortement protégés vers l'avant, et deux articles distaux formant une pince horizontale.

Le scorpion utilise ses pinces pour saisir les proies. Les pinces très mobiles, les passent aux chélicères, qui les dilacèrent. La bouche, qui peut faire une certaine saillie, vient alors absorber la bouillie qui en résulte (**Marin, 1988**).

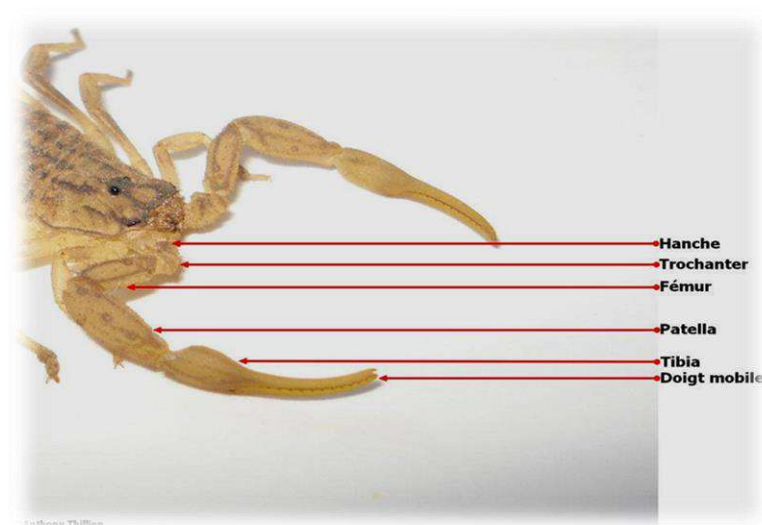


Figure 5. Patte mâchoire des *Androctonus australis*.

Les chélicères servent à déchiqueter les proies. Les pattes mâchoires comprennent six articles : les deux dernières qui forment la pince proprement dite, peuvent avoir différentes formes.

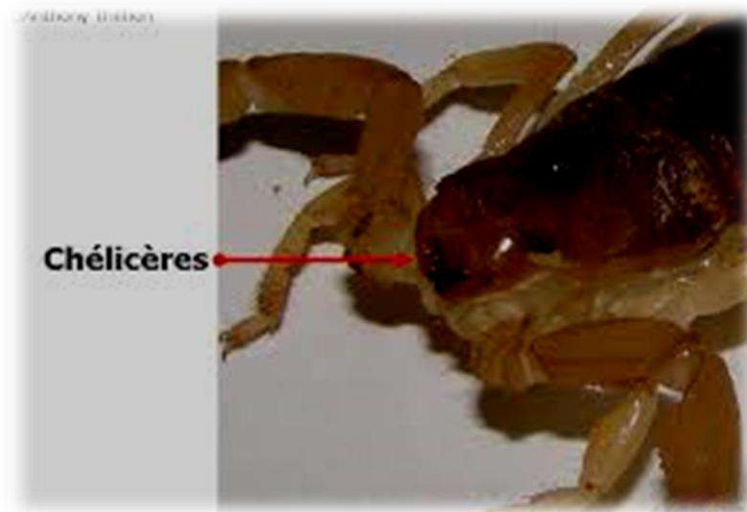


Figure 6. Chélicères des *Androctonus australis*.

Les pattes ambulatoires sont au nombre de quatre paires, attachées sous le céphalothorax, formées de huit articles chacune, permettant au scorpion de se déplacer. Sur tous ces articles, on peut voir de temps en temps des soies ou des épines (**figure 7**).

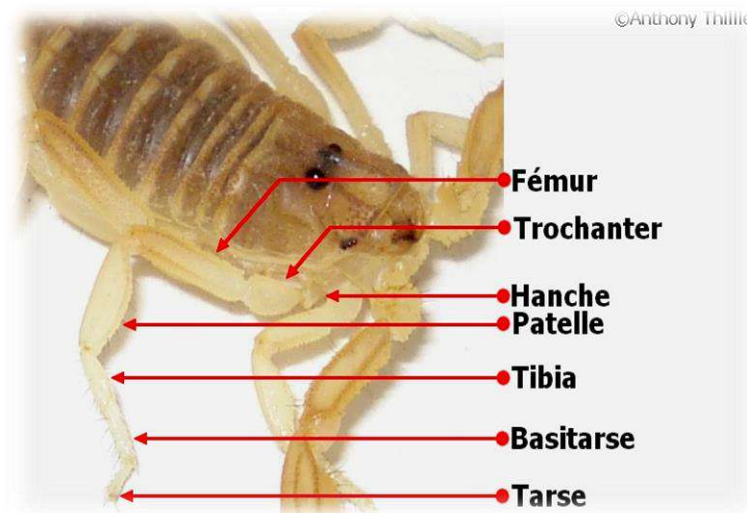


Figure 7. Patte ambulatoire des *Androctonus australis*.

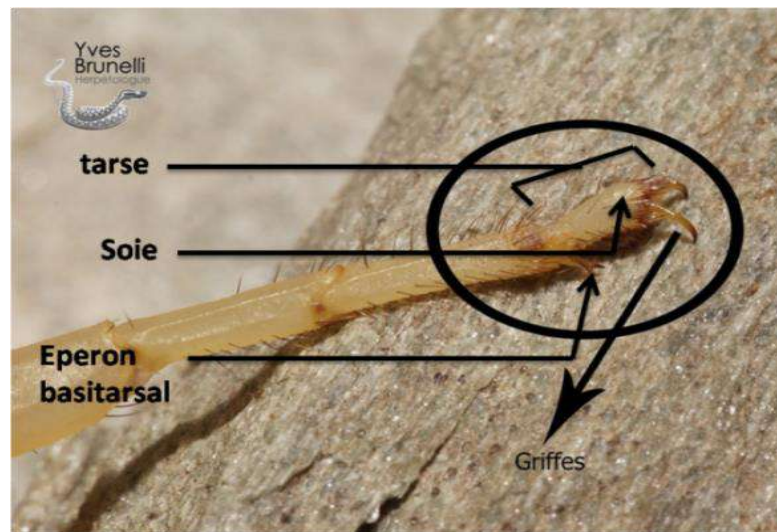


Figure 8. Tarse d'une patte ambulatoire des *Androctonus australis*.

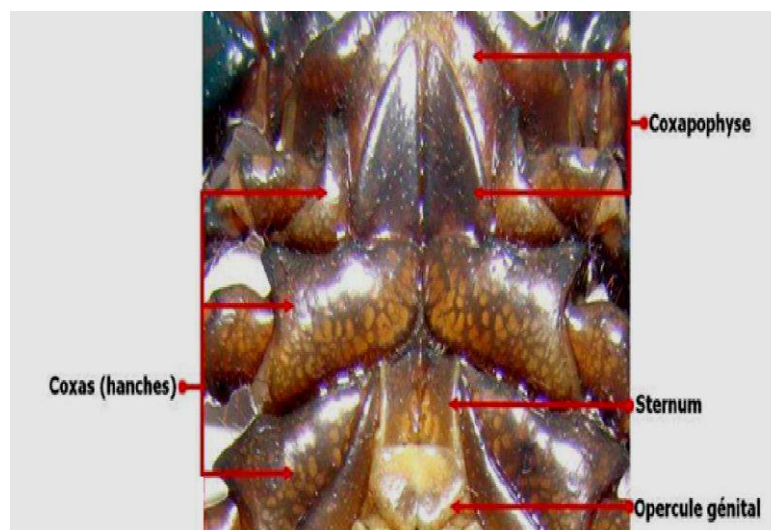


Figure 9. La partie inférieure du céphalothorax des *Euscorpilus carpathicus*.

I.2.2. l'abdomen ou mésosome : formé de sept segments dorsaux et ventraux portant peignes et organes génitaux.

I.2.2.1. Face dorsale : On y compte sept plaques dorsales, les antérieures étroites, la postérieure plus importante, rétrécie vers l'arrière en trapèze.

I.2.2.2. Face ventrale : En arrière des hanches, face ventrale, c'est-à-dire au début de l'abdomen, en arrière de la région génitale, existe une paire d'appendices curieux dont le nom suffit pour les décrire : les peignes. Les mâles comme les femelles en possèdent et on ne les trouve que chez les scorpions. Il est donc très facile, grâce à eux, de distinguer un Scorpion parmi tous les autres Arthropodes (**Vachon, 1952**). Les peignes sont disposés en une paire transversale et se composent d'une base formée de trois parties, de pièces intermédiaires et de lamelles allongées et imbriquées les unes dans les autres. Souvent les peignes de par leur longueur, débordent le corps, par leur pointe, sur les côtés.

Les mâles se distinguent dès le premier stade de leur vie, par la longueur de leurs peignes qui comptent de trente-deux à trente-huit dents, alors que chez la femelle ils sont plus courts et ne possèdent que vingt-cinq à vingt-neuf dents (**Marin, 1988**).

Sur cette face il est difficile de distinguer les sept plaques. Seules sont visibles les cinq postérieures portant chacune, latéralement, une paire de fentes stigmatiques, exceptée la dernière. Les stigmates sont les ouvertures des poumons. Ce sont de petites poches dans lesquelles se trouvent des lames disposées comme les feuilles d'un livre. La base des feuilletts s'ouvre sur une chambre respiratoire, qui, elle-même, est en relation avec l'extérieur par le stigmate. L'ouverture génitale occupe le premier anneau de l'abdomen mais elle est camouflée par une sorte de plaque plus ou moins ronde, sorte d'opercule.

I.2.3. la queue (post abdomen) ou métasome : Plus mince que l'abdomen, dépourvue d'appendices, formée de six anneaux métasomales. Le sixième ou telson porte la glande à venin et l'aiguillon (**Marin, 1988**).

I.2.3.1. La queue : Elle est généralement plus longue que le tronc. On y compte six anneaux indépendants. Le dernier anneau de forme hémisphérique ou telson, renferme une double glande venimeuse et se termine par un aiguillon effilé, recourbé, en forme de crochet concave en avant, que le scorpion peut aisément ramener au dessus de sa tête (c'est alors qu'il peut piquer), mais qu'il porte normalement enroulé au dessus de son dos (**figure 10**) (**Marin, 1988**).

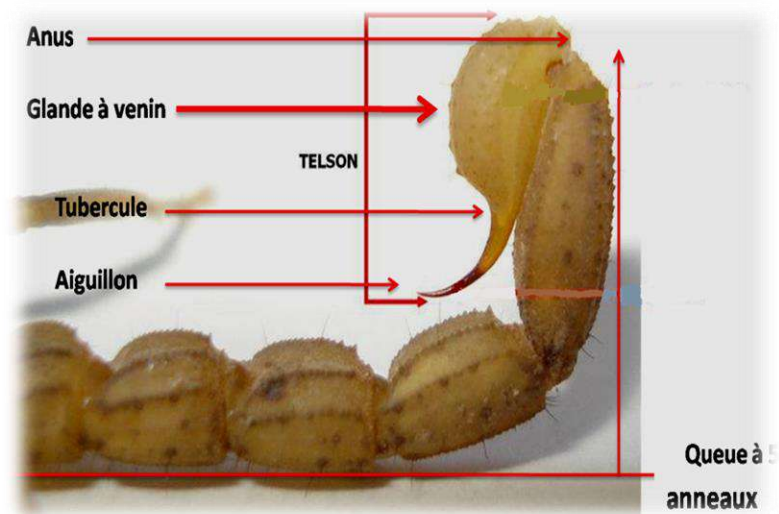


Figure 10. Queue des *Androctonus amoreuxi*.

Les scorpions sont glabres avec cependant, à certaines places, une pilosité courte. Ces poils sont reliés à un rameau nerveux (Figure 11). Ce sont autant de petites antennes qui mettent le scorpion en liaison avec le monde extérieur, soit par des vibrations de l'air, soit par le contact avec les corps durs. On les nomme "poils acoustiques" (Marin, 1988).



Figure 11. Telson poilu des *Buthus occitanus*.

I.2.3.2. Partie inoculatrice:

L'aiguillon présente deux orifices termino-latéraux, avec près de sa base sur la face interne, deux soies dites "aiguillonaires", constantes, semblant renseigner le scorpion sur la profondeur de pénétration de son arme. L'aiguillon peut exécuter quelques mouvements latéraux très limités et se meut principalement dans le sens vertical. La longueur de l'aiguillon varie avec le genre et l'espèce. Un scorpion pique toujours vers l'avant, jamais vers l'arrière (**Marin, 1988**), (malgré que cette méthode de pique est observé dans le laboratoire d'immunologie), (**Données de laboratoire, 2020**). Quand il veut se défendre, il relève son abdomen en arc, le détend d'un mouvement brusque et reprend sa position initiale. Mais quand il chasse, il se sert de ses pinces à la manière d'un étau pour maintenir sa proie, il relève l'abdomen et par un mouvement de bascule, fait pénétrer l'aiguillon dans le corps de l'animal captif (**Marin, 1988**).

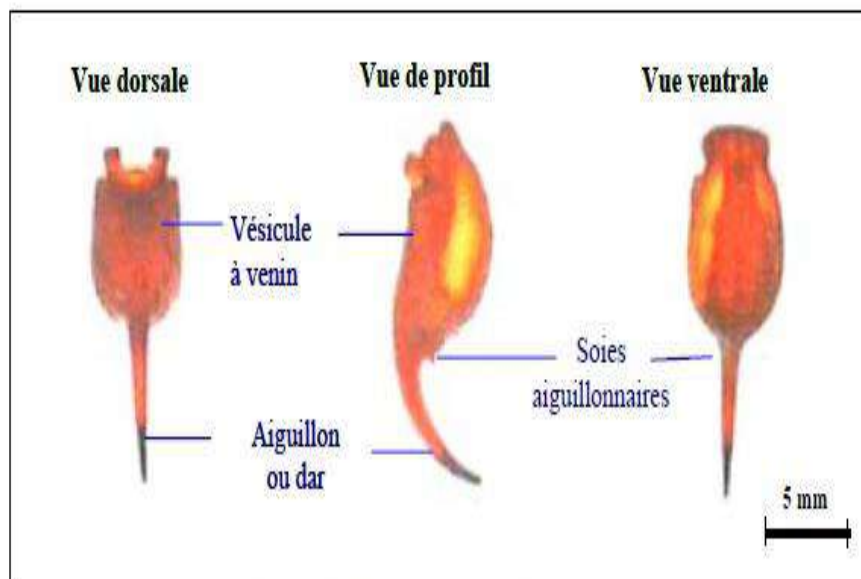


Figure 12. Différentes vues de telson.

I.3. Anatomie:

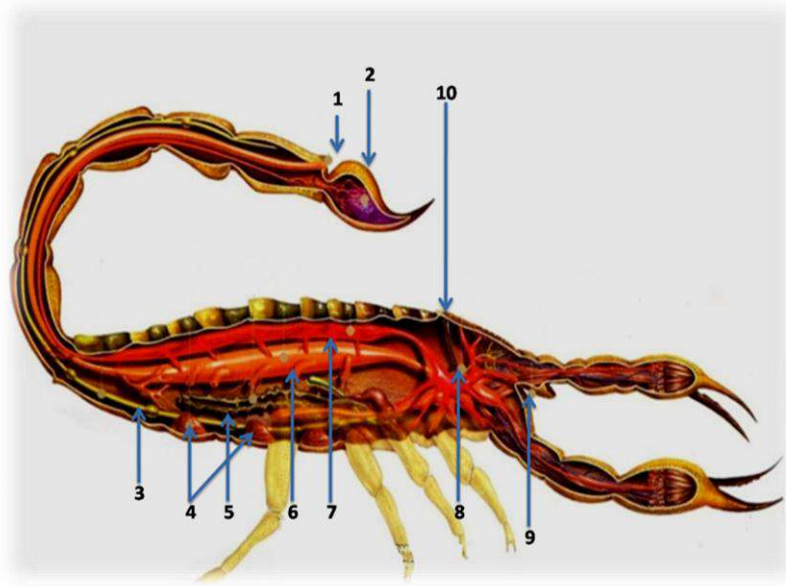


Figure 13. Anatomie du scorpion.

1 / Anus; 2 / Vésicule à venin; 3 /: Chaîne nerveuse ventrale; 4 /Système respiratoire;

5 / Testicules; 6 /Système digestif; 7/ Cœur (péricarde); 8/ Cerveau; 9 /Chélicères (bouche); 10 / Diaphragme séparant le corps en deux.

I.3.1. Description : 1 / **Anus** : C'est l'orifice terminale de l'intestin, situé à l'extrémité de cinquième anneau de la queue ; 2/**Vésicule à venin** : La vésicule à venin est formée de deux cavités séparées par une cloison musculaire. Dans chaque cavité se loge une glande à venin.

La cavité présente :

-un côté externe correspondant au squelette chitineux,

-un côté interne dont les deux tiers de la surface sont pourvus d'un manchon contractile strié, constitué d'une double couche musculaire (circulaire et longitudinale) ceinturant la face externe de la glande dont elle est séparée par une membrane basal

Chapitre I : Généralités sur le scorpion.

L'épithélium sécrétoire, semble formé de deux types de cellules fixées à la basale: Les unes sécrétrices du venin retrouvé dans la lumière glandulaire, contiennent un matériel protéique, support de la toxicité, et riche en groupements SS et SH.

- Les autres, de substitution, prennent le relais des premières après mort cellulaire, et secrètent du mucus. Chaque glande possède un canal évacuateur débouchant près de l'extrémité de l'aiguillon par un petit orifice (**Marin, 1988**).

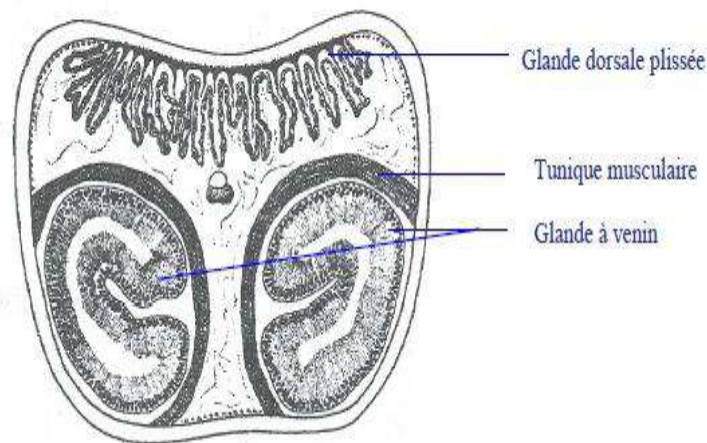


Figure 14. Coupe transversale de l'ampoule venimeuse.

3/**Chaîne nerveuse ventrale** : Il forme un cordon dans lequel apparaissent sept ganglions.

4/ **Système respiratoire** : Il est composé de 4 paires de poches plissées à la façon des feuillets d'un livre et qui, chacune, s'ouvrent ventralement sur 4 anneaux de l'abdomen. Ces 4 poumons assurent à l'animal une disponibilité respiratoire très supérieure à celle qu'il utilise normalement (**Marin, 1988**).

5 / **Testicules** : Ils ont une forme tubulaire et allongée, les spermatozoïdes se forment à l'intérieure.

6/**Système digestif** : De la bouche située entre les hanches des pattes-mâchoires part un pharynx très court puis un œsophage, à paroi musclée, qui se dilate en un long tube

allant jusqu'à l'extrémité de l'abdomen : l'intestin moyen d'où naît un ensemble compliqué de diverticules glandulaires (glande stomacale ou foie des anciens auteurs). L'intestin moyen se continue dans la queue par l'intestin postérieur tubulaire; l'anus débouche ventralement en avant de la vésicule à venin.

7/**Cœur (péricarde)** ; Cet organe allongé occupe presque toute la partie supérieure de l'abdomen lorsqu'il se contracte il envoie le sang vers les artères et lorsqu'il se relâche il lui permet de pénétrer dans les poches pulmonaires à travers les ouvertures appelés « les ostioles ».

8/**Cerveau** ; Il baptisé « masse_ sous_ œsophagienne » car il se trouve juste au dessous de l'œsophage, il est formé par réunion des quatre premiers ganglions nerveux.

9/**Chélicères (bouche)** ; en forme de petites pinces servent à déchiqueter les proies (Marin, 1988).

I.4. Différents genres des scorpions de l'ancien monde existants en Algérie :

I.4.1. Famille de Buthidea : La famille la plus dangereuse pour l'homme, la plus répandue et la plus nombreuse avec plus de 500 espèces (Radmanesh, 1990).

I.4.1.1. Genre d'Androctonus sp : Le genre *Androctonus* comprend plusieurs espèces dangereuses qui couvrent un vaste territoire. Leur distribution est cependant inégale.

I.4.1.1.1. A.australis (Linnaeus, 1758) :

Grande espèce pouvant mesurer plus de 10 cm, facile à reconnaître par sa queue la plus épaisse, de teinte jaune paille avec des parties du corps (pinces et derniers anneaux de la queue) plus ou moins assombries suivant l'âge (Vachon, 1952). *A. australis* est un scorpion de distribution saharo-sindienne (Geniez, 2009). En Afrique du Nord, *A. australis* vit dans la région des hauts plateaux algériens et tunisiens et s'étend à l'Est jusqu'en Lybie (Vachon, 1952). Au Maroc il n'a jamais été signalé par la plupart des auteurs (Vachon, 1952); (Broglia et Goyffon, 1980) ; (Lourenço, 2005). C'est à partir de 2009, que Geniez a signalé sa présence au Sud marocain. *A. australis* est l'espèce la

plus répandue dans le Sahara septentrional algérien, ayant une large répartition et surtout présent à proximité des habitations (Sadine, 2005), (Figure 15).



Figure 15. *Androctonus australis*.

I.4.1.1.2. *A. amoreuxi* (Audouin, 1826) : Scorpion de grande taille, pouvant atteindre 12 cm de longueur (figure 16). La queue est beaucoup plus fine à partir du 3ème anneau (Vachon, 1952). *A. amoreuxi* a une répartition très vaste en Afrique (Il est présent également en Asie) : Algérie, Burkina Faso, Tchad, Egypte, Ethiopie, Mauritanie, Maroc, Soudan, Sénégal et Libye (Fet et Lowe, 2000). Même en Algérie, *A. amoreuxi* à une large répartition. Il se trouve généralement dans les endroits sableux et parfois dans certains terrains à fond caillouteux (Sadine, 2005).



Figure 16. *Androctonus amoreuxi*.

I.4.1.1.3. *A.aneas* (Ehrenberg, 1828) : Scorpion noir de 7 à 8 cm de longueur. De couleur brun sombre à noir, avec l'extrémité des pattes ambulatoires et des pinces plus claires (**figure 17**). *Androctonus aneas* a été synonymisé avec *Androctonus bicolor* par Lourenço en 2005. Cette espèce se répartit de l'Algérie à l'Égypte, en Érythrée et au Moyen-Orient. En Algérie, il est présent dans la bande horizontale centrale de Tébessa et Khenchela à l'Est, jusqu'au Naâma à l'Ouest (**Vachon, 1952**). Sadine et *al.* (2010) ont signalé sa présence dans les piémonts de Belezma (Batna) entre 800 à 1000 mètres d'altitude. Vachon (1952) a signalé qu'un individu mâle a été capturé dans la région de Ouargla (**Sadine, 2005**).



Figure 17. *Androctonus aneas*.

I.4.1. 2. Genre des *Buthacus sp* :

I.4.1.2.1. *B.samiae (spinatus)* (Lourenço en 2015) : Scorpions de taille modérée à petite avec une longueur totale de 54,9 et 56,7 mm pour le plus grand mâle et la femelle respectivement (**figure 18**). Coloration générale jaune à jaune pâle sans taches chez l'adulte. Pédipalpes avec 8-9 rangées de granules sur les doigts fixes et mobiles; granules accessoires externes absents; granules accessoires internes moyennement marqués. De gros granules divisant les rangées sont bien visible (**Sadine ; 2015**).



Figure 18. *Buthacus samiae*

I.4.1.2.2. *B.aerinicola* (E. Simon, 1885) : Scorpion de taille variant de 5 à 6 cm, de couleur jaune claire à jaune paille (**figure 19**), à la queue plus longue et très fine, sa distinction est très facile grâce à ces appendices très fins et ces gros yeux médians (**Vachon, 1952**). Plusieurs travaux de Lourenço (2000, 2001, 2004a, 2004b, 2004c et 2006) ont décrit de nouvelles espèces appartenant au genre *Buthacus*. Sadine (2005), a signalé *B. arenicola* dans les milieux sableux de la région de Ouargla (Sables de couleur jaune) tandis que Vachon (1952) l'a signalé à Touggourt et à El-Oued, exactement à Debila (**Vachon, 1952**).



Figure 19. *Buthacus aerinicola*.

I.4.1.3. Genre des *Leiurus* sp :

I.4.1.3.1. *Leiurus quinquestriatus* (Ehrenberg, 1828): Spécimens adultes de 80–110 mm de longueur totale (**figure 20**). Coloration généralement jaune à jaune orangé. Segment métasomal V typiquement avec une coloration foncée limitée aux 2/3 postérieurs du segment. La quantité et l'intensité de la coloration foncée peuvent varier d'un spécimen à l'autre. Les spécimens plus âgés peuvent avoir une coloration globale plus foncée et la coloration foncée du segment métasomal V s'estompe, est réduite ou indistincte. Pentacarinat de Tergites I et II; tergites III – VII, tricarinat. Chelae allongé et gracile; base des doigts fermés dont la largeur est approximative de celle du manus (**Ross, 2008**).



Figure 20. *Leirus quinquestriatus*.

I.4.1.4. *Orthochirus innesi* (E. Simon, 1910) : Scorpion de petite taille qui ne dépasse jamais 3,5 cm, de couleur sombre allant du fauve rougeâtre au noir (**figure 21**). Les pattes mâchoires et les pattes ambulatoires sont de teinte uniforme claire (**Vachon, 1952**). Très peu de travaux ont été effectués sur *O. innesi*. (**Vachon, 1952**) a examiné des spécimens ramenés de plusieurs pays (Egypte, Tunisie, Libye et Algérie). Récemment Lourenço et Leguin (2011), ont publié un travail sur le genre *Orthochirus*, en confirmant la présence de cette espèce en Algérie. Au Sud algérien *O. innesi* se trouve en abondance dans les palmeraies, généralement dans les milieux ombragés, humides et les maisons proches des palmeraies (**Sadine, 2005**).



Figure 21. *Orthochirus innesi*.

I.4.1.5. Genre de *Buthus* :

I.4.1.5.1. *B. occitanus* : Espèce de taille moyenne avec environ 45-60 mm de longueur totale. Coloration générale jaunâtre, avec parfois les tergites très légèrement assombris, mais sans bandes colorées. Plaque prosomienne dont les carènes et les granules sont bien marqués. Tergites à carènes et granules bien marqués (**figure 22**). Anneaux metasomaux I à V aux carènes bien marquées et complètes; Vème anneau avec le cadre anal à deux lobes peu marqués; vésicule presque lisse présentant quelques granules sur la face ventrale; aiguillon peu recourbé et un peu plus long que la vésicule. Pédipalpes: tranchants des doigts fixe et mobile avec 12 séries semi-obliques de granules de couleur légèrement plus foncée que les doigts. Pattes dont la face interne des segments est dépourvue de granules spiniformes. Peignes à 31-35 dents chez le mâle et 27-30 chez la femelle (**Wilson et al. 1815**).



Figure 22. *Buthus occitanus*.

I.4.2. Famille de Scorpioneidea : Comporte environ 150 espèces. Pour l'homme leur venin est inoffensif à l'exception des *hémiscorpius lepturus* (**Radmanesh, 1990**).

I.4.2.1. Genre des *Scorpio* :

Chapitre I : Généralités sur le scorpion.

I.4.2.1.1. *Scorpio punicus* (Fet, 2000) : Cette espèce se rencontre en Tunisie et dans le Nord de l'Algérie, Le mâle syntype mesure 68,5 mm et la femelle syntype 67,5 mm, Cette espèce a été décrite sous le protonyme *Scorpio maurus tunetanus* par Birula en 1910. Ce nom étant préoccupé par *Scorpio tunetanus* Herbst, 1800, elle est renommée par Fet en 2000. Elle est élevée au rang d'espèce par Lourenço en 2009, Son nom d'espèce lui a été donné en référence au lieu de sa découverte, Carthage, centre de la civilisation punique ([https://www.wikiwand.com/fr/Scorpio_\(genre\)](https://www.wikiwand.com/fr/Scorpio_(genre)))



Figure 23. *Scorpio punicus*.

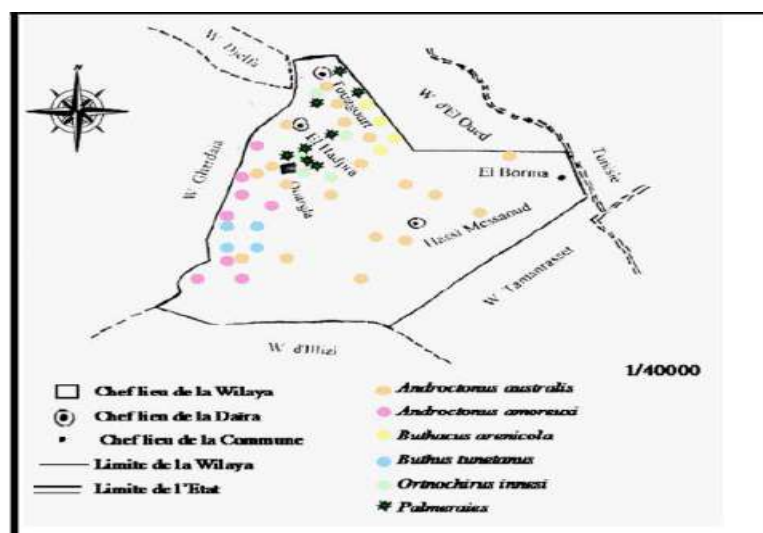


Figure 24. Répartition des différentes espèces de scorpions identifiées à travers la wilaya de Ouargla (Idder, 2012).

I.5. Régime alimentaire :

Les scorpions consomment essentiellement divers arthropodes (araignées, insectes, crustacés ...) (**figure 25**) qu'ils chassent en visitant leurs territoires ou « à l'affût ». Des cas de cannibalisme sont rapportés, et ne semblent pas être rares. Il est possible de trouver des restes de nourriture près ou même dans les caches des scorpions. Ces derniers utilisent leurs pinces pour maintenir une proie, et dans de plus rares cas, leur aiguillon venimeux. Si la proie se débat trop vivement, le venin peut être utilisé, surtout pour des grandes proies comme les grosses sauterelles. Les dépenses énergétiques de ces petits animaux sont relativement faibles, c'est pourquoi ils sont capables de jeûner parfois durant une longue période (**Laurent, 2015**).



Figure 25. L'*Oedipode turquoise*, Laurent Rouschmeyer (2015).

I.6. Reproduction :

Après une parade nuptiale comparable à une « danse », le mâle entraîne la femelle vers un lieu propice au dépôt de son spermatophore (**figure 26**) (« capsule » qui contient les gamètes mâles). Une fois la femelle fécondée, il peut lui arriver de dévorer le mâle, c'est pourquoi la fuite de ce dernier est prompte.

Les scorpions sont ovovivipares et donnent plusieurs dizaines de jeunes (appelés « pullus »), qui montent sur le dos de la mère rapidement après leur naissance. Ils se nourrissent à ce stade des proies mises à disposition par leur génitrice. Les *Euscorpis* ont en général une vingtaine de petits, alors que *Buthus occitanus* en a de 30 à 60.



Figure 26. Parade nuptiale des *Androctonus australis*.



Figure 27. Spermatophore des *Buthus gibbosus*.



Figure 28. Femelle d'*Euscorpilus sp* et sa progéniture, Olivier Leblanc (2015).

Chapitre II :

Généralités sur le venin scorpionique.

II. Généralité sur le venin scorpionique :

II.1.1. Introduction:

L'essentiel des connaissances acquises sur les venins de scorpions se rapporte à la famille des Buthidés, en raison de leur importance médicale. Ces venins sont avant tout neurotoxiques, comme l'a montré Paul Bert en 1865 (**Bert, 1865**). Un siècle plus tard, les premières neurotoxines de venin de scorpion ont été isolées (1960), par une équipe marseillaise (**Miranda et al. 1960**). Les venins des scorpions nord-africains dangereux *Androctonus australis* et du scorpion jaune *Buthus occitanus* (**Miranda et al. 1964**). Dès lors, les venins de scorpion allaient prendre un véritable essor (**Miranda et al. 1970**). La composition des venins varie selon la saison, l'âge et l'état nutritionnel du scorpion (**Cheymol et al. 1972**).

II.2. Propriétés de venin :

II.2.1. Propriétés physiques du venin:

C'est un liquide limpide, d'aspect légèrement opalescent. Il a une densité voisine à l'eau, avec un pH légèrement acide. Le venin résiste à 90 minutes de chauffage à 90°C, mais sa toxicité disparaît à 100°C au bout de la même durée (**Manie, 1995**).

II.2.2. Propriétés chimiques:

Le venin peut être composé de diverses substances telles phospholipases, acétylcholinestérase, hyaluronidase, sérotonine (5-hydrox tryptamine) et neurotoxines. (**Goyffon et El Ayeb, 2002**).

Dans le venin d'un scorpion on trouve plusieurs toxines, différentes par ses propriétés pharmacologiques et immunologiques. Ces toxines agissent sur les membranes des cellules excitables (cellules nerveuses et musculaires), par le biais des canaux ioniques. Elles sont thermostables et solubles dans l'eau. Plus de 50 neurotoxines de scorpion ont été identifiées, on distingue (**Legros et Eauclore, 1997**).

Les toxines agissant sur les canaux sodiques, ils sont les responsables quasi exclusives de la symptomatologie de l'envenimation.

- Les toxines agissant sur les canaux potassiques.
- Les toxines agissant sur les canaux calciques.
- Les toxines agissant sur les canaux chloriques (**Oukkache, 2016**).

II.3. Mode d'action

Le venin de la famille de Buthidae, avec sa composition variable, est une minepharmacologique. Il a permis de décrypter les pathologies dues au dysfonctionnement des canaux ioniques membranaires. Il est riche en polypeptides neurotoxiques généralement basiques, de faible masse moléculaire qui ont pour cibles les canaux ioniques membranaires $\text{Na}^+ \text{K}^+$ activés ou non par le Ca^{+2} . Ces toxines sont sous deux formes :

II.3.1. Toxines longues :

Ce sont des peptides de 60 à 70 acides aminés stabilisés par quatre ponts disulfures. Ces toxines ont généralement une grande affinité pour les canaux Na^+ des cellules excitables. Bien qu'elles présentent de grandes homologues de séquences, ces peptides ont des cibles animales bien spécifiques (mammifères, insectes et crustacés) (**Passani et al. 1982**).

II.3.2. Toxines courtes :

A partir des années 1989, des toxines courtes, provoquant des effets complexes sur les Canaux K^+ , ont été purifiées à partir de nombreux venins de scorpions.

Ces peptides constitués de 31 à 39 résidus sont réticulés par trois ponts disulfures. Les toxines actives sur les canaux K^+ sont minoritaires dans les venins des scorpions (**Couraud et al. 1982**).

II.3.3. Toxine active sur les canaux Na^+ :

Ces toxines, dites longues, sont formées d'une séquence d'une soixantaine d'acides aminés réticulée par quatre ponts disulfure. Représentant habituellement 4% du

Chapitre II : Généralités sur le venin scorpionique.

poids sec du venin, elles sont responsables de son pouvoir toxique (Couraud et al. 1982).

II.3.3.1. Toxines anti-mammifères :

On distingue deux types fonctionnels, α et β selon le site du canal sodium sur lequel elles se fixent. Les deux types de toxines sont constitués d'une chaîne peptidique d'une soixantaine de résidus aminoacides (toxines "longues").

II.3.3.1.1. Toxines de type α : Les toxines de type α qui se fixent sur le site 3 du canal sodium, induisent de manière potentiel-dépendante une prolongation caractéristique du potentiel d'inactivation du canal sodium. Elles sont caractéristiques des espèces de scorpion paléotropicales. Les plus puissantes sont fournies par les venins d'*Androctonus australis hector* (Barme, 2009).

II.3.3.1.2. Toxines de type β : Les toxines β se fixent sur le site 4 du canal sodium. L'activation du canal, indépendante du potentiel de membrane, se fait alors à des potentiels plus négatifs, d'où une réponse par des trains de potentiels d'action (Barme, 2009).

II.3.3.2. Toxines anti-insectes :

Elles sont classées en trois types selon leurs effets sur des larves de diptères :

II.3.3.2.1. Toxines «contracturantes» ou «excitatrices» : elles produisent des effets paralytiques spastiques et sont strictement spécifiques des insectes. Elles induisent à la fois une dépolarisation membranaire et une diminution des potentiels d'action, puis des trains de potentiels d'action. Ce type d'activité les rapproche des toxines β anti-mammifères (Barme, 2009).

II.3.3.2.2. Toxines «flasques» ou «flaccides» : elles entraînent une paralysie flasque progressive, par blocage des potentiels d'action et inhibition des courants sodiums.

II.3.3.3. Toxines à activité mixte :

L'ensemble des toxines agissant sur les canaux sodium exerce des effets présynaptiques. L'élimination des extrémités N-terminale et C-terminale de la chaîne peptidique de ces toxines entraînant la suppression du pont disulfure Cys1-Cys8 fait

Chapitre II : Généralités sur le venin scorpionique.

apparaître une molécule de structure identique à celles des toxines actives sur les canaux potassium (**Barme, 2009**).

II.3.4. Toxines actives sur les canaux potassium :

Cette famille de toxines, dont près de quatre-vingts molécules ont été identifiées présente une grande diversité qui répond à la diversité des canaux potassium, par ailleurs ubiquistes, et en fait ainsi un outil pharmacologique sans équivalent pour l'étude structurale et fonctionnelle de ces canaux (**Barme, 2009**).

La neurotoxicité des toxines actives sur les canaux potassium se traduit par un puissant effet convulsivant lorsqu'elles sont injectées par voie intracérébroventriculaire. Cependant, ces toxines peuvent se fixer sur les membranes d'un grand nombre de types cellulaires (lymphocytes, hépatocytes, etc.) sans effet perturbateur décelable. Les quantités présentes dans le venin sont faibles, de l'ordre de 0,2% du poids sec (**Barme, 2009**).

II.3.4.1. Les toxines très courtes:

Ces toxines comptent de 29 à 35 résidus acides aminés. Elles possèdent une haute spécificité et une grande affinité pour les canaux potassium Ca^{++} dépendants à faible conductance (**Dreyer, 1990**) (**Garcia et al. 1995**).

Les principales toxines de cette famille sont les neurotoxines I (LTX ou scyllatoxine) de *Leiurus quiquestraitus*, la toxine TSK du Buthidé sud américain *Tityus serrulatus* (**Sabatier et al. 1994**).

II.3.4.2. Les toxines courtes:

Elles comptent de 35 à 39 résidus d'acides aminés, de spécificité moins étroite que les précédentes, elles peuvent être divisées en quatre sous familles:

II.3.4.2.1. Sous famille de la charybdotoxine (CTX) :

Celle-ci reste encore la toxine de référence des toxines bloqueuses de canaux potassium. Elle agit sur les canaux potassium Ca^{++} dépendants BK à large conductance et sur les canaux voltage dépendants de divers tissus (**Garcia et al. 1995**).

Chapitre II : Généralités sur le venin scorpionique.

II.3.4.2.2 Sous famille de la noxiustoxine (NTX):

Cette toxine agit sur les canaux voltage dépendants et calcium dépendants de nombreux tissus excitables et non excitables, Ces toxines possèdent 39 résidus acides aminés, c'est deux de plus que les autres toxines courtes (**Gurralla et al. 1989**).

II.3.4.2.3. Sous famille des kalotoxines (KTX) :

Les toxines de ce groupe, kaliotoxines et agitoxines, sont très homogènes. Elles présentent de 70 % de similarité dans leurs séquences. Sont spécifiques des canaux K⁺ calcium dépendant (**Werkman et al. 1993**).

II.3.4.2.4. Sous famille des Tsk α :

Cette toxine extraite du venin de *Tityus serrulatus*. Elle bloque spécifiquement les canaux potentiels dépendants (**Nawello et al. 1999**). En particulier un ensemble de toxines à quatre ponts disulfures: toxines de *Pandinus imperator* leurs séquences montrent une grande similarité avec les toxines à trois ponts égale au supérieure à 60 % (**Grishinet al. 1982**).

II.3.5. Les toxines actives sur les canaux Chlore Cl :

Les premières molécules de ce type mises en évidence ont été purifiées du venin de *Buthus épeus* (**Rasso et Rochat, 1985**). Se sont de courts peptides de 135 résidus d'acides aminés très fortement réticules par quatre ponts disulfures. Cette molécule n'était pas retrouvée dans la sécrétion physiologique (venin manuel). La toxine doit être appliquée du côté intra cytoplasmique pour pouvoir bloquer le canal avec une affinité de l'ordre micro molaire. La chlorotoxine est capable de bloquer un canal chlore voltage activé, décrit comme spécifique de cellules humaines d'astrocytomes (**Jules, 1998**).

II.3.6. Les toxines actives sur les canaux calcium:

Le peptide isolé (33 acides aminés, trois ponts disulfure) présente une séquence originale, sans analogie avec aucune des séquences de toxines (courtes) déjà identifiées dans les venins de scorpion, ces toxines sont connues comme des bloqueurs des canaux Ca⁺⁺ activés par le voltage de type P (**Rachat, 1964**).

II.4. Pharmacocinétique du venin :

Parmi les propriétés pharmacocinétiques du venin on distingue :

- Une distribution rapide: demi-vie 4 à 7 min.
- Un pic maximal: 35 à 45min.
- Après l'injection : la concentration maximale est atteinte en 15 min (foie, poumon et cœur).
- Une longue durée d'élimination : demi vie 4,2 à 13,4 H (mesurée par la technique utilisant la radioactivité du venin marqué toujours appréciable 30 à 36 H après l'injection du venin (**Ismail M et Abdelsalam H, 1988**)).

II.5. Physiopathologie de l'envenimation :

II.5.1. Physiopathologie générale : La symptomatologie est en rapport avec une action sur le système nerveux centrale (SNC) et autonome (SNA). Une stimulation du SNC donne des symptômes divers à types : irritabilité, rigidité musculaire, nystagmus, hyperthermie, hypothermie, altération de la vigilance et convulsion.

La stimulation du SNA sympathique entraîne un priapisme et un myosis (**Sofer, 1995**).

II.5.2. Troubles cardiovasculaires :

Les toxines du scorpion agissent sur le système cardiovasculaire par deux actions

(**Bensalah M et al. 1976**) :

II.5.2.1. Action indirecte au niveau des ganglions sympathiques :

Ce produit en deux phases :

II.5.2.1.1°phase: le venin agit au niveau des terminaisons nerveuses présynaptiques ganglionnaires. Il s'ensuit une stimulation des deux branches du système nerveux autonome. Cela déclenche une libération d'acétylcholine au niveau des terminaisons nerveuses sympathiques et des surrénales entraînant une hypertension artérielle.

II.5.2.1.2°phase: se traduit par un blocage ganglionnaire qui est partiellement responsable de la phase d'hypotension par inhibition du tonus vasculaire.

II.5.2.2. Action directe sur le cœur :

- Effet inotrope négatif avec bradycardie et arythmie.
- Effet hémodynamique: il entraîne une forte hypertension artérielle progressive pouvant entraîner la mort. Cette hypertension est suivie d'un collapsus avec défaillance myocardique et une vasoconstriction périphérique.

II.5.3. Troubles respiratoires :

Suite à des expériences faites sur le poumon du lapin *in vivo* et sur un cœur isolé,

D'Suze et *al* (2003) ont pu montrer que l'œdème pulmonaire est induit suite à un mécanisme indirect, comprenant une cascade de coagulation (**D'suze et al. 2003**).

En dehors de l'OAP, l'envenimation scorpionique peut entraîner des troubles respiratoires à type de tachypnée, dyspnée laryngée, irrégularité et insuffisance respiratoire aigue. Ces troubles sont dus à l'action du venin à différents niveaux (**Abroug et al. 1994**).

II.5.4. Troubles digestifs :

Des symptômes digestifs à types de nausées, hypersialorrhée, vomissements et diarrhée sont fréquents chez l'enfant envenimé.

Chez l'animal, l'injection du venin produit une hypersalivation. Au niveau gastrique, il induit une libération importante d'histamine et d'acétylcholine. On observe aussi une augmentation de l'acidité et de la sécrétion de pepsine (**Ouvrage Collectif, 1988 ; El-Amin et Berairer, 1995 ; George et al. 1995 ; Goyffon et al. 1982**).

II.5.5. Troubles métaboliques :

En 7 ans d'expérience, en Arabie Saoudite (**Amin et Berair, 1995**). Et sur plus de 1500 malades, ils n'ont jamais observé de troubles électrolytiques graves, à l'exception de cas d'hypocalcémie. Des troubles électrolytiques à type d'hypokaliémie et d'hypocalcémie ont été décrits, aussi bien chez l'animal (**Bacha et Achkar, 1992**) que chez l'homme (**Ghalim et al. 2000**).

Chapitre II : Généralités sur le venin scorpionique.

Une hyperglycémie s'observe chez l'animal de laboratoire envenimé, elle est en partie le résultat d'une augmentation de la glycolyse hépatique avec inhibition de la sécrétion et de l'action de l'insuline et augmentation de la sécrétion de glucagon (Sofer *et al.* 1994; Bawaskar et Bawaskar, 1994). Toutefois, les enfants présentant une hyperglycémie n'ont jamais posé de problème thérapeutique.

II.6. Facteurs de gravité et évolution :

On peut distinguer plusieurs facteurs de gravité liés au scorpion ou à la victime ou à l'environnement.

II.6.1. Facteurs liés au scorpion :

II.6.1.1. La multiplicité des piqûres :

D'après Bawaskar (Bawaskar et Bawaskar, 1994). Les piqûres multiples augmentent la quantité du venin inoculé, ce qui favorise l'apparition d'une envenimation grave. Donc la multiplicité des morsures constitue un facteur de risque.

II.6.1.2. Taille du scorpion :

Selon Broglio et Goyffon le risque d'une envenimation scorpionique est faible si la taille est < 3cm (Broglio et Goyffon, 1998).

II.6.1.3. Quantité du venin :

Il est admis que la gravité des symptômes est nettement proportionnelle à la quantité du venin inoculé (Sofer, 1995 ; Sofer *et al.* 1994). De même pour les envenimés du premier coup par rapport aux victimes des piqûres ultérieures (Gueron et Yarom, 1970).

II.6.2. Facteurs liés à l'envenimé :

II.6.2.1. Age du sujet :

Le taux de mortalité infantile du scorpionisme dans différents pays, montre que les enfants sont plus vulnérables. Au Mexique (Ouvrage collectif, 1996). Elle est de 1% contre 0,28% pour la totalité des patients, de même en Tunisie où la mortalité infantile

Chapitre II : Généralités sur le venin scorpionique.

par piqûre scorpionique est de 1,26 ‰ contre 0,83 ‰ pour les adultes (**Ouvrage collectif, 1996**).

Cette mortalité importante des enfants peut être expliquée par deux éléments :

- L'immaturation des moyens de défense chez les enfants.
- Le rapport entre la dose de venin injectée et le poids ou la surface corporelle de l'enfant, qui est relativement plus élevé que chez les adultes.

II.6.2.2. Voie d'inoculation :

Souvent l'inoculation est sous cutanée ou intradermique (**Broglia et Goyffon, 1998**). La voie intraveineuse est un élément de gravité.

II.6.2.3. Délai de prise en charge :

La plupart des malades décédés ont consulté dans un délai supérieur à 2H. Ce qui constitue un élément de mauvais pronostic (**Guerra et al. 2008**).

II.6.3. Facteurs liés à l'environnement :

Les scorpions sont actifs en printemps et en été, et entrent en hibernation dès le début de l'automne, c'est pourquoi la fréquence des morsures se voit à cette période (**Sofer, 1995 ; Broglia et Goyffon, 1992 ; Derezende et al. 1995**).

II.7. Traitements

II.7.1. Traitements symptomatiques

Les traitements symptomatiques consistent en l'administration de médicaments tels que des antalgiques pour calmer la douleur, de vasodilatateurs, d'antihistaminiques ou d'anticholinergiques et d'antipyrétiques (**Gueron et al. 1993; Ismail, 1994**).

II.7.2. Traitements spécifiques : L'immunothérapie antiscorpionique

L'immunothérapie, bien que controversée, est actuellement le seul traitement spécifique (**Krifi et al. 1999 ; Ghalim et al. 2000 ; Hammoudi-Triki et al. 2004**). Il correspond à des fragments F (ab')₂ ou Fab d'immunoglobulines spécifiques pour la

neutralisation des toxines circulantes du venin (Martin *et al.* 2006 ; Oukkache *et al.* 2008).

Du point de vue thérapeutique, l'immunothérapie reste un traitement spécifique indispensable pour neutraliser directement l'action des toxines du venin. Son efficacité dépend en grand partie de l'anti venin (la pharmacocinétique des fragments d'anticorps constituant l'antivenin), mais également des conditions de son application (délai d'administration de l'antivenin sa dose injectée et sa voie d'injection), (Vazquez *et al.* 2001).

II.7.2.1. L'anti-venin: L'anti-venin doit atteindre les différents tissus cibles des toxines du venin, il doit complexer la toxine en provoquant une redistribution de celle-ci depuis les tissus vers le compartiment vasculaire. Le complexe ainsi constitué doit rapidement être éliminé par le système réticulo-endoplasmique ou rénal (Vazquez *et al.* 2005).

Les paramètres pharmacocinétique des anticorps de sérums antivenimeux ont été étudiés chez l'animal. Après administration intraveineuse, les IgG restent localisées dans les vaisseaux et ne sont pas distribuées dans les tissus alors que les fragments F(ab')₂ et les Fab se distribuent dans l'espace extravasculaire. Le volume de distribution des IgG est égal à celui du compartiment vasculaire tandis que F(ab')₂ et Fab ont un volume de distribution 1,5 à 3 fois plus élevé que le volume plasmatique (Hammoudi. Triki, 2004).

II.7.2.2. Les étapes de production des sérums thérapeutiques:

La production d'immuns sérums suit un processus qui commence par l'immunisation des chevaux, suivi de la ponction sanguine et le recueil de l'immun sérum et se termine par l'étape de la purification du produit obtenu qui précède le conditionnement en formes galéniques (Figure 29).

Ce processus comporte en tout trois étapes. Chaque étape se révèle très importante car il s'agit des produits issus du vivant et donc les risques de contamination sont présents. La production se fait dans le respect scrupuleux de la trinité pharmaceutique : qualité, efficacité et sécurité (Figure 29).

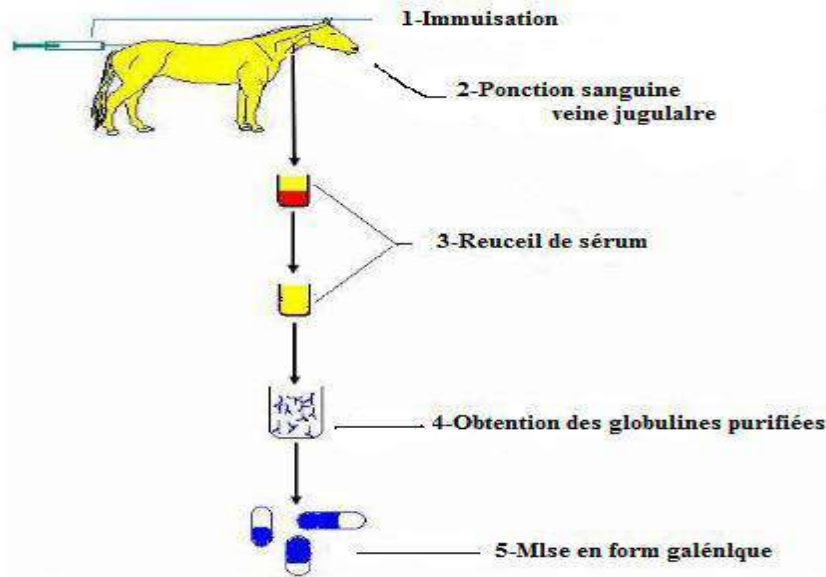


Figure 29. Procédé pharmaceutique (Schéma général) de production des sérums thérapeutiques.

II.7.2.3.Obtention du sérum:

II.7.2.3.1.Ponction du sang: La ponction est effectuée sous anesthésie locale et est assurée par un vétérinaire. Le volume de sang récupéré dépend du poids et des données hématologiques de l'animal. Cette opération se fait de façon stérile à la ferme, puis se poursuit dans une salle blanche (une salle blanche est une pièce ou une série de pièces où la concentration de particules est maîtrisée afin de minimiser l'introduction, la génération, la rétention de particules à l'intérieur. Les paramètres tels que la température, l'humidité et la pression relative sont également maintenus à un niveau précis. (Selon la norme ISO 14644-1)) Ne contenant que du matériel nécessaire au traitement du sang.

II.7.2.3.2.Récolte du sérum: Le sérum est séparé du sang par centrifugation selon le protocole décrit précédemment (**Garaud et Roussel, 2004**), puis contrôlé par électrophorèse pour en déterminer certains pourcentages protéiques, et enfin recueilli dans des flacons stériles et conservé sous forme liquide à -20°C .

II.7.2.3.3.Analyses du sérum: Pour assurer l'innocuité des produits et la sécurité des patients, des analyses biochimiques et microbiologiques sont effectuées sur le sérum obtenu avant d'être libéré pour débiter le procédé de production des globulines.

- Les analyses biochimiques : permettent le dosage des protéines totales, le titrage d'anticorps (ELISA), le dosage albumine/ globuline et la mesure du pH.

- Les analyses microbiologiques : permettent la recherche sérologique de l'anémie infectieuse des équidés (test de Coggins), et de l'artérite à virus (séroneutralisation) doit donner des résultats négatifs (http://www.harasnationaux.fr/portail/uploads/tx_2007).

Quant au virus herpétique équin, son dépistage tient compte de la cinétique des anticorps.

- Les analyses sérologiques sont réalisées par un laboratoire spécialisé. Au final, le sérum destiné à la production doit être stérile.

II.7.2.4.Purification des immunoglobulines: Le sérum recueilli contient une panoplie des protéines et compte tenu des objectifs thérapeutiques de production des sérums, la nécessité d'obtention des immunoglobulines purifiées s'impose. Ainsi l'étape de purification consiste dans un premier temps, à précipiter les Ig dans le sérum obtenu en se débarrassant de l'albumine. Secondairement, au cours de cette purification, les techniques ont été adaptées pour assurer en même temps l'inactivation et/ou l'élimination virale totale. Parmi les différents protocoles de purification des immunoglobulines étudiées dans la première partie, les laboratoires utilisent la précipitation par les sels d'ammonium, qui est la plus connue. Aussi il existe un autre protocole basé sur la précipitation par l'acide caprylique, plus utilisé et décrit par Redwan el-RM (Mpandi et al. 2007), comme étant plus efficace que le premier.

II.7.2.4.1.Protocole aux sels d'ammonium: Le pH du sérum est ajusté à 3,3 par ajout de l'acide acétique à 1,76 N. La prochaine étape consiste à précipiter les anticorps contenus dans le sérum en présence des sels d'ammonium (sulfate d'ammonium) (Figure. 30).

Ensuite la digestion des immunoglobulines précipitées, en présence de la pepsine, aboutit à l'obtention des fragments $F(ab')_2$ et F_c . La filtration qui suit permet d'éliminer le fragments F_c et en ne retenant que les fragment $F(ab')_2$ qui constituent le principe actif des sérums thérapeutiques. La filtration se fait en présence des agents de filtration qui ont pour rôle de stériliser le produit (Cameron-Smith et al. 2000).

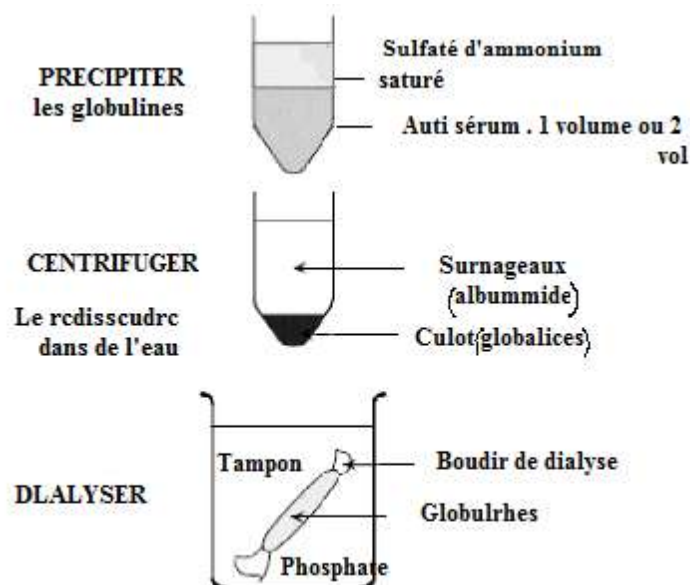


Figure 30. Techniques de purification des immunoglobulines : précipitation par les sels.

II.7.2.5. Techniques de purification des immunoglobulines (précipitation par les sels) :

II.7.2.5.1. Protocole à l'acide caprylique: Comme dans la plupart des laboratoires de production des sérums thérapeutiques, c'est le protocole utilisé par le laboratoire Serolab en Suisse. Il est basé sur une précipitation en présence d'acide caprylique. L'acide caprylique est un acide gras insaturé retrouvé dans les huiles végétales et les graisses animales ou obtenus par synthèse chimique. Le sérum initialement conservé à +4° C est réchauffé à +56° C pendant 90 minutes puis ramené à la température ambiante. Le pH est ajusté à 5,5 par ajout d'acide acétique 1,76%. Puis l'acide caprylique est ajouté jusqu'à une concentration finale de 5% suivi de l'agitation vigoureuse pendant une heure à température ambiante. Ensuite le mélange est centrifugé à 3000 x G pendant 30 minutes pour ôter le précipité du mélange. Le surnageant est filtré à travers une membrane de 0,45 µm puis dialysé par une solution saline tamponnée au phosphate (PBS) à pH 7,4 et stérilisé par filtration à travers une membrane de 0,22 µm. Enfin, le produit est pasteurisé à 60° C pendant 10 heures (Mpandi *et al.* 2007).

Le produit final est stérile, la teneur moyenne en protéine est généralement d'environ 20g/l, celle de l'albumine est réduite à moins de 2g/l et la concentration d'acide caprylique se retrouve à une valeur inférieure à 0,05 mmol/l. Ce processus de production des immunoglobulines peut être facilement validé et adapté à une grande

production. Un appareillage muni d'un logiciel d'exploitation programmable a été créé par Riera Nadeu (Barcelone, Espagne) pour la précipitation à grande échelle en présence l'acide caprylique et intégrant un système automatique de nettoyage. Figure.



Figure 31. Appareillage muni d'un logiciel d'exploitation programmable pour une purification à grande échelle des globulines par l'acide caprylique, fait par Riera Nadeu (Barcelone, Espagne) (Mpandi et al. 2007).

II.7.2.6.Composition de SAV qualitative et quantitative pour 1 ml:

II.7.2.6.1.Principe actif

Fragments F(ab')₂ d'immunoglobulines équine Glutamyl Transférase (IgGT) contre le venin Suffisant pour neutraliser le:

- venin de *Androctonus australis hector*~ 50 LD5.
- venin de *Leiurus quinquestriatus quinquestriatus*~ 50 LD50.
- venin de *Buthus occitanus mardochei* ~ 50 LD50.
- Chlorure de sodium 9 mg.
- Polysorbate 80 0.05 mg.
- Eau pour injections q.s.1ml.

≅ Hydroxideqs concentrés d'acide chlorhydrique ou de sodium pH 6-7.

II.7.2.6.2.Conservation de l'antivenin: L'antivenin est stable à une température ambiante, il peut être conservé une année à 37°. Dans les limites de la date de péremption, le sérum antivenimeux doit être conservé à moins de 25°C (Ismail et al. 1992).

Chapitre II : Généralités sur le venin scorpionique.

II.7.2.6.3.Doses et administrations: Le sérum antivenimeux (SAV) doit être administré aussitôt que possible après l'envenimation, plus l'administration est exécutée tôt, plus le traitement sera efficace. La dose dépend de la sévérité d'envenimation. Des doses répétées sont nécessaires parfois dans des cas graves. Dose initiale : la dose est identique chez les adultes et les enfants, indépendamment du poids

II.8.Mode d'extraction :

Les venins peuvent être recueillis par :

- Excitation électrique
- Excitation manuelle
- Broyage des telsons sectionnés.

II.5.1. Par extraction électrique :

On produit des décharges électriques avec une bobine de Ruhmkorff, dont les bornes du secondaire sont reliées avec une pince métallique servant à saisir le postabdomen du scorpion et une aiguille en fer que l'on applique par intermittence sur le telson. Le crépitement dû aux petites étincelles est accompagné d'une contraction violente des glandes avec émission du venin. Cette méthode permet d'obtenir rapidement des quantités relativement importantes de venin, mais elle est traumatisante pour le scorpion. De plus, le venin est moins pur que celui recueilli par l'excitation manuelle (**Cheymol et al. 1972**).



Figure 32. Extraction électrique du venin d'un scorpion.

II.5.2. Par extraction manuelle :

Cette méthode donne une quantité plus faible de venin mais celui-ci est plus pur, l'émission étant plus proche du mécanisme physiologique. Le scorpion est placé dans un pot et excité en frappant de légers coups sur son céphalothorax.

Il réagit au stimulus, en relevant son postabdomen et en piquant dans une feuille paraffinée tendue au-dessus de lui. Le venin est excrété du côté interne du parafilm. Celui-ci, est facilement percé, et permet au scorpion de retirer son telson après chaque piqûre. Les gouttes de venin sont récupérées à l'aide d'un capillaire de verre gradué. (Yahel, 1975).



Figure 33. Extraction manuelle de venin du scorpion.

II.5.3. Par utilisation des telsons sectionnés :

Les telsons sont sectionnés à l'aide de ciseaux au niveau du dernier anneau. Ils sont ensuite broyés au mortier et les substances actives extraites par dissolution dans l'eau salée aux 9 %.

Le liquide est centrifugé et le surnageant utilisé comme solution de venin (**Cheymol et al. 1972**). D'ésséchés sous vide, les venins se conservent des années sans perte sensible d'activité. Abandonnés à l'air, ils jaunissent mais sans modification de leurs propriétés· physiopathologiques (**Cheymol et al. 1972 ; Goyffon et al. 1971**).

Chapitre III :

Venin et effets hématologiques.

Chapitre III : Venin et effets hématologiques

Chapitre III : Venin et effets hématologiques.

III. 1. Hématologie :

III.1.1. Le sang :

III.1.1.1. Les constituants du sang : Le sang est un tissu liquide, circulant à l'intérieur d'un système vasculaire clos. Il assure le transport des cellules spécialisées mais aussi d'éléments dissous : protéines, nutriments, hormones, vitamines, minéraux, déchets (catabolites), médicaments (**Delabasse et al. 2010**).

III.1.1.2. Le plasma et le sérum : La phase liquide du sang, le plasma, est composée d'eau (90 %) et de substances solubles : protéines (albumine, globulines), glucides, lipides, sels minéraux. Sorti du système vasculaire ou sous l'effet de certains stimuli, le plasma coagule : l'une de ses protéines, le fibrinogène, soluble, se transforme en une molécule insoluble, la fibrine. Ce qui reste liquide après coagulation du plasma est le sérum. Le plasma assure la pression oncotique par le biais des protéines en général et de l'albumine en particulier, assurant le maintien du plasma dans le système vasculaire. Une baisse importante de l'albumine entraîne des œdèmes par fuite hydrique extra vasculaire. Différentes protéines du plasma participe à l'hémostase, à la défense de l'organisme vis-à-vis des agents infectieux (immunoglobulines) et participent au transport des molécules comme le fer (transferrine). Lorsqu'un tube de sang rendu incoagulable est centrifugé, deux phases se séparent, les cellules tassées dans la partie inférieure du tube, le plasma au-dessus. La hauteur de la colonne de cellules par rapport à la hauteur totale de la colonne de sang définit l'hématocrite (**Delabasse et al. 2010**).

III.1.1.3. Les cellules du sang : Le sang contient des cellules anucléées, les hématies (également nommées globules rouges ou érythrocytes), de cellules nucléées, les leucocytes (ou globules blancs) et de fragments de cytoplasme, les plaquettes (ou thrombocytes). Leur origine est médullaire, provenant d'une même cellule souche hématopoïétique totipotente, après intervention directe ou indirecte de facteurs de croissance hématopoïétiques agissant sur la différenciation et la maturation de lignées cellulaires médullaires, avec passage dans le sang d'éléments ayant fini leur maturation (**Delabasse et al. 2010**).

Chapitre III : Venin et effets hématologiques

III.1.1.3.1. Les hématies : L'hématie, cellule anucléée, a pour fonction première de transporter l'oxygène dans l'organisme. Sa production est finement régulée par la production d'une hormone, l'érythropoïétine (EPO), par les cellules du rein selon la concentration d'oxygène disponible dans ce tissu. Elle se compose d'une membrane et d'un cytoplasme. La membrane de l'hématie est très complexe composée d'une bicouche lipidique, de glycoprotéines membranaires dont certaines supportent les antigènes de groupes sanguins et de protéines de soutien dont la spectrine, véritable cytosquelette au rôle prépondérant dans le maintien de la forme en disque biconcave, indispensable à la survie de la cellule. Cette membrane permet les échanges entre plasma et cytoplasme. À sa surface, les charges électronégatives assurent une certaine force répulsive empêchant les hématies de s'agglomérer (potentiel Zêta). Le cytoplasme, outre de l'eau (65% du poids de la cellule), contient des ions minéraux (K^+ , Na^+ , Ca^{++} ...), du glucose en provenance du plasma (nécessaire au métabolisme énergétique) et deux constituants essentiels de nature protéique : l'hémoglobine (Hb) et l'ensemble des enzymes érythrocytaires. L'hémoglobine (environ 34% du poids du globule, 300 millions de molécules par cellule) est un tétramère constitué de deux dimères associant 1 chaîne α et 1 chaîne autre que α (dans les conditions physiologiques β et δ ou γ selon l'âge). À chacune des 4 chaînes de globine est accroché un groupe prosthétique (non protéique), l'hème contenant un atome de Fer. C'est sur cet atome de fer que vient se fixer la molécule d' O_2 transportée. Les enzymes érythrocytaires de la glycolyse fournissent l'énergie nécessaire à la survie de l'hématie (Delabasse et al. 2010).

III.1.1.3.2. Les leucocytes : Plusieurs types de cellules nucléées circulent dans le sang, environ 1000 fois moins que les hématies en quantité.

III.1.1.3.2.1. Les polynucléaires neutrophiles (PNN) : Les polynucléaires participent à la défense anti-bactérienne non spécifique, grâce à leurs propriétés de déplacement (chimiotactisme), d'englobement (phagocytose) et d'extinction de la vie bactérienne (bactéricidie). Dans les vaisseaux, les PNN se répartissent en deux compartiments en équilibre permanent dans les conditions physiologiques : le pool circulant, seul accessible au comptage après prélèvement sanguin (hémogramme) ; et le pool marginé, correspondant aux PNN adhérant aux parois des veinules et des capillaires. Les PNN ne sont qu'en transit dans le système vasculaire (en 12 h on estime que 50% de la

Chapitre III : Venin et effets hématologiques

production l'a quitté). A terme, ils gagnent les tissus par diapédèse pour y remplir leur rôle (Delabasse et al. 2010).

III.1.1.3.2.2. Les polynucléaires éosinophiles (PNEo) : Ils ont une structure similaire à celle des PNN et en diffèrent par leurs granulations spécifiques. Ils ont un rôle préférentiel dans la défense anti-parasitaire.

III.1.1.3.2.3. Les polynucléaires basophiles (PNB) : Ils sont de structure globalement comparable à celle des polynucléaires neutrophiles. Ils en diffèrent par leurs granulations spécifiques. Leur contenu est le support de leurs fonctions particulières en matière d'hypersensibilité immédiate et de lutte anti-parasitaire (Delabasse et al. 2010).

III.1.1.3.2.4. Les Monocytes (Mono) : Ces cellules constituent la forme circulante du système des « phagocytes mononuclés » dont le progéniteur médullaire est commun à la lignée granuleuse. Après leur séjour intravasculaire, les monocytes se rendent vers les différents tissus (moelle osseuse, rate, ganglions, tissus conjonctifs, tissus sous-cutanés, poumons, séreuses) où ils évoluent en histiocytes, ostéoclastes ou macrophages (Delabasse et al. 2010).

III.1.1.3.2.5. Les Lymphocytes (Ly) : Issues de la moelle osseuse, les cellules lymphoïdes mûrissent dans les organes lymphoïdes centraux : moelle osseuse pour les lymphocytes B, thymus pour les lymphocytes T puis migrent ensuite vers les organes lymphoïdes périphériques, lieux de rencontre avec les antigènes. À partir des ganglions, les lymphocytes vont recirculer dans la circulation périphérique, via les vaisseaux lymphatiques, pour revenir aux ganglions. Cette circulation des lymphocytes entre systèmes sanguin et lymphatique assure une redistribution permanente de leurs différentes populations. Les lymphocytes circulants ne sont pas le terme d'une lignée cellulaire mais, seulement un aspect de cellules au repos, capables de se transformer pour jouer leur rôle (immunoblastes, plasmocytes). La détermination quantitative des lymphocytes à l'hémogramme regroupe la numération des lymphocytes T et des lymphocytes B. Seules des études spécialisées portant sur les marqueurs de membrane permettent de différencier les lymphocytes B et T ainsi que leurs différentes sous-populations (Delabasse et al. 2010).

Chapitre III : Venin et effets hématologiques

III.1.1.3.3. Les plaquettes (Pq) : Les plaquettes (ou thrombocytes) proviennent de la fragmentation du cytoplasme d'une très grande cellule médullaire, le mégacaryocyte. Ceux-ci proviennent eux-mêmes de la différenciation d'une cellule souche, puis de progéniteurs particuliers. Les PQ sont produits dans la moelle osseuse par les mégacaryocytes. Dans le sang, les plaquettes sont au nombre de 150 000 à 400000/mm³. Leur durée de vie est de 8 à 10 jours. La PQ est une cellule anucléée, ayant une forme de disque à l'état de repos (**Cambus, 2002**).

III.1.2. Physiologie de l'hémostase : Le sang circule sous pression à l'état liquide dans le système vasculaire. En cas de blessure d'un vaisseau, pour arrêter l'hémorragie, les plaquettes obturent la brèche en venant y agréger. Cette première phase est : **L'hémostase primaire**. Mais cet agrégat plaquettaire est instable et perméable; il doit être consolidé. C'est le rôle de la **coagulation** qui transforme, après une cascade d'activations enzymatiques, le fibrinogène soluble en fibrine insoluble qui vient consolider l'agrégat plaquettaire en le coiffant d'un fin réseau fibrineux. La masse fibrino-plaquettaire qui a obturé la brèche sera résorbée les jours suivants par la troisième phase ; la **fibrinolyse**, après réparation de la paroi du vaisseau (**Cambus, 2002**).

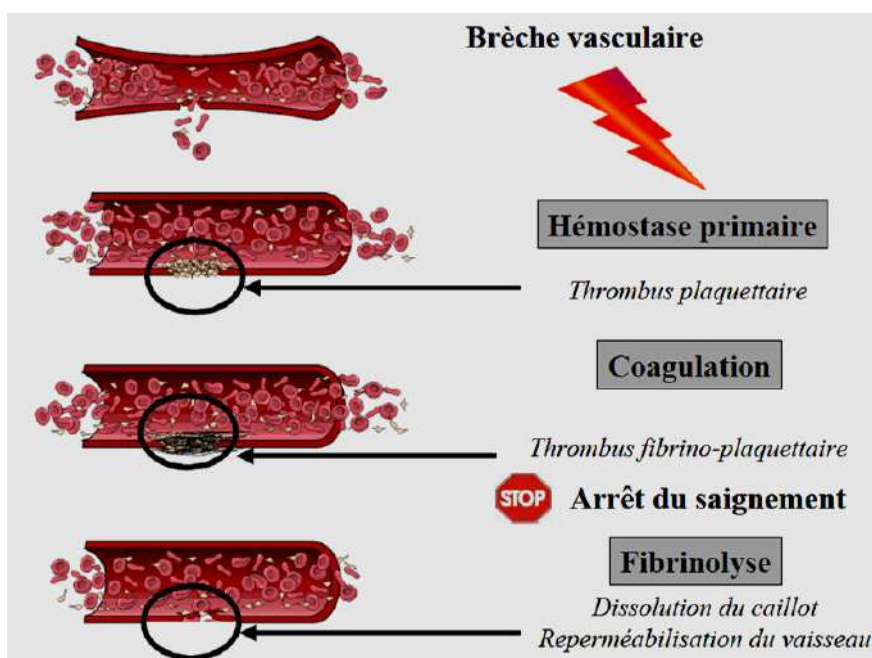


Figure 34. Physiologie de l'hémostase.

Chapitre III : Venin et effets hématologiques

III.1.2.1. Physiologie de l'hémostase primaire (HP) : C'est envisager les différents mécanismes mis en œuvre pour l'arrêt d'une hémorragie provoquée par la section de vaisseaux de petit calibre (capillaires, veinules, artérioles) (Cambus, 2002).

III.1.2.1.1. Les facteurs de l'HP : fait intervenir l'endothélium et le sous-endothélium du vaisseau, les plaquettes et des facteurs plasmatiques: le facteur Willebrand et le fibrinogène (Cambus, 2002).

III.1.2.1.1.1. La paroi vasculaire (Endothelium+ Sous-endothélium) :

III.1.2.1.1.1.a. L'endothélium : est constitué d'une couche monocellulaire qui tapisse l'intérieur de tous les vaisseaux. Ces cellules synthétisent plusieurs composés vers le courant circulatoire:

- le facteur Willebrand.
- la prostacycline (ou PGI₂) et du monoxyde d'azote (NO), puissants agents anti-agrégants.
- l'activateur tissulaire du plasminogène (rôle dans la fibrinolyse). L'endothélium normal est une surface thromborésistante, c'est-à-dire qui prévient toute activation plaquettaire (Cambus, 2002).

III.1.2.1.1.1.b. Le sous-endothelium : Est constitué par du collagène, des microfibrilles, de la fibronectine, de l'élastine, une membrane basale. Le sous-endothélium est une surface thrombogène, c'est-à-dire qui entraîne l'activation plaquettaire (Cambus, 2002).

III.1.2.1.1.2. Les plaquettes (PQ) : La plaquette est délimitée par une membrane plasmique composée de glycoprotéines et de phospholipides. Dans le cytoplasme, on retrouve des granules denses et des granules alpha. Ces granules contiennent des composés importants qui interviennent dans la phase d'agrégation plaquettaire (Cambus, 2002).

III.1.2.1.1.3. Le facteur Willebrand (FW) : C'est une glycoprotéine plasmatique synthétisée par la cellule endothéliale et nécessaire à l'adhésion des PQ aux fibrilles sous-endothéliales. Le FW qui s'est lié au sous-endothélium fixe les PQ au niveau d'un

Chapitre III : Venin et effets hématologiques

site spécifique membranaire: la glycoprotéine Ib. Dans le sang circulant, il est étroitement associé au facteur VIII coagulant au quel il sert de protéine porteuse. De ce fait, le déficit en FW (maladie de Willebrand) s'accompagne d'un déficit en facteur VIII d'intensité variable. On note une augmentation du FW chaque fois qu'il y a stress, exercice physique intense, au cours de la grossesse (synthèse par le placenta), dans les états de détérioration vasculaire, après perfusion intra-veineuse lente de Minirin (ce médicament est utilisé pour préparer les patients ayant un déficit modéré en FW à une intervention chirurgicale ou à une ponction d'organe profond) (Cambus, 2002).

III.1.2.1.1.4. Le fibrinogène : Le fibrinogène est une glycoprotéine plasmatique synthétisée par le foie. Il joue un rôle très important dans la coagulation mais c'est aussi le cofacteur de l'agrégation plaquettaire (Cambus, 2002).

III.1.2.1. Mise en jeu des différents paramètres de l'HP : Cette mise en jeu est rapide, elle aboutit à la formation d'un thrombus blanc de nature plaquettaire qui va colmater la brèche vasculaire. Les diverses phases sont les suivantes :

III.1.2.2.1. Rupture de la continuité vasculaire, effraction vasculaire : Les pertes sanguines pendant les 30 premières secondes sont assez réduites pour augmenter quelque peu par la suite. Ce phénomène peut s'expliquer par le fait que, immédiatement après l'incision, survient une brève vasoconstriction qui est la conséquence d'une stimulation réflexe des muscles lisses des artérioles situées en amont. Elle favorise l'accumulation locale de substances hémostatiques. La sérotonine et le thromboxane A₂ (TXA₂) libérés par les plaquettes activées, sont de puissants agents vasoconstricteurs. En même temps, il y a mise en contact de facteur tissulaire (facteur III tissulaire) qui provient de l'extérieur du vaisseau, avec les facteurs plasmatiques de la coagulation. C'est le point de départ de la coagulation qui aboutit à la formation précoce de thrombine (Cambus, 2002).

III.1.2.2.2. Adhésivité plaquettaire : Les PQ ne se fixent pas sur l'endothélium sain. Par incision du vaisseau, il y a rupture de la couche endothéliale exposant alors les structures sous-endothéliales aux quelles les PQ vont dès lors adhérer par deux réactions :

- adhésion directe des PQ aux fibres de collagène sous-endothéliales (minoritaire).
- adhésion des PQ à des structures sous-endothéliales induites par le qui, lié au sous-

Chapitre III : Venin et effets hématologiques

endothélium, fixe les PQ au niveau de la glycoprotéine membranaire Ib (majoritaire) (Cambus, 2002).

III.1.2.2.3.Activation plaquettaire : Elle survient après l'adhésion. Il se produit :

- **Des changements morphologiques :** les PQ fixées aux structures sous-endothéliales perdent rapidement leur structure discoïde. Elles s'étalent sur la paroi vasculaire. Cette déformabilité de la membrane plaquettaire rend possible l'agrégation plaquettaire car lorsque deux PQ activées entrent en contact, elles vont s'efforcer d'étendre au maximum cette surface de contact (Cambus, 2002).

- **Une synthèse de thromboxane A₂ :** à partir des phospholipides plaquettaires, il y a synthèse de thromboxane A₂ (TXA₂) qui entraîne quasi instantanément à la libération du contenu des granules. Cette action n'est pas limitée à la PQ où il a été synthétisé mais s'étend également aux PQ circulantes. Le TXA₂ est un puissant inducteur de l'agrégation plaquettaire. L'Aspirine exerce un effet anti-agrégant plaquettaire en bloquant la synthèse des précurseurs du TXA₂ (Cambus, 2002).

- **Une réaction de libération,** induite par le TXA₂, durant laquelle est sécrété le contenu des granules plaquettaires:

- Serotonine et TXA₂, substances vasoactives qui diminuent le diamètre des vaisseaux.
- ADP et TXA₂ qui entraînent le recrutement in situ de plaquettes circulantes qui vont alors s'accoler aux premières : c'est la phase suivante d'agrégation.

- **L'apparition d'une activité procoagulante :** La membrane d'une PQ entrain de se contracter acquiert de nouvelles propriétés physico-chimiques favorisant la coagulation. Il y a exposition de phospholipides membranaires spécifiques auxquels les facteurs de coagulation peuvent se fixer. On appelle facteur 3 plaquettaire (F₃P) cette fonction de catalyse de la coagulation propre aux PQ en contraction.

III.2.2.4.Agrégation : L'agrégat plaquettaire va croître par apposition successive de nouvelles plaquettes. Au niveau de la membrane plaquettaire, le complexe glycoprotéinique II_b/III_a est indispensable. Grâce à ce site, le fibrinogène va se fixer sur la membrane pour former avec le Ca⁺⁺ des ponts interplaquettaires qui permettent la formation de l'agrégat. Il se forme finalement un gros amas plaquettaire, l'agrégat plaquettaire hémostatique, qui arrête en partie l'hémorragie mais qui doit être consolidé par le réseau de fibrine créé par la coagulation (Cambus, 2002).

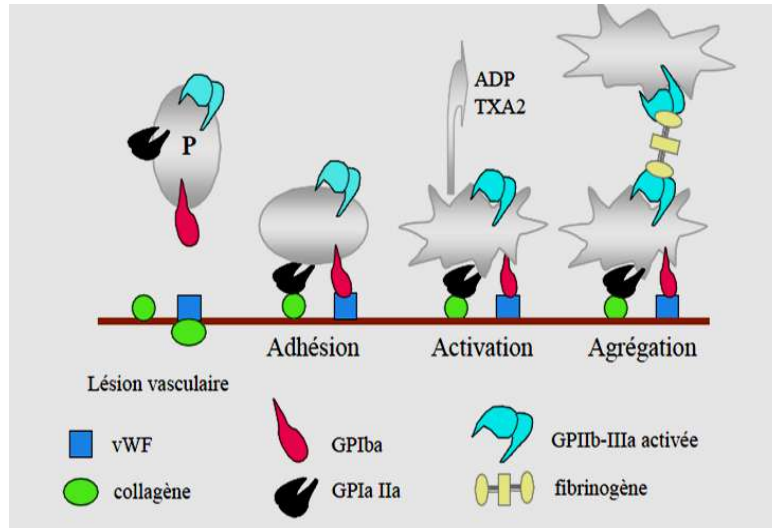


Figure 35. Les étapes de l'agrégation plaquettaire.

III.1.2.3. Physiologie de la coagulation : La coagulation correspond à la conversion du fibrinogène soluble en fibrine insoluble qui constitue l'armature du caillot. Cette conversion est la conséquence d'une cascade de réactions enzymatiques à laquelle participent plusieurs protéines plasmatiques appelées facteurs de la coagulation.

III.1.2.3.1. Les facteurs de la coagulation_Nomenclature : Les facteurs de la coagulation ont été découverts et décrits comme une activité biologique présente chez l'homme normal et absente au cours de maladies hémorragiques héréditaires. On leur a attribué un numéro en chiffre romain. On regroupe certains facteurs dans diverses classes, ce qui permet d'évoquer rapidement certains diagnostics :

III.1.2.3.1.1. Facteurs synthétisés par le foie : La plupart des facteurs de la coagulation sont synthétisés par l'hépatocyte. En conséquence, chaque fois qu'il existera une insuffisance hépatocellulaire sévère, quelle qu'en soit la cause (cancer du foie, cirrhose, hépatite virale, hépatite toxique médicamenteuse) on observera une diminution globale, non sélective de l'activité de tous les facteurs de la coagulation.

III.1.2.3.1.2. Facteurs synthétisés en présence de vitamine K : La vitamine K intervient au stade terminal de la synthèse de quatre facteurs de la coagulation: la prothrombine (II), la proconvertine (VII), le facteur Stuart (X), le facteur antihémophilique B (IX). La vitamine K contrôle également la synthèse des protéines C et S qui interviennent dans l'inhibition de la coagulation en inactivant les facteurs V

Chapitre III : Venin et effets hématologiques

et VIII. En cas de déficit en vitamine K (défaut d'apport alimentaire, ictère par rétention, absorption accidentelle de raticide, prise de médicaments anti-vitamine K, antibiothérapie prolongée qui stérilise la flore microbienne saprophyte intestinale qui synthétise habituellement de la vitamine K dans l'intestin, diarrhée profuse) le foie libère des facteurs de coagulation anormaux, qui ne se lient pas aux phospholipides et que l'on appelle les PIVKA (protein induced by vitamine K absence). Ceci explique l'effet anticoagulant des médicaments anti-vitamine K (**Cambus, 2002**).

III.1.2.3.1.3. Facteurs consommés au cours de la coagulation : Un certain nombre de facteurs de la coagulation sont présents dans le plasma, mais absents du sérum après coagulation. Ce sont les facteurs consommés, qui sont au nombre de cinq: Le fibrinogène (I), la prothrombine (II), l'accélérine (V), le facteur antihémophilique A (VIII), le facteur stabilisant la fibrine (XIII), Dans certaines circonstances pathologiques (hémolyse importante, traumatisme majeur, incident obstétrical, morsure de serpent, etc...), il peut survenir une activation anormale de la coagulation dans la circulation. C'est une coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD). Le diagnostic sera évoqué devant la chute des seuls facteurs dits consommés et des plaquettes.

III.1.2.3.1.4. Facteurs contact : Il s'agit du facteur XII, de la prékallikréine et du kininogène de haut poids moléculaire. Le facteur XII participe à l'activation du plasminogène, le précurseur de la plasmine qui est l'enzyme de la fibrinolyse (voir fibrinolyse). Un déficit même important en facteur XII, en prékallikréine ou en kininogène n'entraîne jamais d'hémorragie malgré des tests de coagulation in vitro très perturbés (allongement du temps de céphaline-activateur ou TCA) (**Cambus, 2002**).

III.1.2.3.1.5. Phospholipides et calcium : Les phospholipides constituent une surface catalytique pour l'activation enzymatique des facteurs de la coagulation. Ces phospholipides proviennent de deux sources principales, plaquettaire et tissulaire. Au cours de l'activation plaquettaire, la membrane subit des modifications qui lui confèrent un pouvoir catalytique (FP₃). La cellule endothéliale libère au cours des blessures et des lésions tissulaires, du facteur III tissulaire ou thromboplastine qui offre une surface catalytique pour les réactions de coagulation. Le calcium est nécessaire à toutes les étapes d'activation enzymatique de la coagulation, excepté celle du facteur contact (facteur XII). Il suffit donc de complexer le calcium du sang, par exemple par

Chapitre III : Venin et effets hématologiques

du citrate de sodium, pour le rendre incoagulable. Cette propriété est utilisée pour anticoaguler le sang destiné aux examens d'hémostase (Cambus, 2002).

III.1.2.3.1.6. Fibrinogène et facteur stabilisant la fibrine : Le fibrinogène est synthétisé par l'hépatocyte. Son taux normal est compris entre 1,5 et 3,5 grammes/litre. Il augmente dans les états infectieux et inflammatoires. Il diminue dans les défauts de synthèse acquis (insuffisance hépatique) ou congénitaux (hypofibrinogénémie congénitale). Il est absent dans les afibrinogénémies congénitales. Le facteur stabilisant la fibrine (XIII) est activé par la thrombine en présence de calcium et crée des liaisons covalentes entre les monomères de fibrine. (Cambus, 2002).

III.1.2.4. Mise en jeu des facteurs de La coagulation :

La coagulation est une cascade d'activations enzymatiques: un proenzyme est activé par protéolyse et ce facteur activé active à son tour un autre proenzyme intervenant à un stade ultérieur. Le stade ultime est la transformation du fibrinogène soluble en fibrine insoluble, responsable du changement d'état physique du sang qui passe ainsi de l'état liquide à l'état solide (Cambus, 2002).

III.1.2.4.1. Deux voies vers l'activation de la prothrombine :

La coagulation du sang est l'aboutissement d'une cascade de réactions protéolytiques qui ont lieu sur des surfaces membranaires. *In vitro*, la coagulation peut être initiée de deux façons différentes. La première, connue sous le nom de voie exogène ou voie extrinsèque de la coagulation, est l'exposition du sang au contact du facteur tissulaire. La seconde, connue sous le nom de voie endogène ou voie intrinsèque de la coagulation, est l'exposition du sang au contact d'une surface chargée négativement. *In vivo*, il semble très vraisemblable que le facteur tissulaire démasqué par la rupture de la continuité endothéliale soit l'élément primordial responsable de l'initiation de la coagulation, la voie endogène venant secondairement renforcer la croissance du caillot de fibrine. En réalité la distinction entre les deux voies *in vivo* n'a guère de signification dans la mesure où les intrications sont multiples. Ces deux voies d'activation ont des points communs: elles mettent en jeu le calcium et PF_3 (Delabesse, 2010).

Chapitre III : Venin et effets hématologiques

Tableau 1. Facteurs de coagulation (Mariebe, 1999).

N° du facteur	Nom du facteur	Nature / Origine	Fonction ou voie
I	Fibrinogène.	Protéine plasmatique; synthétisée par le foie.	Voie commune; convertien fibrine insoluble dont les filaments formeront le caillot
II	Prothrombine	Protéine plasmatique; synthétisée par le foie; la vitamine K est nécessaire à sa formation.	Voie commune; convertie en thrombine. Qui transforme le fibrinogène en fibrine par des mécanismes enzymatiques
III	Facteur tissulaire (FT), ou thromboplastine tissulaire	Complexe lipoprotéique libéré par les tissus endommagés	Active la voie extrinsèque
IV	Ions calcium (Ca^{2+})	Ion inorganique présent dans le plasma; ingéré dans les aliments ou libéré par les os	Nécessaire après que toutes les étapes de la coagulation
V	Proaccélélerine, ou facteur A labile	Protéine plasmatique; synthétisée par le foie; libérée aussi par les plaquettes	Voies extrinsèque et intrinsèque
VI	Ce numéro n'est plus usité; cette substance serait identique au facteur V		
VII	Proconvertine	Protéine plasmatique; synthétisée par le foie au cours d'un processus nécessitant de la vitamine K	Voies extrinsèque et intrinsèque
VIII	Facteur antihémophilique A, ou thromboplastinogène	Globuline synthétisée par le foie; un déficit cause l'hémophilie A	Voie intrinsèque
IX	Facteur antihémophilique B, ou facteur Christmas	Protéine plasmatique; synthétisée par le foie; un déficit cause l'hémophilie B; la vitamine K est nécessaire à sa synthèse	Voie intrinsèque
X	Facteur Stuart, ou facteur Stuart-Prower. Ou thrombokinas	Protéine plasmatique; synthétisée par le foie; la vitamine K est nécessaire à sa synthèse	Voies extrinsèque et intrinsèque
XI	Facteur prothromboplastique plasmatique C	Protéine plasmatique; synthétisée par le foie; un déficit cause l'hémophilie C (ou maladie de Rosenthal)	Voie intrinsèque
XII	Facteur Hageman	Protéine plasmatique; enzyme protéolytique; synthétisé dans le foie	Voie intrinsèque; active la plasmine; activé par le contact avec le verre et déclenche peut-être la coagulation in vitro
XIII	Facteur de stabilisation de la fibrine (FSF)	Protéine plasmatique; synthétisée par le foie et présente dans les plaquettes	Stabilise les monomères de fibrine dans les filaments

Chapitre III : Venin et effets hématologiques

III.1.2.4.1.1. La voie intrinsèque ou voie endogène (figure 36) Dans la voie intrinsèque, la plus lente, tous les facteurs nécessaires à la coagulation sont présents dans le sang (d'où le terme employé). *In vitro* l'initiation de la coagulation peut également se faire par la fixation sur une surface électronégative (type tube à essai en verre) du facteur XII et du kininogène de haut poids moléculaire et par l'intermédiaire de ce dernier du facteur XI et de la prékallikréine. *In vivo* cette voie comportant sept étapes est mise en route lorsque le facteur XII est activé. Cette activation se fait au contact du collagène dénudé lors d'une lésion vasculaire. Si l'on se rappelle que le collagène dénudé est à l'origine de l'agrégation plaquettaire on réalise que la formation du clou plaquettaire et la mise en œuvre de la cascade de la coagulation ont lieu simultanément (Delabesse, 2010).

Description des différentes étapes:

- Par un mécanisme non encore élucidé la protéolyse du facteur XII suit sa fixation sur la surface plaquettaire.
- Le facteur XII_a transforme ensuite, par protéolyse, le facteur XI en XI_a et la prékallikréine en kallikréine. Ici encore il y a autoamplification du processus: la kallikréine active le facteur XII, ce qui augmente considérablement la production de facteur XII_a. Par ailleurs d'autres systèmes sont activés du fait de la production de kallikréine comme les systèmes du complément, des kinines, la fibrinolyse et l'inflammation.
- Le facteur XI_a est une sérine protéase inhabituelle car elle contient deux sites catalytiques. Elle active le facteur IX en présence d'ions calcium, il en résulte la libération d'un peptide de 35 acides aminés.
- Le facteur IX_a forme ensuite un complexe qui moléculaire avec le facteur VIII en présence de phospholipides chargés négativement et d'ions calcium. Ce complexe, appelé complexe tenase, active le facteur X par coupure de liaisons peptidiques. La surface phospholipidique utilisée *in vivo* est celle des plaquettes activées car elles seules ont exposée de la phosphatidylsérine à leur surface. L'arrangement du complexe est le suivant: l'enzyme (IX_a) et le substrat (X) sont fixés sur les phospholipides anioniques par l'intermédiaire d'ions calcium. Le facteur VIII est fixé d'une part sur les phospholipides par une liaison hydrophobe et d'autre part à la fois au facteur IX_a et au

Chapitre III : Venin et effets hématologiques

facteur X. C'est ainsi qu'il joue son rôle de cofacteur en condensant l'enzyme et le substrat à la surface d'une membrane et en les rapprochant l'un de l'autre dans une conformation favorable à une interaction rapide. Pour jouer ce rôle le facteur VIII doit être activé par une protéolyse mineure qui détache une région centrale de 170 kDa et produit le facteur actif: deux sous unités unies de façon non covalente par des ions calcium. Cette réaction est catalysée par le facteur X_a ou la thrombine, ce qui implique que l'activation du facteur X par le complexe ténase ne sera efficace que secondairement (**Delabesse, 2010**).

III.1.2.4.1.2. La voie extrinsèque ou voie exogène (figure 36) La voie extrinsèque est plus rapide car elle ne comporte que quatre étapes. Elle est amorcée par des facteurs tissulaires donc n'appartenant pas au sang.

Description des différentes étapes:

- Lorsqu'un tissu est traumatisé il expose un complexe protéique: la thromboplastine tissulaire ou facteur tissulaire.
- Le facteur tissulaire inséré dans les phospholipides a une forte affinité pour le facteur VII. Lors d'une lésion vasculaire les deux protéines forment un complexe moléculaire en présence d'ions calcium. Cette association facilite la conversion du facteur VII en une sérine protéase (VIIa) par simple protéolyse d'une liaison peptidique du zymogène. Dans cette réaction le facteur tissulaire intervient comme cofacteur et l'enzyme plasmatique ou cellulaire responsable de la protéolyse n'est à ce jour pas identifiée. Le complexe facteur VIIa/facteur tissulaire est lui même capable d'activer le facteur VII, par une réaction d'autoactivation, ce qui augmente de façon importante la production de facteur VIIa.
- Le complexe facteur VIIa/facteur tissulaire a pour substrat le facteur X. Il l'active directement par scission d'une seule liaison peptidique. Le facteur tissulaire joue là encore un rôle de cofacteur, il accélère la réaction (**Delabesse, 2010**).

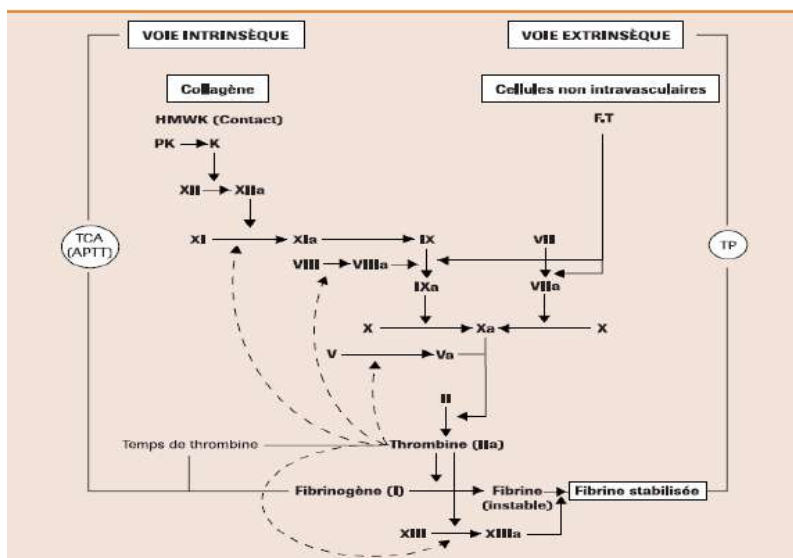


Figure 36. Les deux voies de la coagulation et les tests *in vitro* d'exploration de la coagulation plasmatique.

III.1.2.4.2. Activation de la prothrombine : Les étapes intermédiaires de chaque voie se déroulent en cascade vers un facteur commun, le facteur X, qu'elles activent (**figure 37**). L'activation directe par le complexe FT-FVII est très rapide. Elle constitue le tarter de la cascade enzymatique, pour aboutir précocement aux premières molécules de thrombine, alors que la voie indirecte passant par l'activation du facteur IX est beaucoup plus lente à se mettre en place mais est quantitativement prépondérante.

Le facteur X_a forme lui aussi un complexe équimoléculaire avec le facteur Va en présence d'ion calcium et de phospholipides anioniques exposés à la surface des plaquettes activées (**figure 37**). Ce complexe est appelé prothrombinase. Il active la prothrombine par scission de deux liaisons peptidiques. Il en résulte le détachement d'un peptide amino terminal de 35 kDa et la naissance de la thrombine, molécule de 36,5 kDa composée de deux chaînes polypeptidiques (**Delabesse, 2010**).

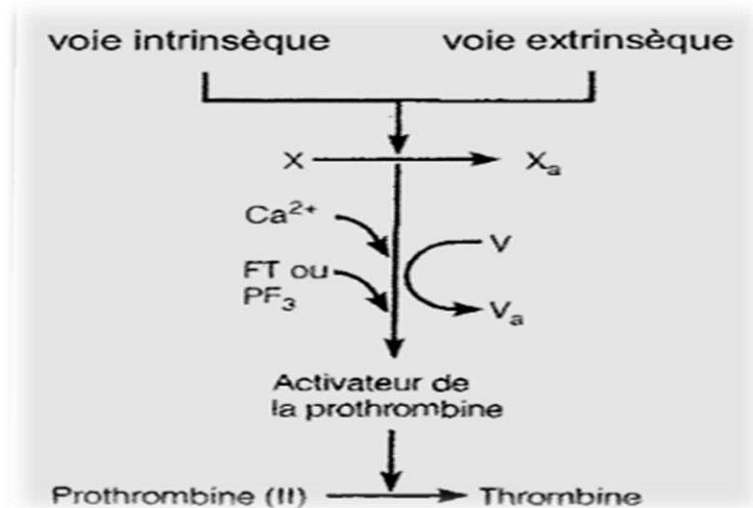


Figure 37. Déroulement de la coagulation, complexe prothrombinase (Maries, 1999).

III.1.2.4.3. Voie commune vers la thrombine (ou facteur Fil) :

La formation de la thrombine (La thrombinoformation) est:

- Rapide et massive: la concentration plasmatique de la thrombine est 50 à 400 fois plus grande que celle des facteurs XII, XI ou X.
- Migratrice: la thrombine fraîchement formée ne reste pas localisée sur la membrane car son fragment qui sert à l'arrimer aux phospholipides via des ponts scalquiques a été détaché par la prothrombinase.

La thrombine est l'enzyme pivot de l'hémostase car elle accomplit plusieurs actions sur plusieurs substrats, à différents niveaux. Elle termine la chaîne des réactions de la coagulation en produisant et stabilisant le caillot de fibrine. Par rétro action auto catalytique elle active les facteurs VIII et V, ce qui augmente de façon importante l'efficacité des deux complexes enzymatiques dont font partie ces cofacteurs et accélère la thrombinoformation (**figure 36**). On considère en effet que la présence du cofacteur activé au sein du complexe enzymatique accroît son rendement par un facteur 10⁶. Ce phénomène est nommé la double boucle de rétro activation de la génération de thrombine, c'est sur elle que repose toute l'efficacité et la puissance du système.

Chapitre III : Venin et effets hématologiques

Il existe une autre voie d'activation passant par le facteur XI qui est activé lentement par la thrombine nouvellement formée. Le facteur X_{ia} active en retour le facteur IX pour renforcer la génération du complexe tenase. Le facteur XI peut également être activé par les facteurs contacts après exposition des composants du sous endothélium, mais l'importance de cette voie d'activation est mineure et les déficits en facteurs contacts n'entraînent pas de troubles hémorragiques (**Broze, 1991**). La thrombine est probablement l'agoniste plaquettaire le plus puissant. Les plaquettes possèdent plus de 1500 récepteurs de haute ou moyenne affinité pour celle-ci et leur stimulation active les phospholipases A_2 et C (sources de prostaglandines). Ainsi des traces de thrombine capables de produire de la fibrine peuvent tout de même activer les plaquettes accélérant la coagulation donc la thrombinofomation d'une autre façon (**Jobin, 1995**). La thrombine est un vasoconstricteur efficace pour une artère blessée et un vasodilatateur puissant pour une artère saine. La thrombine agit sur l'endothélium soit par rétroaction positive avec la sécrétion de facteur Willebrand soit par rétroaction négative avec la sécrétion de prostacycline et l'activation du système de la protéine C (**Delabesse, 2010**).

III.1.2.4.4. Voie commune vers la fibrine : La thrombine catalyse deux réactions qui aboutiront à la formation de la fibrine stabilisée: la transformation du fibrinogène en monomère de fibrine et l'activation du facteur stabilisant de la fibrine (XIII) (**Delabesse, 2010**).

III.1.2.4.4.1. La transformation du fibrinogène en monomère de fibrine : Le fibrinogène est une protéine très abondante dans le plasma. Sa structure est allongée, fibreuse et trinodulaire. Cette protéine de quelques 330 kDa est constituée par trois paires de chaînes polypeptidiques qui s'enroulent en trois endroits pour former trois nodules. Un nodule D est situé près de chacune des extrémités de la molécule tandis qu'un nodule E se situe en son centre (**figure 38**). La thrombine détache quatre petits fibrinopeptides du nodule E et transforme ainsi la molécule de fibrinogène en monomère de fibrine. Le monomère de fibrine possède deux nouveaux sites qui sont capables de se combiner (par des liaisons hydrogène non covalentes) avec d'autres sites présents sur les nodules D des monomères voisins. La polymérisation des monomères solubles forme des fibrilles de fibrine qui s'allongent, s'épaississent et finalement deviennent insolubles dans l'eau. Les fibrilles s'entre croisent et s'unissent en tout sens

Chapitre III : Venin et effets hématologiques

créant un filet aux mailles serrées (**figure 38**). Au niveau du bouchon hémostatique le réseau de fibrine se constitue au tour d'agrégats plaquettaires auxquels les monomères sont intimement attachés. Au pourtour du bouchon hémostatique la fibrine s'attache fermement à la paroi de la brèche vasculaire par l'entremise du facteur XIII et de la fibronectine. La polymérisation bout à bout des monomères de fibrine crée beaucoup de nouveaux récepteurs ayant une grande affinité pour la thrombine. La molécule de thrombine s'y adsorbe avec avidité, ce qui l'immobilise et met un terme à ses multiples actions sur le plasma, les plaquettes et l'endothélium. En dépit des apparences la fibrine et la thrombine qu'elle garde captive deviennent des partenaires. La thrombine occupe ainsi, en surface de la fibrine, une position (**Delabesse, 2010**).

Stratégique pour suivre la fibrinoformation, promouvoir des interactions entre les plaquettes, le facteur V, le facteur VIII et la fibrine et enfin pour activer le facteur XIII en présence d'ions calcium (**Delabesse, 2010**).

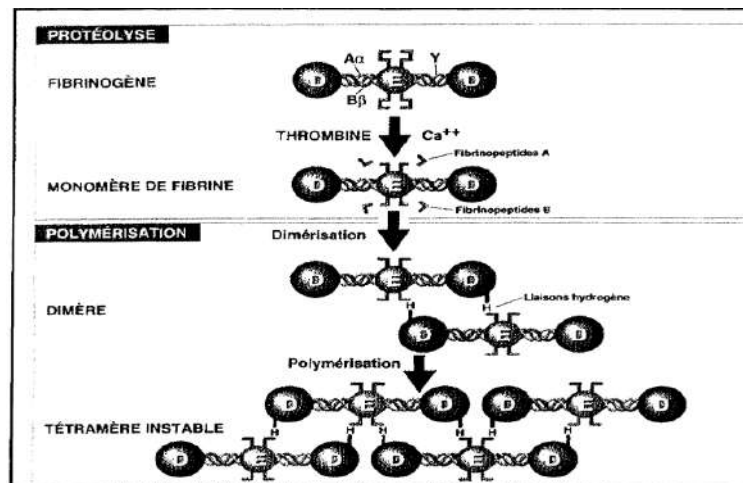


Figure 38. Les étapes de la fibrinoformation (Jobin, 1995).

III.1.2.4.4.2. L'activation du facteur stabilisant de la fibrine : Le facteur XIII est une transglutaminase qui établit des liens peptidiques entre les monomères de fibrine bout à bout et côte à côte. Cela afin d'obtenir des fibrilles plus épaisses et plus résistantes au stress mécanique (**figure 39**). Il crée aussi des liens entre la fibrine et la fibronectine; entre la fibronectine et le collagène; entre la fibrine et l' α_2 antitrypsine. Ces multiples actions contribuent de façon importante à la solidité et à la durabilité du bouchon hémostatique (**Delabesse, 2010**).

Chapitre III : Venin et effets hématologiques

La formation du caillot fibrinoplaquettaire s'achève normalement en trois à six minutes après la rupture du vaisseau sanguin. En trente à soixante minutes la rétractation du caillot, un processus provoqué par les plaquettes, complète la stabilisation du caillot. Les plaquettes contiennent en effet des protéines contractiles (actine et myosine) qui leur permettent d'exercer une traction sur les filaments de fibrine et d'expulser le sérum de la masse. Ainsi le caillot se ressert et les extrémités de la lésion se rapprochent. La cicatrisation a déjà débutée. Le facteur de croissance dérivé des plaquettes PDGF (Platelet Derived Growth Factor) libéré pendant la dégranulation stimule la division des cellules musculaires lisses, les fibroblastes et favorise ainsi la reconstruction de la paroi vasculaire (Delabesse, 2010).

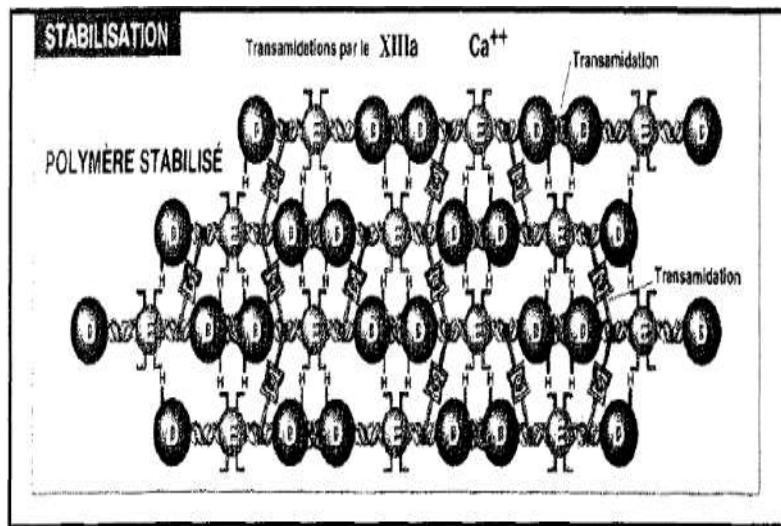


Figure 39. Stabilisation de la fibrine.

III.1.2.5. Le système de régulation de la coagulation :

III.1.2.5.1. Nécessité d'un système de régulation : Les facteurs de la coagulation sont présents en excès dans le sang. Etant donné le caractère auto-catalytique des réactions de coagulation, l'activation des facteurs se propagerait de proche en proche s'il n'existait des mécanismes régulateurs puissants (Cambus, 2002).

III.1.2.5.2. Mécanismes non spécifiques : La coagulation reste focalisée à la surface du thrombus blanc plaquettaire qui adhère à la paroi du vaisseau. L'excès en facteurs

Chapitre III : Venin et effets hématologiques

de coagulation activés est dispersé par le flux sanguin. Par ailleurs, la fibrine adsorbe la thrombine et l'inactive (**Cambus, 2002**).

III.1.2.5.3.L'antithrombine et l'alpha-2-macroglobuline : L'antithrombine est l'inhibiteur fondamental de la coagulation. Son action s'exerce au niveau de la thrombine et de tous les enzymes activés de la coagulation. Un déficit même modéré en antithrombine constitue un facteur de risque de thrombose important. La vitesse d'inhibition par l'antithrombine des enzymes activés est considérablement accélérée par l'héparine: l'antithrombine est le cofacteur de l'héparine. L'alpha-2-macroglobuline quant à elle, supporte environ 30% du pouvoir anti-trombinique du plasma (**Cambus, 2002**).

III.1.2.5.4.Le système protéine C- Protéine E- Protéine S- Thrombomoduline : La protéine C est un inhibiteur de la coagulation vitamine K dépendant. L'activation de la protéine C est assurée par la thrombine liée à la thrombomoduline enchassée dans l'endothélium. La protéine C activée détruit les facteurs Va et VIIIa en présence de son cofacteur, la protéine S également vitamine K dépendante. Il existe des déficits congénitaux en protéine C ou en protéine S, qui s'accompagnent en général d'accidents thrombo-emboliques récidivants (**Cambus, 2002**).

III.1.3.La fibrinolyse : Cette dernière phase intervient après la coagulation pour éliminer le clou hémostatique formé de fibrine et d'une façon générale tous les dépôts fibrineux qui peuvent se former dans l'organisme quelle que soit leur localisation (**Cambus, 2002**).

III.1.3.1.Les facteurs de la fibrinolyse : Plasminogène et plasmine : Le plasminogène est le précurseur inactif de la plasmine. Il est synthétisé par l'hépatocyte. La conversion du plasminogène en plasmine peut se faire grâce à de nombreux activateurs:

- 1- L'activateur tissulaire du plasminogène ou tPA: c'est le principal activateur. Il est synthétisé et stocké par les cellules endothéliales des vaisseaux et libéré sous l'influence du stress, de l'exercice physique, de l'anoxie, de la stase, de l'acidose, de l'adrénaline. Il peut être synthétisé par génie génétique (tPA recombinant ou rtPA) et utilisé comme médicament thrombolytique

Chapitre III : Venin et effets hématologiques

- 2- La pro-urokinase: sa concentration plasmatique est faible. Elle est transformée en urokinase active sous l'action de la plasmine.
- 3- L'urokinase: elle est synthétisée par le rein et éliminée dans les urines. On l'utilise en thérapeutique thrombolytique après obtention à partir d'urine humaine ou par culture de cellules rénales embryonnaires.
- 4- Le facteur XII_a et la kallikréine. Leur action est modeste par rapport aux autres activateurs
- 5- La streptokinase est un activateur médicamenteux, obtenu à partir de cultures de streptocoques β-hémolytiques. C'est une substance antigénique qui provoque l'apparition d'anticorps (**Cambus, 2002**).

III.1.3.2. Les inhibiteurs de la fibrinolyse : Il existe également des inhibiteurs. Le principal est représenté par l'alpha-2-anti-plasmine qui est capable de neutraliser très rapidement la plasmine libre non fixée sur le caillot de fibrine. Le second inhibiteur, l'alpha-2-macroglobuline, est d'action plus modeste. Le PAI est un inhibiteur de l'activateur tissulaire du plasminogène. Il existe également des inhibiteurs médicamenteux, utilisés en cas d'hémorragie importante au cours des thrombolyse thérapeutiques: aprotinine, acide tranexamique, acide epsilon-amino-caproïque (**Cambus, 2002**).

III.1.3.3. Mise en jeu des facteurs de la fibrinolyse : La plasmine solubilise le caillot en réalisant de multiples scissions protéolytiques. Au cours de cette protéolyse apparaissent des produits de dégradation de la fibrine (D-Dimères). La libération éventuelle de plasmine dans le plasma est suivie de sa neutralisation immédiate par son principal inhibiteur naturel, l'alpha2-anti-plasmine. En cas de débordement de cet inhibiteur dans les fibrinolyse thérapeutiques ou les hyperfibrinolyse pathologiques, la plasmine libre peut dégrader le fibrinogène avec apparition de PDF (produits de dégradation du fibrinogène), le facteur V et le VIII (**Cambus, 2002**).

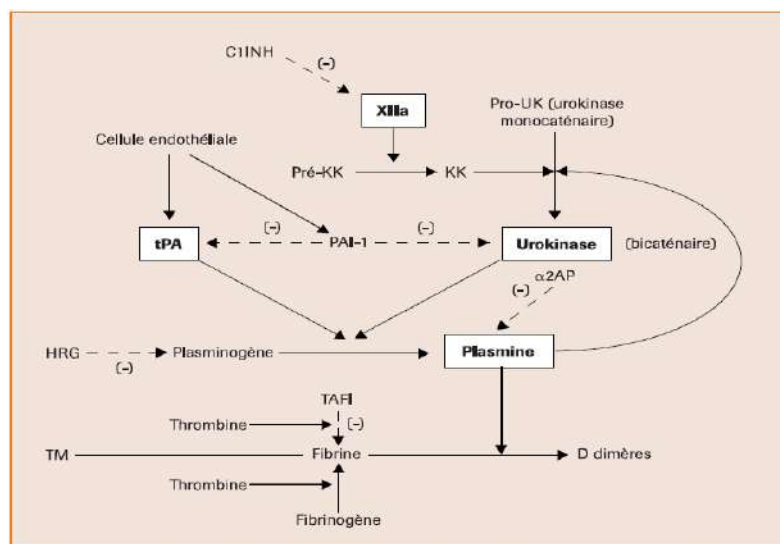


Figure 40. Composants du système fibrinolytique : activateurs (3 voies d'activation) et principaux inhibiteurs.

III.2. Venin et effets hématologiques :

III.2.1. Venins et coagulation :

Les piqûres de Scorpion chez l'homme provoquent généralement une lésion locale douloureuse. À l'occasion, cependant, des complications systémiques graves s'ensuivent, notamment une neurotoxicité (Zlotkin et Shulov, 1969), myocardite (Poon-king, 1963), pancréatite aiguë (Bartholomew, 1970) et avortement (Osman et al. 1972). Les descriptions cliniques des larmes tachées de sang et de l'urine, intrapéritonéale hémorragie et priapisme à la suite de piqûres de scorpion (Balozet, 1971) suggèrent une hémorragie concomitante et une thrombose peuvent survenir. Les caractéristiques de diffusion intravasculaire la coagulation après envenimation ont été décrits chez l'homme (Devi et al. 1970; Reddy et al. 1972).

L'action des venins de scorpions sur la coagulation du sang a été recherchée par Todd (1909) avec un mélange des venins des espèces égyptiennes, par Houssay (1919) avec les venins de *Leiurus quinquestriatus* et *Tityus bahiensis*, par O. de Magalhaes (1928) avec le venin des scorpions du Brésil et par Brésil et par Vellard (1928) avec le venin de *Tityus bahiensis* et de *Bothriurus vittatus*. Todd et. Houssay n'ont trouvé aucune action des venins sur la coagulation. O. de Magalhaes a constaté,

Chapitre III : Venin et effets hématologiques

avec le venin de deux espèces de *Tityus*, un léger pouvoir anticoagulant. Au contraire, **Brazil et Vellard** trouvent un pouvoir coagulant léger au venin de *T. bahiensis* et fort au venin de *B. vittatus*. Les conclusions des divers expérimentateurs sont, on le voit, discordantes, même quand il s'agit du venin de la même espèce (**Todd, 1909 ; Houssay, 1919. O. de Magalhaes, 1928 ; Brésil et Vellard, 1928**).

L'étude des propriétés coagulantes des venins ophidiens a fourni des informations importantes sur les mécanismes physiologiques impliqués dans l'hémostase des invertébrés (**Macfarlad, 1967**). Jusqu'à présent, les propriétés analageuses des venins d'arachnides n'ont guère suscité d'intérêt malgré les descriptions par les premiers chercheurs de propriétés procoagulantes et / ou anticoagulantes de divers espèces de scorpions (Tableau 2) existe également des preuves de similitude biologique des syndromes cliniques qui suivent l'envenimation par des organismes phylogénétiquement distincts tels que les serpents et les scorpions (**Macfarlad, 1967**).

Tableau 2. Activité coagulante et anticoagulante des venins des scorpions.

Espèce	coagulant	Anticoagulant	Auteurs
<i>Bothriurus vittatus</i>	++	±	Brazil and Vilard, 1928
<i>Scorpio maurus</i>	-	±	Balozet, 1952
<i>Androctonus australis</i>	±	-	
<i>Androctonus amorexi</i>	-	-	
<i>Buthacus occitanus</i>	-	-	
<i>Buthacus arenicola</i>	+	-	Balozet, 1953
<i>Leirus quinquestriatus</i>	-	+	Houssay, 1919
<i>Tityus bahiensis</i>	±	±	Brazil and Vilard, 1928
<i>Tityus serrulatus</i>	-	±	De Magelhaes, 1938.

Chapitre III : Venin et effets hématologiques

III.2.2. Venin et fibrinolyse :

III.2.2.1. Action des venins sur la fibrinolyse : Des enzymes fibrinolytiques, à action directe, ont été isolées dans le venin de plusieurs serpents du nord et du sud de l'Amérique; notamment des serpents à sonnettes. Ces enzymes ont également été purifiées à partir des venins d'Elapidés (certains cobras), et des vipères européennes (Markland, 1998). Elles sont, une fois encore, très nombreuses et nous aborderons seulement quelques enzymes caractéristiques. Leurs actions sont récapitulées dans la figure 41.

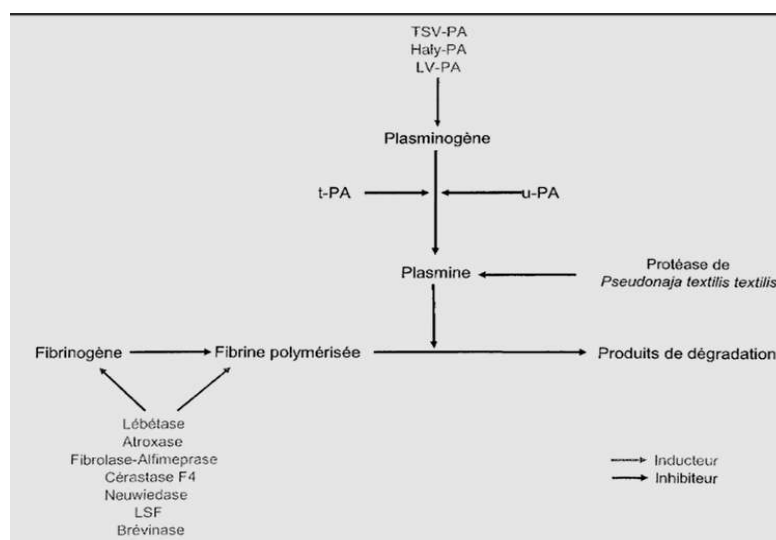


Figure 41. Action de différentes protéines de venin de serpent sur la fibrinolyse.

Examens de nécropsie effectués sur quatre enfants et trois adultes morts de l'intoxication par le venin de scorpion a montré une congestion dans tous les organes.

Des hémorragies sous-endocardiques étaient présentes dans deux cas, une thrombose murale du cœur dans un cas et une hémorragie massive des glandes surrénales dans un cas et du lobe frontal dans un autre. Des hémorragies localisées dans le cortex cérébral. L'examen histologique a révélé des occlusions de petits vaisseaux sanguins avec des thrombus dans le cœur, les poumons, le cerveau, les reins et les glandes surrénales, indiquant une coagulation intravasculaire disséminée ayant entraîné une défibrination et des hémorragies consécutives.

Partie pratique

Chapitre I :

Matériels et Méthodes.

Chapitre I : Matériels et Méthodes

Introduction : Notre travail a consisté à mener une étude clinique (*in vivo*) et expérimentale (*in vitro*) sur l'effet des venins scorpioniques sur les composants sanguins cellulaires et protéiques.

I.1. Etude clinique (*In vivo*) :

I.1.1. Région d'étude :

I.1.1.a. Géographie :

Notre région d'étude est centre de Ouargla ; La wilaya d'Ouargla, large territoire de 163 230 km², se positionne idéalement au centre de la région Sud/Est. Elle occupe la frange la plus au centre du Sahara dont elle constitue l'un des plus importants maillons (**Agence national de développement de l'investissement, 2013**).

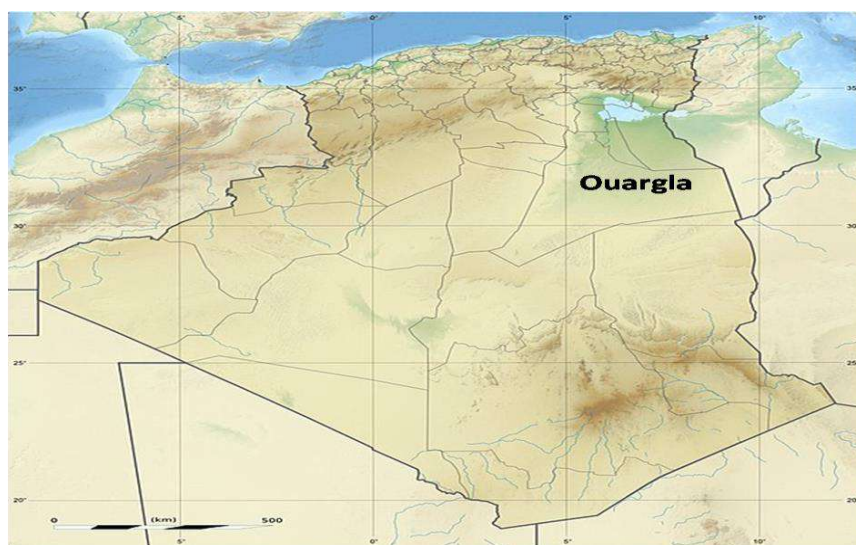


Figure 42. Géographie de Ouargla.

La wilaya est située dans la partie sud du pays. Elle est limitée: Au Nord, par les wilayas de **Djelfa**, **Biskra** et **El Oued**, Au Sud, par **Illizi** et **Tamanrasset**, A l'Est, par **la Tunisie**, A l'Ouest, par **Ghardaïa**. La wilaya de Ouargla compte actuellement 21 communes regroupées en 10 Daïras (**Agence national de développement de l'investissement, 2013**) ; (Figure 43).

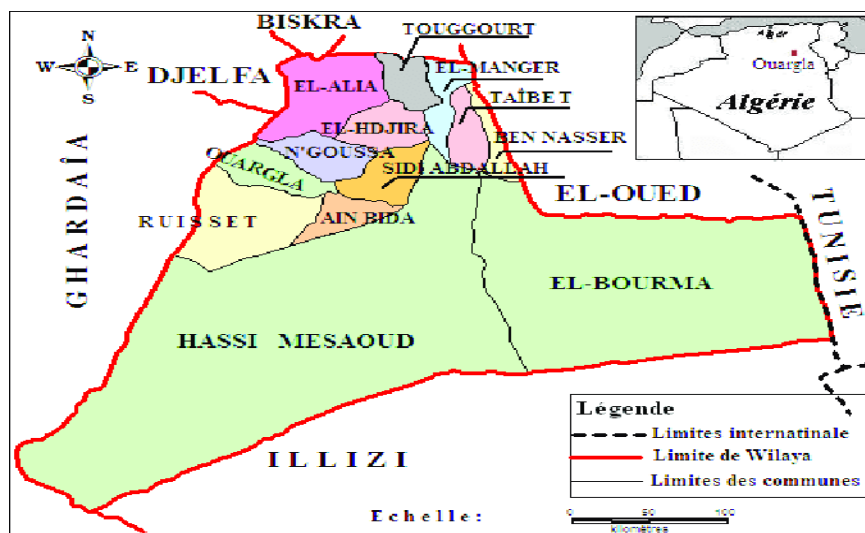


Figure 43. Les communes de Ouargla.

I.1.1.b. Climatologie :

La wilaya de Ouargla est caractérisée par un climat saharien, avec une pluviométrie très réduite, des températures élevées, une forte évaporation et par une faiblesse de la vie biologique de l'écosystème. Les températures moyennes mensuelles enregistrées au mois le plus chaud (juillet) sont de 48° C à Touggourt et de 50° C à Hassi Messaoud. Alors que celles du mois le plus froid (janvier) sont de 10,8° C à Touggourt et de 9,7° C à Ouargla (Agence national de développement de l'investissement, 2013).

I.1.2. Lieu d'étude : Notre étude a été menée au niveau desservices UMC, réanimation, pédiatrie et médecine internede l'hôpital Mohamed-Boudief-Ouargla qui est l'hôpital le plus grande dans la wilaya, il reçoit quotidiennement des centaines de patients de différentes régions du pays soit les chefs régions ou les régions rural, y compris les envenimés par les scorpions.

I.1.2.1. Astreinte au niveau des UMC de l'hôpital Mohamed Boudiaf Ouargla:

Durant la période 28 juillet 2019 jusqu'à 28 novembre 2019 (4 mois), où nous avons visité des envenimés scorpioniques pour classer les malades en stades 1,2 ou 3 selon les symptômes et le type et niveau de complications (Tableau 3), et remplir les

Chapitre I : Matériels et Méthodes.

fiches de renseignement (**annexe 1**) après avoir interrogé le patient ou sa famille soit par les infirmiers soit par nous même.

Durant notre interrogatoire, nous avons utilisé « la Table des Scorpions » du Laboratoire d'Immunologie de la Faculté de médecine de Ouargla qui est extraite de la clé d'identification de Max Vachon et qui contient des photos des différentes espèces de Ouargla afin d'aider les victimes ou leurs familles de reconnaître l'espèce à l'origine de la pique (**annexe 2**).

Tableau 3. Symptomatologie de l'envenimation scorpionique.

Stade	Signe	Effets
Stade 1	Locaux	Douleur Fourmillements Paresthésies /Brulures Engourdissement
Stade 2	Généraux	Bradycardie Fièvre Hypersudation Priapisme Hyperglycémie Diarrhée Vomissements
Stade 3	De détresse vitale	Respiratoire : Insuffisance respiratoire OPA cardiogénique Cardiovasculaire : Hypotension Artérielle Troubles de rythme Neurologique centrale : Coma Convulsions

I.1.2.2. Astreinte au niveau de laboratoire des UMC :

I.1.2.2.a. Echantillonnage : Des échantillons de sang des patients ont été prélevés par les infirmiers des UMC, juste avant l'injection de l'immunothérapie antiscorpionique, anciennement appelée SAS (**Annexe 3**), et pour les malades de stade 2 et 3 les prélèvements ont été prélevés chaque 8h ou 24h après la piqure.



Figure 44. Prélèvement sanguin d'un piqué scorpionique sur EDTA centrifugé.

I.1.2.2.b. Les analyses hématologiques (Hémogramme) : Par définition l'hémogramme est l'étude cytologique quantitative et qualitative du sang circulant, il constitue l'expression du résultat de :

-La numération des éléments cellulaires du sang circulant (hématies, leucocytes et plaquettes) accompagnée de paramètres permettant de caractériser la population érythrocytaire (constantes érythrocytaires).

-La formule leucocytaire : détermination de la proportion des différents types de leucocytes (polynucléaires neutrophiles, éosinophiles, basophiles, lymphocytes, monocytes) et la détection d'autres cellules éventuellement (anormalement rencontrées dans le sang), (**Scipioni et al. 1997**).

Bien souvent l'hémogramme est désigné sous le terme de **NFS (Numération-Formule Sanguine)**. Cependant, dans la pratique médicale, il arrive que seule la numération

Chapitre I : Matériels et Méthodes.

(sans la formule) ou une partie de la numération (ex : numération des plaquettes) soit nécessaire. En raison du poids économique que représente l'hémogramme, il est nécessaire de prescrire judicieusement ces actes et d'éviter d'utiliser le terme de NFS lorsque l'on veut parler de numération (**Delabesse et al. 2010**).

On a lancé les paramètres hématologiques ; taux d'Hémoglobine (Hb), globules blancs (WBC), Plaquettes (PLT), Lymphocytes (LY) et taux des Globules rouges (MO) par l'utilisation d'un analyseur d'hématologie (Hémogramme) (**figure 45**), Il est réalisé à partir d'un échantillon de sang prélevé par ponction veineuse et recueilli dans un tube contenant un anticoagulant sec de type EDTA. Lors du prélèvement, le tube doit être agité pour éviter la formation de microcaillots. De plus, pour avoir une analyse cytologique correcte et une numération plaquettaire exacte, l'examen doit être réalisé rapidement (<2h) après le prélèvement. La numération et la formule sanguine sont maintenant réalisées sur des automates (de type Coulter) de façon suffisamment fiable. Cependant, ces appareils ne détectent pas les cellules dont la présence dans le sang est anormale (cellules malignes par exemple) (**Archer et Jeffcott, 1977**).



Figure 45. Analyseur hématologique (Hémogramme).

I.1.2.2.c. L'exploration de L'hémostase: L'exploration de l'hémostase est nécessaire pour apprécier un risque hémorragique ou risque de thrombose. L'évaluation du risque hémorragique avant une intervention chirurgicale, ou la recherche de l'origine d'un symptôme hémorragique, ou encore l'appréciation du retentissement d'une Pathologie

(maladies hépatiques, maladies auto-immunes...) sont facilitées par l'existence de tests de dépistage qui font partie des examens de première intention : numération des plaquettes, temps de céphaline + activateur (TCA) et temps de Quick (TQ), et, dans des indications bien précises, mesure du temps de saignement (TS). En fonction des résultats obtenus et du contexte clinique, des tests complémentaires et/ou des dosages spécifiques sont réalisés. Dans le cadre de l'appréciation du risque de thrombose, l'absence de moyen d'évaluation globale comp lique l'approche et oblige au dosage spécifique des protéines plasmatiques impliquées dans la régulation de la coagulation ou même, d'emblée, à la recherche des anomalies génétiques associées à un risque élevé de thrombose (**Levy et al. 2001**).

I.1.2.2.d. Exploration de la coagulation plasmatique: Les tests de coagulation consistent à mesurer la vitesse de formation d'un caillot de fibrine dans différentes conditions, à l'aide d'automates qui permettent une bonne standardisation (**Levy et al. 2001**).

I.1.2.2.e. Le temps de Quick (TQ) : Le temps de Quick est le temps de coagulation à 37°C d'un plasma en présence de thromboplastine (réactif BIO-TP) (**Figure 47**), (mélange de facteur tissulaire et de phospholipides) et de calcium. Le temps de coagulation du plasma du patient est comparé à celui d'un témoin, voisin de 12 secondes pour la plupart des réactifs. Le résultat est exprimé en pourcentage d'activité, en désignant ce pourcentage sous le nom de « taux de prothrombine » (TP). Le pourcentage est calculé par référence à différentes dilutions du plasma témoin qui, par définition, correspond à 100% de la normale. Les valeurs inférieures à 70% sont considérées comme pathologiques. Un autre mode d'expression est exclusivement réservé à la surveillance des traitements anticoagulants par les antagonistes de la vitamine K: l'INR (International Normalized Ratio) (**Annexe 4**) correspond au rapport du temps de Quick du malade sur celui du témoin, élevé à la puissance ISI (International Sensitivity Index), cet index définit la sensibilité du réactif utilisée (**Levy et al, 2001**).

On a mesuré le taux de prothrombine (TP) pour chaque malade, on a suivi les étapes suivantes :

Chapitre I : Matériels et Méthodes.

1. On a séparé le plasma des hématies par l'utilisation de la centrifugeuse à une vitesse de 400 RPM pendant 3 minutes (**Figure 50**).
2. Par la suite, on incube 100µl du plasma pendant 2 minutes dans le bain marie à 37°C (**Figure 46**) (**Figure 48**).
3. Le réactif est préparé déjà : on a met 4 ml du sérum dans la Thromboplastine sous forme de poudre et on incube 15 minutes (**Figure 48**).
4. On ajoute 200µl du réactif au plasma et on déclenche le Chronomètre immédiatement après avoir ajouté le réactif et on continue l'incubation.
5. On arrête le chronomètre juste après l'observation de la formation du caillot (**Figure 49**).

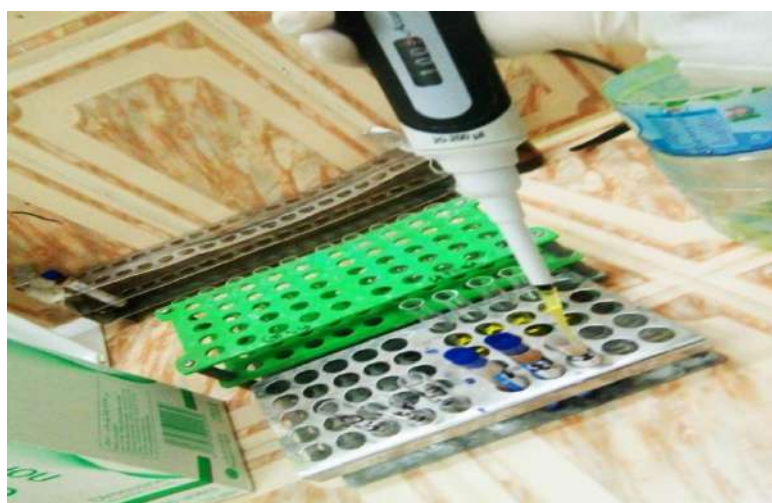


Figure 46. Plasmas des patients piqués par des scorpions.



Figure 47. Réactive pour la détermination du temps de Quick et du temps de Prothrombine.



Figure 48. Incubation du plasma à 37° pour la mesure du taux de protrombine + réactif incubé.

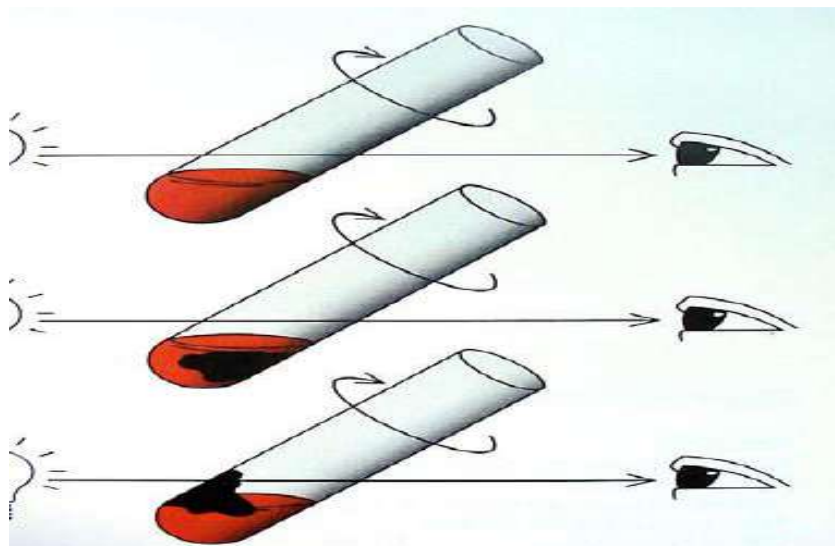


Figure 49. Observation de la formation de la fibrine à l'œil nu.

I.1.2.3. Conservation des échantillons : On a fait la séparation des plasmas des hématies par la technique de centrifugation à une vitesse de 400 RPM pendant 2 minutes et ensuite ils sont congelés au congélateur à -24°C (Figure 50).



Figure 50. Centrifugeuse.

I.1.3. Analyse statistique :

Les données cliniques ont été saisies sur des fichiers Excel, et après avoir été codées, saisies et analysées à l'aide du logiciel SPSS 16 (**Figure 51**).

Nous avons fait des études cliniques par des analyses descriptives à visée épidémiologique et des tests analytiques visant de déterminer la variation hématologique.

I.1.3.1. Analyses descriptives :

L'objectif de la statistique descriptive est de décrire, c'est-à-dire de résumer ou représenter, par des statistiques, les données disponibles quand elles sont nombreuses. Elle consiste à dégager les fréquences et les caractéristiques de chaque paramètre étudié afin de dresser un profil épidémiologique des envenimations scorpioniques au sein de notre échantillon.

Les résultats sont exprimés en fréquence et pourcentage pour les variables qualitatives et en moyenne \pm l'écart type ou en médiane avec quartiles pour les variables quantitatives.

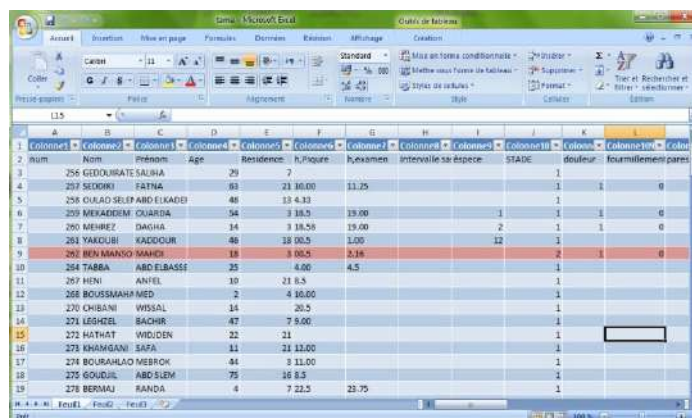
Chapitre I : Matériels et Méthodes.

L'analyse descriptive a porté sur les paramètres épidémiologiques (âge, sexe, temps post-piqûre), cliniques (détresses vitales : neurologiques, cardiovasculaires, respiratoires) et biologiques (hémogramme).

I.1.3.2. Test analytiques :

Nous avons étudié :

- Variation du stade d'envenimation selon l'âge.
- Variation des cellules sanguines : Plaquettes.
- Variation des taux des cellules selon la durée d'envenimation.
- Relation entre la durée de l'envenimation et la sévérité de la maladie.
- Variation hématologique durant l'envenimation scorpionique selon l'âge.
- Variation hématologique durant l'envenimation scorpionique.



1	Colonnes1	Colonnes2	Colonnes3	Colonnes4	Colonnes5	Colonnes6	Colonnes7	Colonnes8	Colonnes9	Colonnes10	Colonnes11	Colonnes12	Colonnes13	Colonnes14
2	Num	Nom	Prénom	Age	Residence	R.Piqûre	Examen	Intervalle sa espece	STADE	douleur	fourmillement	paris		
3	256	GEORGIASTE	SALHA	29	7									
4	257	SEDDIKI	FATNA	63	21	10.00	11.25			1	1	0		
5	258	OUAO	SELEF	ABD ELKADEI	48	13	4.33			1	1	0		
6	259	MEKADDEM	OUARDA	54	3	18.0	19.00		1	1	1	0		
7	260	MEHREZ	DIAGHA	34	3	18.50	19.00		2	1	1	0		
8	261	YAKOUBI	KADOOR	46	18	00.5	1.00		12	1	1	0		
9	262	BEH MANNO	RAMZI	18	3	00.5	2.16		2	1	1	0		
10	264	TABBA	ABD ELBASSI	25	4	00	4.5		1	1	1	0		
11	267	HENI	ANFEL	10	21	8.5				1	1	0		
12	268	BOUSSMAH	MED	2	4	10.00				1	1	0		
13	270	CHIBANI	WISSAL	14	20.5					1	1	0		
14	271	LESHTEL	BACHR	47	7	9.00				1	1	0		
15	272	HATHAT	WIDJEN	22	11					1	1	0		
16	273	KHAMSIAN	SAFA	11	21	11.00				1	1	0		
17	274	BOURAHIAO	MEBROK	44	3	11.00				1	1	0		
18	275	GOUDJIL	ABD SLEM	75	16	8.5				1	1	0		
19	278	BERMAJ	RANDA	4	7	22.5	23.75			1	1	0		

Figure 51. Analyses statistiques des données Clinico-biologiques.

I.2.Partie expérimentale (in vitro)

I.2.1. Extraction des venins : On a fait l'extraction des venins par:

Extraction électrique : Utilisé pour les espèces ; *Androctonus australis*, *Androctonus amoreuxi*, *Androctonus anneas*, *Buthus occitanus*, *Buthacus aerinecola*, *Buthacus samiae*, *scorpio punicus* et les *Orthochirus innesi*.

On a imbibé l'abdomen et l'anus du scorpion, ensuite on a appliqué un courant électrique a des différents voltages sur le muscle de la glande vésicale et l'abdomen de ce scorpion et capter les gouttes des venins excrétées de l'aiguillon dans un tube eppendroffe étiqueté (**Figure 52**).



Figure 52. Extraction électrique du venin d'*Androctonus australis* au laboratoire d'immunologie.



Figure 53. Venin extrais électriquement.

Chapitre I : Matériels et Méthodes.

I. 2.2. Teste de coagulation :

On a utilisé la technique de **Césari et Boquet (Balozet, 1952)**. Dans notre étude de l'effet des venins scorpioniques sur la coagulation, on a suivi les étapes suivantes :

I.2.2.1. Les étapes de Technique de Césari et P. Boquet :

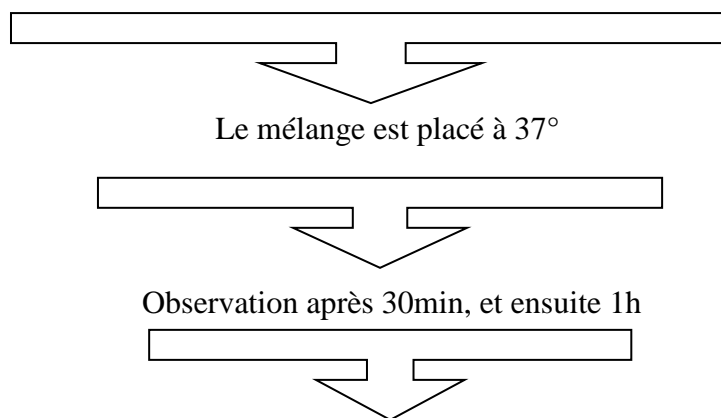
I.2.2.1.1. Constitution de pool de plasma normal et sérum normal : Des plasmas et des sérums humains normaux déjà recueilli et congelés sont décongelés, mélangés (**Figure 44.45**).

Le plasma est obtenu en centrifugeant du sang des donneurs recueilli sur 1/20 de son volume de solution à 20 % de citrate de sodium.

II.2.2.1.2. Préparation de chlorure de calcium : Dans un essai préalable, on détermine la quantité de solution de chlorure de calcium à 1‰ nécessaire pour provoquer coagulation du plasma. Pour cela, on met dans une série de tube : 2 ml de plasma, 0,5 ml de sérum normal, de l'eau physiologique, enfin une quantité croissante de solution de chlorure de calcium (CaCl_2). La quantité d'eau physiologique est calculée pour que les tubes reçoivent un volume uniforme de 3 ml.

Tableau 4. Mélange pour détermination de la dose de CaCl_2 nécessaire à la coagulation.

Mélange d'essais préalable					
Tube	Volume du Sérum (ml)	Volume du plasma (ml)	Volume d'eau physiologique (ml)	Volume de CaCl_2 (ml)	Concentration du CaCl_2 dans le volume totale ($\mu\text{g/ml}$)
1	0.5	2	0.35	0.15	0.05
2	0.5	2	0.3	0.2	0.06
3	0.5	2	0.25	0.25	0.08
4	0.5	2	0.2	0.3	0.1
5	0.5	2	0.15	0.35	0.11
6	0.5	2	0.1	0.4	0.13
7	0.5	2	0.05	0.45	0.15
8	0.5	2	0	0.5	0.16



Remplacer à la T de laboratoire et observation après 2h.

II.2.2.1.3. Préparation de venin : Pour la préparation d'une solution mère à 10mg /ml on a solubilisé le venin sec dans un 1ml d'eau physiologique, et on a mesuré le volume V_1 nécessaire pour la préparation d'un 10mg/ml.

Exemple : m (venin sèche d'*Androctonus amoreuxi*) = 58.1mg

Après leur solubilisation dans un 1 ml d'eau physiologique (on a utilisé l'agitateur rotatoire pour améliorer la solubilisation de venin), (**figure 60**). On a obtenu une concentration du venin a 58.1mg/ml, et par l'utilisation de la loi $C_1V_1= C_2V_2$, on a trouvé que $V_1=0.086$ ml, lorsque $V_2=5$ ml.

Ensuite on a préparé les autres dilutions de venin à partir de la solution mère.



On ajout **1ml** de l'eau

physiologique à un venin sèche.

On met un volume V de venin

un tube à essai et on complète jusqu'à **5ml**.



pour arrivé à un concentration **10mg/ml**



On obtient **une solution mère à 10 mg/ml.**

II.2.2.1.4. Recherche des propriétés coagulantes :

II.2.2.1.4.1. Mesure d'activité coagulante avec venin : Afin de rechercher des propriétés coagulantes des venins du scorpion, les tubes reçoivent 2ml de plasma CHN, 0.5ml de sérum normal, SHN une quantité décroissante de solution de venin et un volume uniforme de solution du CaCl_2 déterminé par l'essai préalable et qui est la dose immédiatement inférieure (de 0,04ml) à celle qui a provoqué la coagulation du plasma. Une quantité variable d'eau physiologique a été ajoutée, avant le CaCl_2 Pour que le volume total de chaque tube soit de 3.15ml. Il est ajouté trois tubes témoin sans venin à dose (de 0.4ml) et (de 0.45ml) et (de 0.5) de CaCl_2 (Dans la suite du travail, On a divisés tous ses volumes par deux, donc le volume total de chaque tube soit de 1.575ml.).

Tableau 5. Test de coagulation selon la technique de Cesari et Boquet.

Tube	Venin (ml)	Concentration du venin	Sérum (ml)	Eau physiologique (ml)	Plasma (ml)	CaCl_2 (ml)	Venin final ($\mu\text{g/ml}$)
1	Dilution 1%	0.125	0.25	0	1	0.2	800
2		0.075	0.25	0.05	1	0.2	500
3		0.025	0.25	0.1	1	0.2	160
4	Dilution 0.1%	0.125	0.25	0	1	0.2	80
5		0.075	0.25	0.05	1	0.2	50
6		0.025	0.25	0.1	1	0.2	16
7	Dilution 0.01%	0.125	0.25	0	1	0.2	8
8		0.075	0.25	0.05	1	0.2	5
9		0.025	0.25	0.1	1	0.2	1,6
T1	0		0.25	0.125	1	0.2	0
T2	0		0.25	0.1	1	0.225	0
T3	0		0.25	0.075	1	0.250	0



Mélange placé dans la bain marin
et observer après 30min, 1h.

remplacé à la T de laboratoire et
observer après après 2h.

II.2.2.1.4.2. Mesure d'activité coagulante après neutralisation du venin par F (ab)'₂ (SAS) : Après l'obtention des résultats, on a choisi la dilution dans laquelle la coagulation se produit, et on a répète le test de la coagulation avec l'ajout du l'immunothérapie (SAS), Nous nous attendons à ce que les résultats reflètent. On a ajouté 0.015 ml du l'immunothérapie (SAS) au mélange sérum plasma eau physiologique (Carla et al. 2014).

Tableau 6. Mesure d'activité coagulante après neutralisation du venin par F (ab)'₂ (SAS)

Tube Espèce	Venin	Eau physiologique	F (ab)' ₂ (SAS)	0.001mg/ml Cacl ₂		
				T1	T2	T3
Volume (ml)	0.075	0.05	0.015	0.2	0.225	0.250



Figure 54. Plasmas et sérums décongelés destinés à la réalisation d'un pool de Plasma et Sérum Humain Normal (PHN/SHN)



Figure 55. Sérum humaine normale (SHN) et plasma citraté humaine normale (CHN).

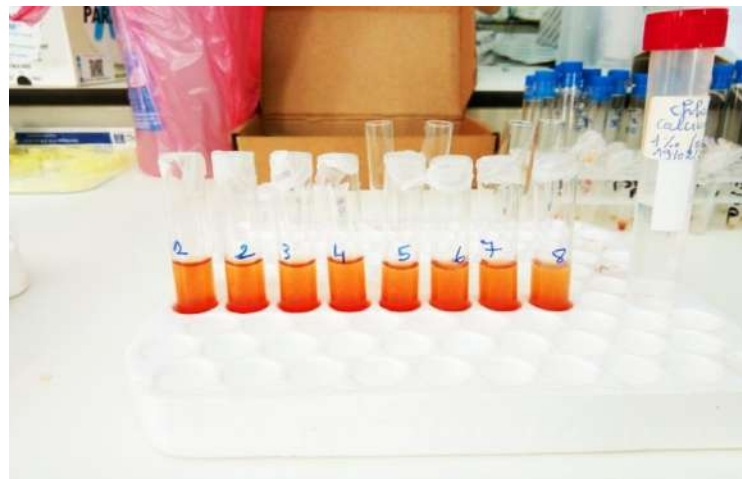


Figure 56. Préparation du mélange réactionnel des essais préalables.



Figure 57. Incubation du mélange des essais préalables à 37° et observation à l'œil nu après 30 minutes et 1 heure.

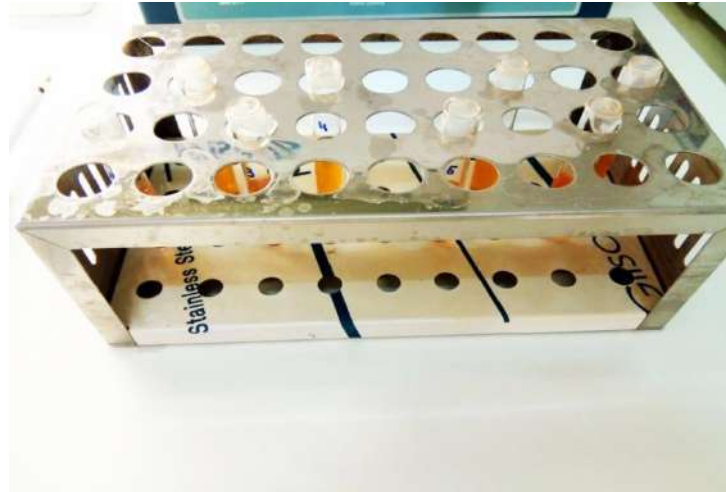


Figure 58. Incubation du mélange des essais préalables à température du laboratoire et observation de la coagulation à l'œil nu après 2 heures.

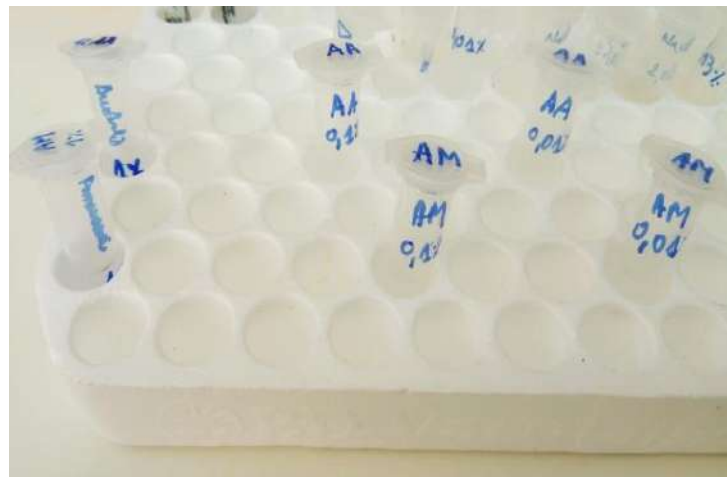


Figure 59. Différentes dilutions des venins des différentes espèces étudiées.



Figure 60. Solubilisation du venin par l'Agitateur rotatoire.



Figure 61. Préparation du mélange du test de la coagulation.

Classification des résultats :

Le classement des résultats de la coagulation est fait selon les aspects suivants :

Aspect très inférieur au témoin = F--

Aspect inférieur au témoin = F-

Aspect égale au témoin = F

Aspect supérieur au témoin = F +, F++

Présence du caillou a même volume du plasma = COA P

Présence du caillou a volume très faible au plasma = COA

Présence du caillou sans plasma = COA+

Chapitre I : Matériels et Méthodes.

Nous avons adoptés la classification suivant :

Tableau 7. Le classement des résultats de la coagulation selon les aspects

Description de la coagulation	Stade de la coagulation	Ancien classification
Aspect très inférieur au témoin	-2	F--
Aspect inférieur au témoin	-1	F-
Aspect égale au témoin	0	F
Aspect supérieur au témoin	1	F+, F++
Présence du caillou a même volume du plasma	2	COA P
Présence du caillou a volume très faible au plasma	3	COA
Présence du caillou sans plasma	4	COA+

II.2.3. Test de coagulation du plasma avec facteur tissulaire et venin des différentes espèces :

Echantillon : Plasma normal citraté des donneurssiens.

Venin : Extrés des espèces des scorpions suivants : *Androctonus australis*, *Androctonus amoreuxi*, *Androctonus aneas*, *Buthus occitanus*, *Buthacus samiae*, *Buthacus aerinecol*, *Scorpio punicus*, *Orthochirus innesi*.

Les étapes de l'expérience :

1ère essais : Nous avons ajoutés le facteur tissulaire au plasma après l'ajout de 0.015ml des venins des différentes espèces des scorpions, ensuite on a mesuré le TQ après une incubation de 2 minutes. On a répété l'essai deux fois.

2ème essais : Nous avons suivi les mêmes étapes de la 1ère essais mais après une incubation de 10 minutes.

Chapitre II :

Résultats.

Chapitre II : Résultats.

Chapitre II : Résultats.

II.1. Etude clinique :

II. 1.1. Analyse descriptive :

II.1.1.1. Fréquence selon la résidence :

Nous avons fait notre étude sur 135 patients du chef-lieu de Ouargla et des régions rurales AIN ELBAIDA, AIN MOUSSA, NGOUSSA, SIDI KHOULED, HASSI BEN ABD ALLAH, ADJADJA, HDJIRA, ECHAT, FRANE, BOUR ELHAICHA, qui sont venus à l'hôpital MOHAMED BOUDIEF OUARGLA.

Nous avons trouvé que la fréquence de la piqure scorpionique selon la résidence est élevée dans MKHADMA et BENI THOUR avec un pourcentage de 11.8% 11.1% respectivement, et diminue dans LA SILISE (0.7%).

II.1.1.2. Fréquence selon l'âge :

Tableau 8. Fréquence des piqures des scorpions selon l'âge

Intervalle d'âge (ans)	Nombre des individus piqués
[1 ; 15[24
[15 ; 49[72
[49 ; 100[15

Nous avons fait une étude sur la répartition des piqures des scorpions selon l'âge des patients qui a montré que les jeunes entre 15 ans et 49 ans sont les plus exposés à la piqure scorpionique.

II.1.1.3. Fréquence selon le sexe de l'envenimé :

Tableau 9. Fréquence des piqures des scorpions selon le sexe

Sexe	Mal	Femelle
Nombre des envenimés	72	58

Nous avons trouvé que le mal est le plus susceptible à la piqure du scorpion que la femelle (72, 58) correspondant.

II.1.1.4. Fréquence selon l'heure de piqure :

Tableau 10. Fréquence des piqures des scorpions selon l'heure de piqure

Intervalle de l'heure de piquer	Nombres des individus piqués
[6 :00 – 12 :00[31
[12 :00 – 18 :00[14
[18 :00 – 00 :00[31
[00 :00 – 6 :00[22

Nous avons trouvé que les piqures de scorpion s'élève durant le soir ([18 :00 – 00 :00 [31 patient) et aussi durant le matin [6 :00 – 12 :00 [.

II.1.1.5. Fréquence selon l'espèce :

Dans notre étude, Nous avons seulement 19 sur 131 patients qui ont pu reconnaître le type de scorpion qui les a piqués avec pourcentage de 14.5%, et 112 patients n'ont pas pu nous aider à identifier le scorpion (85%).

Parmi 19 patients 52.6% ont piqués par l'espèce *Androctonus australis*, et 36.8% ont piqués par l'espèce *Orthochirus innesi*.

Par ailleurs, 5.3% des patients sont piqués par *Buthacus aerinecola*, meme pourcentage des patients sont piqués par *Androctonus amoreuxi*.

Nous avons remarqué que les gens qui ont été piqués par l'espèce *Orthochirus innesi* ne montrent aucun symptôme ou signe d'envenimation ce qui pourrait envisager à l'avenir de dispenser ces patients du sérum anti-scorpion.

II.1.1.6. Fréquence selon le stade d'envenimation :

Nous avons trouvés que 93.8% des 130 malades sont des malades de stade 1, alors que 3.8% sont des malades de stade 3, et 2.3% sont des malades de stades 2.

III.1.1.7. Fréquence selon les signes :

Tableau 11. Fréquence des piqures des scorpions selon les signes

Stade	Signes	Pourcentage des signes (%)
1	Douleurs	79,4
	Fourmillements	35,3
	paresthésie brulures	29,4
	Engourdissement	20,6
2	Bradycardie	5,9
	Fièvre	5,9
	Hypersudation	5,9
	Priapisme	2,9
	Hyperglycémie	2,9
	Diarrhée	0
	Vomissements	5,9
3	insuffisance respiratoire	2,9
	OAP cardiogénique	5,9
	Hypotension	0
	Troubles de rythme	2,9
	Coma	0
	Convulsions	5,9

La première remarque ce que la plus par des envenimés expriment des douleurs avec un pourcentage de 79.4%, le reste pourcentage peut être pour les envenimes piqués par l'espèce *Orthochirus innesi* qui souvent ne provoque pas des douleurs.

Les pourcentages des patients qui ont manifestés des fourmillements, Paresthésies/Bruleurs, Engourdissement sont inférieure à 50% (35.3%, 29.4%, 20.6% respectivement), Cela peut être expliquée par les fiches mal remplies par le personnel des UMC.

Nous n'avons pas enregistré des cas des patients qui ont subi un coma, Diarrhée, Hypotension, Les autres pourcentages des signes que nous avons enregistré sont très inférieures à 50%.

II.1.2. Test analytiques :

II.1.2.1. Variation du stade d'envenimation selon l'âge :

En utilisant le test de comparaison de moyen test « t » des échantillons indépendants, Les patients de stade 1 (n=107) avaient un âge moyenne 30,19 ±17,6,

Chapitre II : Résultats.

Alors que les patients de stade 2 et 3 avaient un âge de $20 \pm 29,46$. La moyenne d'âge des stades sévères est plus petite que les stades modérés mais qui n'est pas statistiquement significative ($p=0,189$).

II.1.2.2. Variation des cellules sanguines

II.1.2.2.a. Plaquettes :

Nous nous sommes intéressés à étudier la variation des taux des plaquettes en fonction du stade d'envenimation. Pour cela nous avons utilisé le test non paramétrique des échantillons indépendants de KRUSKAL WALLIS.

Concernant les stades graves de l'envenimation scorpioniques (Stade 2 et 3), nous avons trouvé que les plaquettes diminuent dans les 24H ($p < 0,05$) de 350 par mm^3 à 260 par mm^3 pour revenir au taux normal entre 150-300 mm^3 , donc la piqure du scorpion cause l'augmentation du taux des plaquettes dans le sang puis ces plaquettes diminuent.

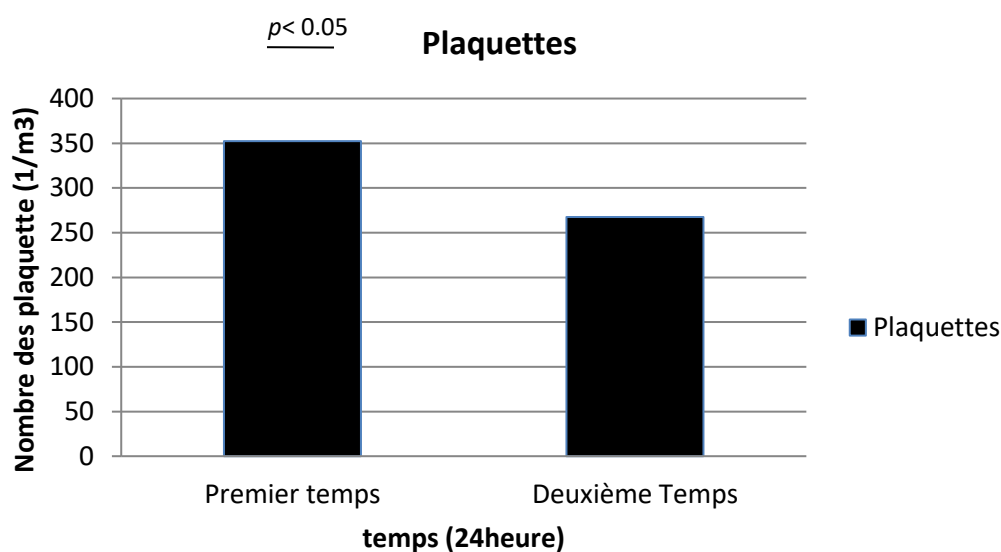


Figure 62. Variations du taux des plaquettes en fonctions du tempschez les envenimes sévères.

Chapitre II : Résultats.

II.1.2.2.b. Variation des taux des cellules selon la durée d'envenimation :

Pour étudier la variation des taux des plaquettes selon la durée de l'envenimation chez les patients des stades 1, nous avons utilisé le test de corrélation de SPEARMAN ou de PEARSON. Nous avons trouvé que le taux des plaquettes ne change pas avec la durée de l'envenimation ($r= 0,006$ $p=0,966$).

II.1.2.2.b.1. Relation entre la durée de l'envenimation et la sévérité de la maladie :

Nous n'avons trouvés aucun lien entre la durée de l'envenimation et la sévérité des symptômes ($p=0,998$). La durée moyenne la piqure et l'arrivée à l'hôpital est 40 min pour le stade 1, et les stades 2,3.

II.1.2.2.C. Variation hématologique selon l'âge :

Nous avons trouvé que les plaquettes diminuent avec l'âge ($r= -0,301$ $p= 0,002$) résultats très significatif.

II.1.2.2.D. Variation hématologique durant l'envenimation scorpionique :

Tableau 12. Variation hématologiqueselon le stade d'envenimation

Cellule hématologique	Stade	Pourcentage des cas normaux (%)
Hémoglobine	1	80.4
	2	100
	3	79
Globules blanc	1	94.4
	2	100
	3	100
Lymphocytes	1	83.3
	2	50
	3	60

Chapitre II : Résultats.

Nous avons trouvé que le pourcentage des cas normaux est supérieur à 50% pour toutes les cellules hématologiques dans tous les envenimés des différents stades d'envenimation sauf le pourcentage des lymphocytes chez les envenimés des stades 2.

II.1.3. Résultats de test de temps de prothrombine (TP) :

On a mesuré le TP pour 79 malades, le moyen de TP est de 94,72 % (normal) pour les stades 1, 2 et 3.

II.2. Résultats d'extraction :

Tableau 13. Différentes poids et concentrations des venins des différents espèces extrais électriquement

Espèces des scorpions	Poids du venin (mg)	Volume d'eau physiologique (ml)	Concentration du venin (mg/ml)
<i>Androctonus australis</i>	45.2	1	45.2
<i>Androctonus amoreuxi</i>	64.1	1	64.1
<i>Androctonus aneas</i>	2.9	0.2	14.5
<i>Buthus occitanus</i>	4.4	0.2	22
<i>Buthacus aerinecola</i>	3.6	0.2	18
<i>Buthacus samiae</i>	5.1	0.2	25.5
<i>Orthochirus innesi</i>	3.7	0.2	18.5
<i>Scorpio punicus</i>	8.2	0.5	16.4

Chapitre II : Résultats.

II.3. Résultats de la partie expérimentale:

II.3.1. Résultats des essais préalables :

Tableau 14. Résultats des essais préalables

Résultats		Observation			
Tube	Volume de CaCl ₂ (ml)	Concentration finale du CaCl ₂ (mg/ml)	Après 30min	Après 1H	Après 2H
1	0.15	0.05	1	1	1
2	0.2	0.06	1	1	1
3	0.25	0.08	1	1	1
4	0.3	0.1	1	1	1
5	0.35	0.11	1	1	1
6	0.4	0.13	1	1	2
7	0.45	0.14	1	1	2
8	0.5	0.16	2	3	4

Analyse des résultats :





Le tableau montre l'effet des différentes quantités de Chlorure de calcium (CaCl₂) sur un volume fixe du plasma humain.

On a observé que le plasma coagulé complètement quand la dose de (CaCl₂) est de 0.16mg/ml, Alors que la dose 0.14µg/ml de (CaCl₂) provoque aussi une coagulation du plasma humain mais de façon moins intense.

Les doses inférieures de 0.13mg/ml du (CaCl₂) ne provoquent pas une coagulation du plasma mais la formation d'une fibrine.

La dose 0.13mg/ml de (CaCl₂) est la dose choisie par nous pour le test de coagulation car elle permet de connaître si le venin aide la coagulation donc il a une propriété coagulante (le résultat apparaît comme dans le tube 7 (0.14µg/ml) ou 8 (0.16µg/ml)) ou empêche la coagulation donc il a une propriété anticoagulante.

Tableau 15. Différents aspects de plasma de l'essai préalable.

<p>Figure 63. Formation d'une grande fibrine (F++).</p> <p>Le plasma reste liquide mais on observe la formation d'une grande fibrine.</p>	
<p>Figure 64. Coagulation partielle (COA P).</p> <p>Le plasma reste liquide partiellement et on observe la formation d'une Thrombose partielle.</p> <p>Dans ce cas on a un coagulation mais incomplet</p>	
<p>Figure 65. Plasma moins coagulée (COA -).</p> <p>Le plasma est semi-rigide mais lorsqu'on tourne le tube à essai horizontalement on observe un peu de plasma liquide.</p>	
<p>Figure 66. Plasma plus coagulée (COA +).</p> <p>le plasma est complètement coagulé.</p>	

Chapitre II : Résultats.

II.3.2. Résultats de test de coagulation :

On a trouvé qu'il y a une activité coagulante des espèces du genre *Androctonus* et une activité anticoagulante des *Buthus occitanuse*, *Buthacus aerinecola*, *Buthacus samiae*, *Scorpio punicus*, *Orthochirus innesi*.

II.3.2.1. Mesure d'activité coagulante des venins de l'*Androctonus australis* et l'*Androctones amoreuxi* :

Tableau 16. Mesure d'activité coagulante des venins de l'*Androctonus australis* et l'*Androctones amoreuxi*.

Essais	Dilution	10 mg/ml			1mg/ml			0.1mg/ml			0.001mg/ml CaCl2		
	Tube Espèce	1	2	3	4	5	6	7	8	9	T1	T2	T3
	Concentration finale du venin (µg/ml)	800	500	160	80	50	16	8	5	1.6	0.13	0.14	0.16
	Volume (ml)	0.125	0.075	0.025	0.125	0.075	0.025	0.125	0.075	0.025	0.2	0.225	0.25
1	<i>Androctonus australis</i>	0	0	0	1	0	0	1	3	1	0	1	1
	<i>Androctonus amoreuxi</i>	0	0	0	1	0	0	0	3	0	0	1	1
2	<i>Androctonus australis</i>	1	1	3	0	1	4	4	4	3	0	1	1
	<i>Androctonus amoreuxi</i>	1	1	3	1	1	1	1	1	1	0	1	1
3	<i>Androctonus australis</i>	/	/	/	/	/	/	/	3	/	0	1	1
	<i>Androctonus amoreuxi</i>	/	/	/	/	/	/	/	3	/	0	1	1
moyen	<i>Androctonus australis</i>	0.5	0.5	1.5	0.5	0.5	2	2.5	3.5	2	0	1	1
	<i>Androctonus amoreuxi</i>	0.5	0.5	1.5	1	0.5	0.5	0.5	2	0.5	0	1	1

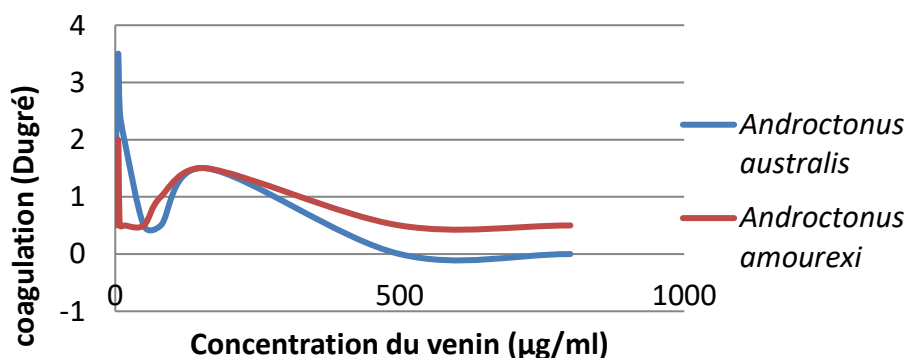


Figure 67. Variation d'activité coagulante des venins de l'*Androctonus australis* et *Androctonus amoreuxi* selon la concentration des venins.

Chapitre II : Résultats.

Le graphe montre que les venins des espèces *Androctonus australis* et *Androctonus amoreuxi* ont une activité coagulante maximale dans la dose 5µg/ml.

II.3.2.2. Mesure d'activité coagulante de l'*Androctonus australis* et *Androctonus amoreuxi* après neutralisation des venins par F (ab)'₂ (SAS) :

Tableau 17. Résultats de la mesure d'activité coagulante de l'*Androctonus australis* et *Androctonus amoreuxi* après neutralisation des venins par F (ab)'₂ (SAS).

Tube Espèce	8		0.001mg/ml Cacl2		
	Venin	Venin + IT	T1	T2	T3
Volume (ml)	0.075	IT(0.015ml)	0.2	0.225	0.250
<i>Androctonus amoreuxi</i>	COA	COA	F	F+	COA
<i>Androctonus australis</i>	COA	COA	F	F+	COA

Le tableau montre que l'activité coagulante des venins des *Androctonus australis* et *Androctonus amoreuxi* ne change pas après leurs neutralisation par F (ab)'₂ (SAS).

II.3.2.3. Mesure d'activité coagulante de venin des *Androctonus aneas* :

Tableau 18. Résultat de Mesure d'activité coagulante de venin des *Androctonus aneas*

Dilution	1mg/ml			0.1mg/ml			1µg/ml Cacl2		
Tube	4	5	6	7	8	9	T1	T2	T3
Espèce									
Concentration du venin (µg/ml)	80	50	16	8	5	1.6	0.13	0.14	0.16
Volume (ml)	0.125	0.075	0.025	0.125	0.075	0.025	0.2	0.225	0.25
<i>Androctonus aneas</i>	0	0	3	3	3	0	0	1	1
					3		0	1	1

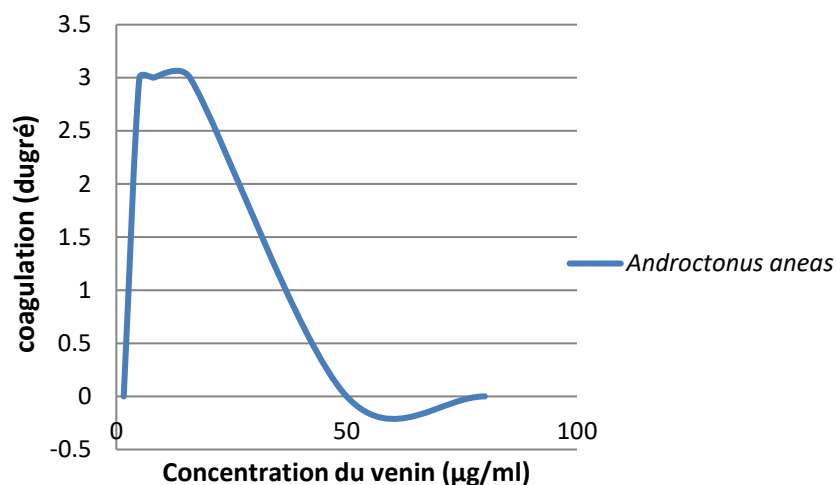


Figure 68. Activité coagulante des *Androctonus aneas*.

Le tableau et le graphe montre que les venins des *Androctonus aneas* ont une activité coagulante maximale dans la dose 5µg/ml mais peut avoir une activité anticoagulante dans la dose 60µg/ml.

II.3.2.4. Mesure d'activité coagulante de venin des *Androctonus aneas* avec F(ab)₂ (SAS) :

Tableau 19. Résultat des la mesure d'activité coagulante de venin des *Androctonus aneas* avec l'Immunothérapie F (ab)₂.

Tube Espèce	8		0.001mg/ml Cacl2		
	Venin	Venin + IT	T1	T2	T3
Concentration µg/ml	5		0.13	0.14	0.16
Volume (ml)	0.075	IT (0.015ml)	0.2	0.225	0.250
<i>Androctonus aneas</i>	COA	COA	F	F+	COA

Le tableau montre que l'activité des venins des *Androctonus aneas* ne change pas après leur neutralisation par F (ab)₂.

Chapitre II : Résultats.

II.3.2.5. Mesure d'activité anticoagulante de venin des *Buthacus aerinecola*, *Buthacus samiae*, *Scorpio punicus*, *Buthus occitanus*, et l'*Orthochirus innesi* :

Tableau 20. Mesure d'activité anticoagulante de venin des *Buthacus aerinecola*, *Buthacus samiae*, et *Scorpio punicus*, *Buthus occitanus*, *Orthochirus innesi*.

Dilution		1mg/ml			0.1mg/ml			0.001mg/ml Cacl2			
Tube		4	5	6	7	8	9	T1	T2	T3	
Espèce											
Concentration du venin (µg/ml)		80	50	16	8	5	1.6	0.13	0.14	0.16	
essa	is	Volume (ml)	0.125	0.075	0.025	0.125	0.075	0.025	0.2	0.225	0.25
1	<i>Buthacus aerinecola</i>	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	1	1
	<i>Buthacus samiae</i>	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	0	1	1
	<i>Scorpio punicus</i>	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	1	1
	<i>Buthus occitanus</i>	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	0	1	1
	<i>Orthochirus innesi</i>	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	0	1	1
2	<i>Buthacus aerinecola</i>						-1		0	1	3
	<i>Buthacus samiae</i>						-1		0	1	3
	<i>Scorpio punicus</i>						-1		0	1	3
	<i>Buthus occitanus</i>						-1		0	1	3
	<i>Orthochirus innesi</i>						-1		0	1	3
mo	<i>Buthacus aerinecola</i>	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	1	2
	<i>Buthacus samiae</i>	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	0	1	2
	<i>Scorpio punicus</i>	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	1	2
	<i>Buthus occitanus</i>	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	0	1	2
	<i>Orthochirus innesi</i>	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	0	1	2

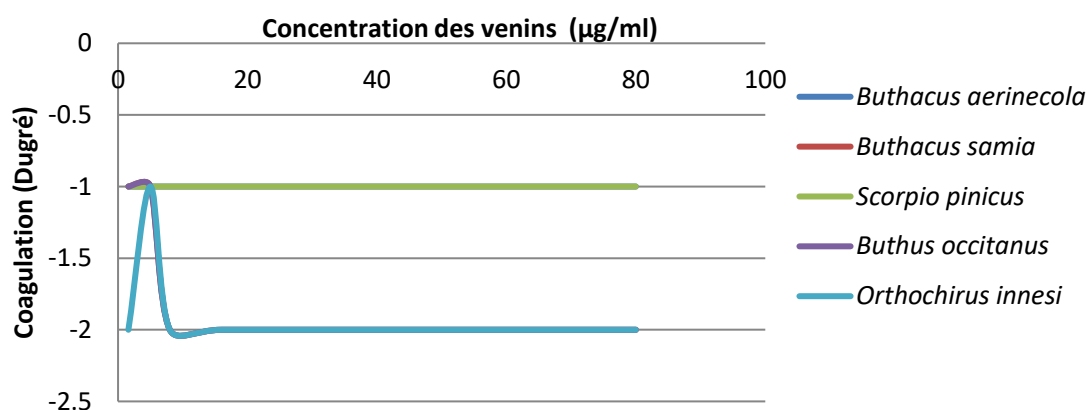


Figure 69. Activité anticoagulante des des *Buthacus aerinecola*, *Buthacus samiae*, et *Scorpio punicus*, *Buthus occitanus*, *Orthochirus innesi* selon les concentrations des venins.

Chapitre II : Résultats.

Le tableau et le graphe montrent que les venins espèces *Buthacus aerinecola*, *Buthacus samiae*, *Buthus occitanus*, *Orthochirus innesi*, et *Scorpio punicus* ont une activité anticoagulante du sang, les venins des espèces *Buthacus aerinecola* et *Scorpio punicus* ont un stade de coagulation -1 fixe dans tous les doses des venins [1.6µg/ml-80µg/ml], l'activité anticoagulantes du venin des *Buthacus samiae*, *Buthus occitanus* atteinte au pic maximale de stade de coagulation -2 dans la fourchette des doses des venins [8µg/ml-80µg/ml].

L'activité anticoagulante du venin des *Orthochirus innesi* a deux pics maximaux de stade de coagulation -2 dans les fourchettes des doses [80µg/ml-8µg/ml],]5µg/ml-1.6µg/ml].

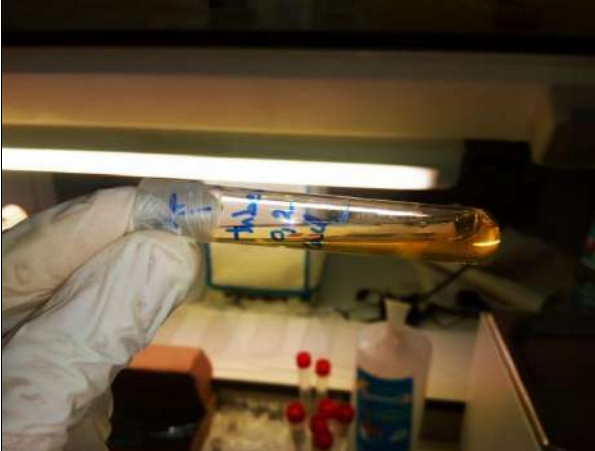
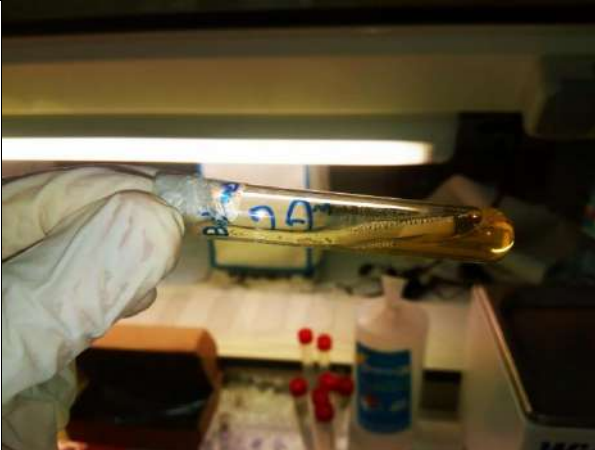

II.3.2.6. Mesure d'activité anticoagulante de venin des *Buthacus aerinecola*, *Buthacus samia*, *Scorpio punicus*, *Buthus occitanus* et l'*Orthochirus innesi* après neutralisation des venins par F(ab)² :

Tableau 21. Résultats de la mesure d'activité anticoagulante de venin des *Buthacus aerinecola*, *Buthacus samiae*, *Scorpio punicus*, *Buthus occitanus* et l'*Orthochirus innesi* après neutralisation des venins par F(ab)²

Espèce	Tube	8		0.001mg/ml Cacl2		
		Venin	Venin + IT	T1	T2	T3
	Volume (ml)	0.075	IT (0.015ml)	0.2	0.225	0.250
	Concentration µg/ml	5		0.13	0.14	0.16
	<i>Scorpio punicus</i>	-1	3	1	1	3
	<i>Buthacus aerinecola</i>	-1	3	1	1	3
	<i>Buthacus samiae</i>	-1	-1	1	1	3
	<i>Buthus occitanus</i>	-1	-1	1	1	3
	<i>Orthochirus innesi</i>	-1	3	1	1	3

L'ajout de l'Immunothérapie au venin ne change pas l'effet anticoagulant des venins des *Buthacus samiae*, *Buthus occitanus*. Mais avec les venins des espèces *Buthacus aerinecola*, *Scorpio pinicus*, *Orthochirus innesi* donne un effet opposé coagulant.

Tableau 22. Aspect de témoin, plasma coagulé et plasma non coagulé.

<p>Figure 70. Formation d'une fibrine(F): Le plasma reste liquide avec la formation d'une fibrine.</p>	
<p>Figure 71. Formation d'une fibrine très petite. (F-) : Le plasma reste liquide avec la formation d'une fibrine très petite.</p>	
<p>Figure 72. plasmacoagulé (COA): Le plasma est semi-rigide et complètement coagulé.</p>	

II.3.3. Résultat de test de coagulation après l'ajout des venins scorpionique et du facteur tissulaire :

1ère essais :

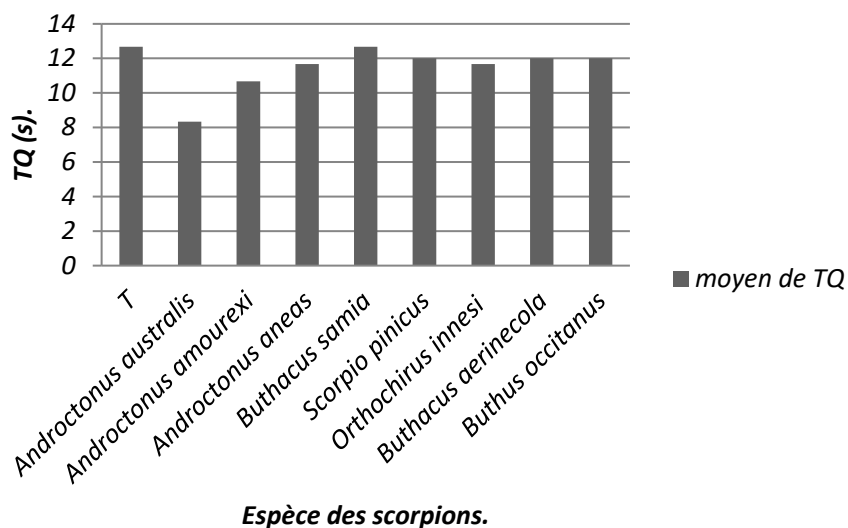


Figure 73. Résultat de test de coagulation après l'ajout des venins de différentes espèces des scorpions et du facteur tissulaire après incubation 2minutes.

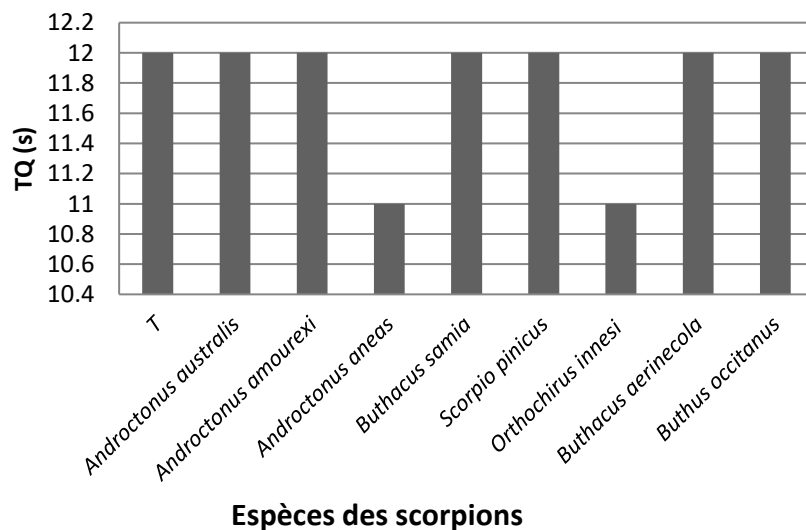


Figure 74. Résultat de test de coagulation après l'ajout des venins de différentes espèces des scorpions et du facteur tissulaire après incubation 10 minutes.

Nous avons trouvé que la coagulation du plasma est normale après l'ajout des venins des différentes espèces et après une incubation de deux minutes et 10 minutes.

Chapitre III :

Discussion.

III. Discussion :

III. 1. Partie descriptive clinique :

III.1.1. Fréquence selon la résidence :

Nous avons trouvé que la fréquence des piqûres scorpioniques varie selon la résidence où elle est élevée à MKHADMA et BENI THOUR avec un pourcentage de 11.8% 11.1% respectivement à cause de la densité populaire dans ces deux régions et la proximité des patients de l'hôpital et aussi la nature des sols MKHADMA et BENI THOUR qui est semi-urbaine, lorsqu'elle est diminuée dans le quartier de LA SILICE avec un pourcentage de 0.7%, mais nous n'avons pas enregistré des cas de piqûes scorpionique venant de FRANE et ça peut-être à cause de la lointaine distance de l'hôpital.

A l'instar de toutes les études nationales, les piqûres de scorpion proviennent majoritairement du milieu rural, puisque les scorpions habitent habituellement des milieux déserts et arides (Manie, 1995) ; (Guerra et al. 2008) ;(Abouihia, 1997), et Ouargla en générale c'est une zone désertique, Ceci constitue une limite à la prise en charge précoce en milieu de réanimation et aggrave par conséquent le pronostic. Ainsi, les autorités sanitaires doivent promouvoir les mesures thérapeutiques initiales, améliorer les conditions de transfert des malades et idéalement, œuvrer pour la lutte et la prévention contre cette affection.

III.1.2. Fréquence selon l'âge :

Nous avons trouvé que les jeunes entre 15 ans et 49 ans sont les plus exposés à la piqûre scorpionique à cause de l'activité sociale des jeunes qui est plus élevée que les enfants et les personnes âgées, Laïd et al (2011) ont trouvé que la fréquence des piqûres de scorpions augmente avec l'âge pour atteindre un pic chez les 15 – 49 ans aussi bien au niveau national que régional (Laïd et al. 2011)

Laid et al ont retrouvé les mêmes résultats de 2011 au même niveau régionale, Mais en 2014, Laid et R. Oudjehane ont trouvé des résultats différents, ils ont trouvé que les envenimés qui ont un âge plus de 50 ans sont un peu plus que les envenimés qui ont un âge de 15-49 ans (Laid et al. 2012).

Hammoudi-Triki et al ont fait une étude sur les région de Oussera, Biskra, El-Oued et Tolga de 1997 à 1999, il ont trouvé que 70.9% des patients de stade 1 ont un âge supérieur à 15 ans, et 80.7% ont un âge inférieur à 15 ans, 80.7% des patients de stade 2 ont un âge supérieur à 15 ans, et 16.1% ont un âge inferieur à 15 ans, donc l'envenimation scorpionique touche les personnes qui ont un âge supérieur à 15 ans de façon importante (**Hammoudi-Triki et al. 1999**).

III.1.3. Répartition des piqûres du scorpion selon le sexe :

Nous avons trouvé que le mal est plus susceptible à la piqure scorpionique que la femelle cela est due à l'augmentation de l'activité sociale du l'homme par rapport la femme, Laid et al ont trouvés que les personnes de sexe masculin sont plus nombreuses à être piqués que celles de sexe féminin (57,8% versus 42,2%), La même tendance est observée dans toutes les régions géographiques (**Laid et al. 2011**).

Laid et Oudjehane ont retrouvés encore que la répartition des cas de piqûres selon le sexe montre une prédominance masculine (57% versus 43% chez les sujets féminins) (**Laid et Oudjehane, 2014**).

EL Fattach a rapporté (2011) une prédominance masculine qui a également été retrouvée par d'autres auteurs avec un Sex-ratio de 4,1. Il a mentionné que la plupart des études (**Gueronet Iliar, 1969**) relèvent une prédominance masculine. On pourrait l'expliquer par quelques facteurs favorisants tels que le profil psychologique du garçon souvent agités, plus curieux et surtout plus aventureux que ne l'est la fille.

Azzaen (2015) a déclaré que le scorpion pique au hasard ; ce qui fait que les deux sexes sont atteints de façon similaire. Néanmoins, une prédominance masculine est souvent relevée (**Rochdi, 2004**) (**Bouaziz et al. 2008**) ; (**Nazih, 2003**) ; (**Guerra et al. 2005**).

Adolfo et al ont dit que les piqûres et les envenimations scorpioniques constituent une atteinte accidentelle qui peut toucher les deux sexes sans différence. Le sexe des patients ne semble pas modifier le risque de complications en cas de piqûre.

La différence de fréquence chez les deux sexes peut être relative aux caractéristiques démographiques des populations étudiées. Ainsi, certains auteurs rapportent une prédominance masculine (**M El fattach, 2011**) ; (**Youssef, 2004**) ; (**Gueron et Ilia, 1969**) ; (**Sdaiki, 1994**) ; (**Abarda, 1998**), (**Labrach, 1997**) ; (**Manie., 1995**) ; (**Hafile, 2004**), d'autres constatent une prépondérance féminine (**Abouihia,**

1998) ; (Chaib, 1996), alors qu'une troisième catégorie rapporte une atteinte équitable entre les deux sexes (Sdaiki, 1994) ; (Moulki, 1997).

Selon les données du centre anti poison du Maroc, le sexe ratio variait entre 0.9 et 1.9 durant la période qui allait de 1999 jusqu'au 2008.

Hammoudi-Trikia et al ont trouvé que 64.5% des malades de stade 1 ce sont des mâles, et 74.8% des malades de stade 2 ce sont aussi des males (Hammoudi-Trikia et al. 1999).

III.1.4. Fréquence selon les heures des piqures :

Nous avons trouvé que les piqures de scorpion s'élèvent durant le soir ([18 :00 – 00 :00 [31 patient) à cause de l'absence de la lumière du soleil, et aussi durant le matin ([6 :00 – 12 :00 [cela est expliqué par l'incapacité des patients d'aller à l'hôpital durant la nuit donc ils vont le matin à l'hôpital et aussi par l'activité socio-saharienne durant ces périodes. Laïd et al (2011) ont trouvés ce que on a trouvé queles piqures de scorpion s'élèventdurant le soir et le matin et ils ont dit que la tranche horaire au cours de laquelle les piqûres de scorpion sont les plus fréquentes est celle des 18 - 00 heures (33,68%) ils ont noté tout de même que plus d'une personne sur quatre (28,83%) est piquée entre 6h et midi. La même tendance est observée dans le sud. Dans les hautes plaines près du tiers des piqûres ont lieu aussi bien entre 6 et12 heures et entre 18 et 00 heures (p=0,07). Dans le Tell, les fréquences les plus élevées sont retrouvées dans les tranches horaires de 12 – 18 heures (28,66%) et 18 – 00 heures (32,52%). Laid et Oudjehane ont trouvé les mêmes résultats (Laid et Oudjehane, 2014).

Hammoudi-Trikia et al ont trouvé que la plupart des malades de stade 1et 2 sont piqués dans les tranches horaires de 6 :00- 12 :00 et 18 :00 - 24 :00 (44.2%, 25.5% pour le stade 1, 25.8%, 54.8% pour le stade 2) correspondant (Hammoudi-Trikia et al. 1999).

El yassir (2003) a montré que les piqûres de scorpions ont lieu principalement durant la nuit, conformément aux données entomologiques qui rapportent que les scorpions sont des espèces de mœursnocturnes qui s'éveillent au crépuscule avec un maximum d'activité entre 21h et 24h (Goyfon et Elayeb, 2002),(Goyffon, 2002),(Soulaymani et al. 1999). Ceci rejoint les résultats de plusieurs études (Labrach, 1997), (Manie, 1995), (Oudidi, 1995); (Moulki, 1997).

Donc notre résultat est similaire à l'étude Algérien mais par rapport les études marocaines ces derniers elles sont plus précises puisque ils intéressent aux enfants.

III.1.5. Fréquence selon l'espèce :

Nous avons seulement 19 patients des 131 patients qui ont pu reconnaître le type de scorpion qui les a piqués avec un pourcentage de 14.5%, et 112 des patients ne pouvaient pas l'identifier (85%), Cela est dû au manque de culture dans la majorité de la population sur les différents types des scorpions qui oublient de ramener le scorpion tué aux UMC pour être identifier par les médecins et les infirmiers.

Parmi 19 patients 52.6% ont piqués par l'espèce *Androctonus australis*, à cause de leur capacité à se déplacer sur tous types de sols, et 36.8% ont piqués par l'espèce *Orthochirus innesi* ceci est dû à sa petite taille qui lui permet de se cacher facilement.

5.3% des patients déclarent avoir été piqués par *Buthacus aerinecola*, même pourcentage des patients piqués par *Androctonus amoreuxi*.

Ce résultat contient trois facteurs de confusions : La description par le patient PS et le niveau de formation des paramédicales des UMC dans l'identification des espèces scorpioniques, Nous avons utilisés des photos pour aider les patients à identifier les scorpions et non pas des individus réel des scorpions.

Notre résultat est conforme avec les conclusions de Idder et al, qui ont trouvé que les *Buthus aerinecola* et les *Orthochirus innesi* viennent en 2ème position après les *Androctonus australis* dans les piqûres scorpioniques à Ouargla sur la base des données recueillies chez les ramasseurs des scorpions (**Idder et al. 2012**).

Ces résultats doivent être impérativement vérifiés par des méthodes plus rigoureuses que les nôtres.

Hammoudi-Triki et al dans leurs étude sur les régions de in Oussera, Biskra, El-Oued et Tolga de 1997 à 1999 ont indiqué 72.3% des malades de stade 1 et 61.3% des malades de stade 2 sont piqués par l'espèce *Androctonus australis*, et ça confirme leur dangerosité (**Hammoudi-Triki et al. 1999**).

L'espèce en cause et la plus dangereuse dans les envenimations scorpioniques en Algérie est *Androctonus australis* (**Chippaux et Goyffon, 2008**).

Les résultats de Maroc sont différents car l'espèce qui provoque l'envenimation de la plupart des personnes piqués c'est l'*Androctonus mauritanicus* ce qu'on appelle le

scorpion noire et qu'il est plus dominant dans le Maroc par rapport l'*Androctonus australis*.

El yassir. F en 2003 a montré que selon les résultats de plusieurs séries nationales (Abarda, 1997) ; (Labrach, 1997) ; (Manie, 1995) ; (Oudidi, 1995) ; (Abouihia, 1998) ; (Chaib, 1996) (Moulki, 1997) ; (Ghaleim et Elhafny, 2000) ; (Hadhoum, 1997), On constate une prédominance du scorpion noir qui pourrait être en rapport avec la présence de l'*Androctonus mauritanicus* sous le climat de Maroc (Pezardet Jallet, 1998), tout en sachant que tout scorpion noir n'est pas forcément un *Androctonus mauritanicus*.

L'espèce noire de scorpion est responsable de 35 % de piqûres, l'espèce jaune de 16 % des piqûres, et dans 55 % des cas l'espèce est non précisée.

Azza (2015) a montré que l'espèce du scorpion est difficile à préciser. Tout au long de leur travail, l'espèce noire a été reconnue coupable dans presque la moitié des cas. Ce qui est parfaitement en accord avec les données de la littérature (Manie, 1995) ; (Rochdi, 2004) ; (Abouihia, 1997).

La prédominance du scorpion noir pourrait être expliquée par la présence de l'*Androctonus mauritanicus* sous le climat de Maroc (Broglia et Goyffo, 1998), réputée par sa haute venimosité (Vachon, 1954).

EL Fattach a confirmé ça en 2011 par leur dire que c'est le scorpion noir qui a été le plus impliqué dans les accidents d'E.S dans sa série. Ceci est conforme avec les séries nationales, qui rapportent une prédominance du scorpion noir qui pourrait être en rapport avec la présence de l'*Androctonus mauritanicus* (EL Fattach, 2011).

L'E.S dans notre contexte souffre de l'absence de données épidémiologiques locales concernant la nature des scorpions dans notre région. Par rapport à l'étude de Toulon (Touloun et al. 2001) réalisée au Sud du Maroc, les espèces dangereuses qui s'y trouvent sont essentiellement le *Buthacus franzwernerii* et l'*Androctonus mauritanicus*.

III.1.6. Fréquence selon le stade d'envenimation :

93.8% des 130 malades sont des malades de stade 1, et 3.8% sont des malades de stade 3, et 2.3% sont des malades de stades 2, donc nous expliquons ce résultat que les infirmiers de l'hôpital ne nous ont pas informé par tous les malades de stades 2, au contraire des malades de stade 3 et 1.

Chapitre III : Discussion.

Hammoudi-Triki et al en 2003 ont aussi enregistré sur 182 des patients que le pourcentage le plus élevé c'est le pourcentage des patients de stade 1 (77.5%), 17% sont des patients de stade 2.

III.2.Partie hématologiqueclinique :

III.2.1.Variation des taux des cellules selon la durée d'envenimation :

III.2.1.1. Plaquettes :

Pour le stade 1, Nous avons trouvé que le taux des paquettes ne change pas avec la durée de l'envenimation, puis que la plus par des patients ne sont pas des envenimés mais des piqures scorpioniques blanches.

Concernant les stades graves de l'envenimation scorpioniques (Stade 2 et 3), nous avons trouvé que les plaquettes diminuent dans les 24H de 350 par mm³ à 260 par mm³ pour revenir au taux normal entre 150-300 mm³, donc la piqure du scorpion cause l'augmentation du taux des plaquettes dans le sang.

Rabia. M et al ont trouvé un résultat similaire à notre résultat en 2015 quand il ont indiqué que la numération plaquettaire dans leur étude diminuée de façon marquée, ce qui est en accord avec Pinto et coll. (2010). Cependant, dans la controverse à notre conclusions Emam et al. (2008) ont rapporté 61,4% augmentation de la numération plaquettaire due à l'action du venin du scorpion. Selon Heemskerk et al. (2002) les plaquettes sanguines confèrent un rôle prometteur dans la régulation des propriétés adhésives et de coagulation et confèrent une barrière physique primaire nécessaire pour arrêter le saignement. De plus, ils fournissent une surface catalytique en assemblant les complexes d'enzymes et les cascades catalytiques et accélèrent également la formation de fibrine. Cette altération est consécutive à la survenue d'hémorragie pulmonaire et de thrombocytopenie qui sont rapportées par Longenecker et Longenecker, (1981). Corrêa et coll. (1997) ont observé des lésions hémorragiques dans le cœur, les poumons et les reins de rats après un empoisonnement au venin de *Tityus serrulatus* (Rabia et al. 2015 ; Pinto et coll, 2010 ; Emam et al. 2008 ; Heemskerk et al. 2002 ; Corrêa et coll, 1997).

III.2.1.2. Variation hématologique durant l'envenimation scorpionique selon l'âge :

Nous avons trouvé que les plaquettes diminuent avec l'âge, ce résultat peut être expliqué par capacité faible du sang des enfants à coaguler par rapport le sang des adultes c'est pour ça on a remarqué la différence entre le taux des plaquettes des enfants et des adultes où plus tôt la diminution du taux des plaquettes avec l'âge.

III.2.1.3. Variation hématologique selon les stades d'envenimation:

Nous avons trouvé que le pourcentage des cas normaux est supérieur à 50% pour toutes les cellules hématologiques dans tous les envenimés des différents stades d'envenimation sauf le pourcentage des lymphocytes chez les envenimés des stades 2.

La plupart des scorpions de la famille des buthidés ont une importance médicale car leur venin est hautement toxique (Gwee *et al.* 2002; Mebs, 2002). Les peptides des scorpions sont plus toxiques et dangereux que ceux des toxines des serpents (Sofer et Gueron, 1990). Les toxines du scorpion agissent en particulier sur les canaux ioniques sodium et potassium voltage-dépendants dans les cellules nerveuses excitables. Par conséquent, ils peuvent facilement tuer leur proie et leur prédateur (Adiguzel, 2010). L'envenimation par les scorpions de la famille des buthidés provoque une détresse respiratoire, une tachycardie, une tachypnée, sialorrhée et myocardite. Le venin de scorpion provoque également une hémorragie, une nécrose sévère et légère et une congestion (Deghani *et al.* 2004).

Dehghani *et coll.*, (2012) et Abdoon et Fatani (2009) ont signalé une diminution considérable de l'hématocrite et du nombre de globules rouges après envenimation par le venin de scorpion. Leur découverte est conforme à nos résultats, que tous les groupes envenimés ont montré une diminution significative du nombre total de globules rouges par rapport au groupe témoin. Cela suggère que l'envenimation induit une hémolyse des globules rouges (Dehghani *et coll.*, 2012 ; Abdoon et Fatani, 2009).

Rabia *et al.* (2005) ont trouvé dans leur étude, une augmentation significative du nombre moyen de globule blanc après un traitement intra péritonéal a été observée. Les résultats sont conformes à Dehghani *et al.* (2012) et Chitnis *et al.* (1993), ils ont également trouvé un nombre élevé de globules blancs chez les personnes envenimées. Cela conduit à la leucocytose après envenimation. Une diminution significative des lymphocytes a été observée dans les groupes traités par voie intrapéritonéale. Cependant, une différence non significative dans le nombre d'éosinophiles et de

monocytes a été enregistrée (Rabia et al. 2005 ; Chitnis et al. 1993 ; Dehghani et al. 2012)

III.2.2. Discussion de résultats de test de TP :

Nous avons trouvé que le moyen de TP est de 94,72% pour les stades 1, 2 et 3 cela indique que la coagulation se fait normalement chez les piqués scorpionique cela due au système de la régulation de la coagulation de l'organisme humaine qui empêche tous perturbation dans l'organisme.

III.3.Partie hématologique expérimentale:

Nous avons trouvé qu'il y a des propriétés coagulantes chez le venin de certaines espèces des scorpions et des propriétés anticoagulantes chez les autres. Comme Todd a trouvé en 1909 avec un mélange des venins des espèces égyptiennes. Et aussi Houssay (1919) avec les venins de *Leiurus quinquestriatus* et *Tityus bahiensis*, par O. de Magalhaes (1928) avec le venin des scorpions du Brésil et par Brésil et par Vellard (1928) avec le venin de *Tityus bahiensis* et de *Bothriurus vittatus*, et Balozet (1951) par le venin de l'*Androctonus australis* (Houssay 1919 ; O. de Magalhaes (1928) ; Vellard, 1928 ; Balozet, 1952).

Nous avons trouvé que le venin de l'espèce *Androctonus australis* dans la fourchette des doses] 800µg/ml - 1.6µg/ml [provoque une coagulation du plasma humain, comme Balozet a trouvé en (1951). Mais dans notre étude nous avons trouvé que le venin de l'*Androctonus amoreuxi* et *Androctonus anneas*] 800µg/ml - 1.6µg/ml [,] 80µg/ml - 1.6µg/ml [aussi provoquent une coagulation du plasma humain au contraire de Balozet (1952) qui a trouvé que le venin de l'*Androctonus amoreuxi* ne provoque pas une coagulation du plasma humain.

On a trouvé aussi que le venin de l'espèce *Buthus occitanus*, *Orthochirus innesi*, *buthacus aerinicola*, *Buthacus samiae* et *Scorpio punicus* diminue la coagulation du plasma danc la fourchette des doses] 80µg/ml - 1.6µg/ml [donc il a une propriété anticoagulante, Balozet (1952) a trouvé cette résultat seulement avec le venin de *Scorpio maurus*.

Chapitre III : Discussion.

Nous avons trouvés que l'activité coagulante des venins des *Androctonus australis* et *Androctonus amoreuxi* ne change pas après leurs neutralisation par l'Immunothérapie F (ab)₂.

L'Immunothérapie F (ab)₂ ne change pas l'effet anticoagulant des venins des *Buthacus samia*, *Buthus occitanus*. Mais avec les venins des espèces *Buthacus aerinecola*, *Scorpio punicus*, *Orthochirus innesi* donne un effet opposé coagulant. L'activité des venins des *Androctonus aneas* ne change pas après leur neutralisation par F (ab)₂ (SAS).

Les résultats obtenus après l'ajout du l'Immunothérapie antiscorpionique sont difficiles à interpréter car l'incubation des anticorps avec le venin était concomitante avec la cascade de la coagulation.

III.4. Discussion des résultats de la mesure de TQ après l'ajout des venins et Facteurs tissulaire :

L'activité coagulante et anticoagulante est apparue seulement avec la technique de **Cesari et Boquet (Balozet, 1952)**, lorsqu'on a utilisé le CaCl₂. Mais elle n'est pas apparue avec le test de TQ. Lorsqu'on a utilisé le facteur tissulaire. Donc on conclut que les venins de *Buthus occitanus*, *Buthacus aerinecola*, *Orthochirus innesi*, *Buthacus samiae* et *Scorpio punicus*. Ne réagit pas avec les facteurs de la voie commune ni de la voie extrinsèque. Il réagit avec les facteurs de coagulation de la voie intrinsèque.

Mais pour les venins des *Androctonus* inhibent la fibrinolyse par l'inhibition des facteurs de la fibrinolyse.

Tableau 23. Effet des venins sur la cascade de coagulation

Espèces de scorpion	Technique de Balozet	TQ	Conclusion
<i>Androctonus australis</i>	+	0	Voie de fibrinolyse
<i>Androctonus amoreuxi</i>	+	0	Voie de fibrinolyse
<i>Androctonus aneas</i>	+	0	Voie de fibrinolyse
<i>Buthus occitanus</i>	-	0	Voie intrinsèque
<i>Buthacus aerinecola</i>	-	0	Voie intrinsèque
<i>Buthacus samiae</i>	-	0	Voie intrinsèque
<i>Orthochirus innesi</i>	-	0	Voie intrinsèque
<i>Scorpio punicus</i>	-	0	Voie intrinsèque

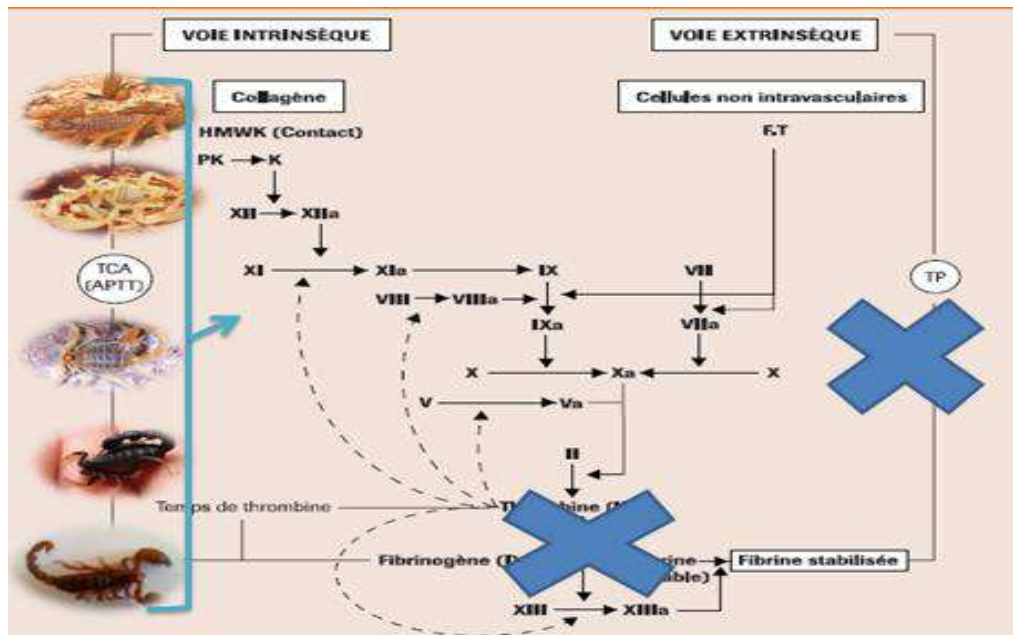


Figure 75. Effet des venins des scorpions sur la cascade de coagulation.

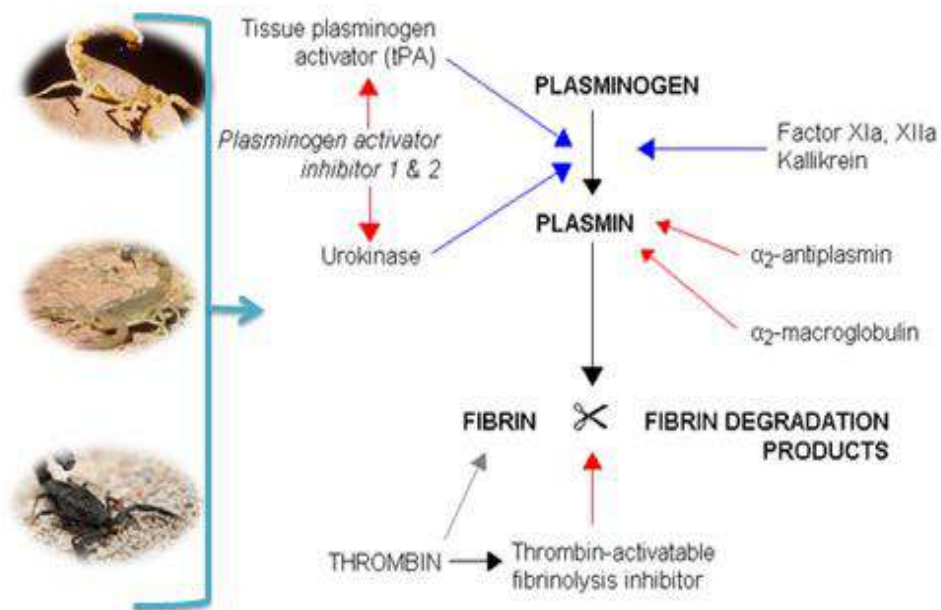


Figure 76. Effet des venins des scorpions sur la fibrinolyse.

Conclusion

Conclusion.

Conclusion

Au terme de ce travail, nous concluons que l'envenimation scorpionique est fréquente dans les régions de Ouargla. Elle représente un véritable problème de santé publique par la morbi-mortalité soit dans les chefs régions où les régions rurales. Le manque de moyens de transport médicalisé et d'hôpitaux et de culture de la population dans les zones rurales et la charge de travail des médecins dans les hôpitaux augmentent le risque de l'aggravation des envenimations par les scorpions.

Nous avons conclu que l'envenimation scorpionique a un réel effet hématologique dans l'organisme de l'homme. Les venins des espèces du genre *Androctonus* constituent des catalyseurs de la coagulation, les venins des espèces *Buthus occitanus*, *Buthacus aerinecola*, *Buthacus samiae* et d'*Orthochirus innesi* constituent des inhibiteurs de la coagulation, donc on peut les utiliser dans l'avenir dans la synthèse des médicaments pour réduire les saignements sanguins par exemple. L'envenimation scorpionique provoque aussi une augmentation du taux des plaquettes qui cause une hémostasie réelle dans l'organisme de l'être humaine.

Les venins scorpioniques ne provoquent pas une coagulation dose dépendante, c'est plutôt un phénomène indépendant de l'augmentation des doses.

Notre perspective pour réduire la sévérité et l'aggravation des envenimations est de réserver un pavillon spécial avec un personnel dédié de médecins et staf technique spécialisés en médecine et biologie de l'envenimation scorpionique .La sensibilisation de la population sur les types de scorpion et la tolérance de leurs gravités, et aussi l'approche pharmacoéconomique dans l'utilisation de l'IT antiscorpionique juste pour les espèces qui constituent un danger pour la santé comme *l'Androctonus australis* au contraire de *l'Orthochirus innesi* qui ne génère aucun danger pour l'homme.

Références

bibliographiques

Références bibliographiques

A

Abarda M., Les piqûres de scorpion à la wilaya d'Agadir, étude prospectived'avril à octobre, (1997).Thèse Méd. Casablanca (1998); N°82.

Amin et Berair., Piqûre de scorpion chez l'enfant. Expérience saoudienne. Arch. Pédiatr (1995); 2: 766-73.

Archer R K, Jeffcott L B., Comparative Clinical Hematology, Blacwell Scientific, (1977), Chap 14, 537-609.

Abouihia B., Envenimation scorpioniques à la province de Tiznit: Etude rétrospective Mars-Septembre (1997). Thèse Doctorat Médecine, Casablanca; (1998), n° 4, p : 4-70.

Abroug F, Nouira S, Saguiga H., L'envenimation scorpionique: Avancées cliniques, physiologiques et thérapeutiques, monographie étudiée par la société de réanimation en langue française. Édition Arnette black well, Paris: (1994);67.

Adiguzel S.,*In vivo* and *in vitro* effects of scorpionvenoms in Turkey: a mini-review. *J. Venom. Anim.Toxins. Trop. Dist.*, (2010)16: 198-211.

Adolfo R, Susana I, Ernesto H., Epidemiological and clinical aspects of scorpionisme by *Tityustrivittatus* in Argentina. *Toxicnon*; (2003); 41: 971-977.

A. Houssay., Action physiologique du venin des scorpions (*Buthus quinquestriatus* et *Tityus bahiensis*). *Jl. Physiol. Et pathgén.*, 18, (1919), 305-317.

Agence national de développement de l'investissement.,Invest in algeria, Wilaya de Ouargla,(2013) p : 1.3.

B

Références bibliographiques

Bacha D, Achkar B., Envenimation scorpionique, attitude des services de santé militaire algériens. Rev.Int.S.S.A: (1992);317-20.

Balozet L., Scorpionisme in the old world. In: Venomous animals and their venoms. Vol.III: Venomous invertebrates, (Bucherl, W. and buckley, E., Eds.). New York: Academic press. (1971), p: 349.

Balozet L. Propriétés distasiques des venins de scorpions.Archs inst. Pasteur, Algé (1952) 30, 1.

Bartholomew C., Acute scorpion panceatitis in Trinidad. Br. Med.J.i, (1970) 666.

Bawaskar HS, Bawaskar PH., Vasodilatators: scorpion envenoming and heart (an Indian experience). Toxicon: (1994); 32: 1030-40.

Bert P., Contribution à l'étude des venins (venins de scorpions). C. R. Soc. Biol (1965); 7: 136-7.

Bensalah M, Sellami A, Oliver PH., Les envenimations scorpioniques graves à propos de 21 cas traités au cours de l'année1976. La Tunisie médicale: (1978);5:415-23.

Bouaziz M, Bahloul M, Kallel H, Samet M., Epidemiological, clinical characteristics and outcome of severe scorpion envenomation in South Tunisia: multivariate analysis of 951cases.Official journal of the International Society on Toxinology (2008); 52: 918-26.

Brianna L, David W, Olga Z, Peter J, Roger D et Glenn F., Were arachnidsthe first to use combinatorial peptide libraries Peptides, 26, (2005),p131-139.

Broglion, Goyffon M., Les accidents d'envenimation scorpionique. Le Concours Médical, (1980) 102 (38) : 5615-5622.

Références bibliographiques

Broglia N, Goyffon M., Les accidents d'envenimation scorpioniques. Concours médical: (1998) ;38:5615-22.

C

Cambus.Physiologie de l'hémostase, Module Cardiovasculaire PCEM II Ranguel ; (2002) ; p1.5.

Cameron-Smith R, Miloradovic L, Cheyne I. et HEALY K., The removal of viruses during the purification of equine antisera using filtration aids Hyflo Super-cel and Fulmont Super A. Australia: International Association for Biologicals, , [En ligne]. [Consulté le 22 /12/2006]. (2000), pp 169-174.

Chaib A., Les intoxications par piqûres de scorpion à Essaouira, étude prospective.Thèse Méd. Casablanca; (1996) ; N°143.

Claire Marin. Le scorpionisme : prévention et traitements (1988) p 12.25. 26. 27.28.29.

Chippaux JP, Goyffon M., Epidemiology of scorpionism:a global appraisal. Acta Trop Tropica(2008)107:71–9.

D

Dehghani R, Khame chain T, Vatandoost H,Asadi M A, Mosasi G A., The effectof *Hemiscorpius lepturus* venom on pathologic changesof rat oranges. *Q. Res. J. Lorestan Univ. Med. Sci. Hlth.Serv.*,(2004)6: 37-41.

Dehghani R, Khamehchian T, Vaziriannzadeh B, Vatandoost H, Moravvej S.,Toxic effects of scorpion,*hemiscorpius lepturus*(hemiscorpiidae) venom on mice. *J. Anim. Pl. Sci.*,(2012)22:593-596.

Derezende N.A, Dias M.B, Amaral C.F.C., Efficacy of antivenom therapy for neutralizing circulating venom antigens in patients stury by Tityus Serrulatus scorpions *Am J trop Med Hyg*:1995;52:277-80.

Devi, C. S. Reddy, C. N., Devi, S.L., Subrahmanym, Y. R .,Bhatt, H. V.,

Références bibliographiques

Suvarnakumari, G, Murthy, D.P, and Reddy. C. R. R. MDefibrination syndrome due to scorpion poisoning. Br. Med J.i, (1970) 345.

Delabesse E J. Correl., Ysebert P. Laharrague G. Laurent., Semiologie hématologique, DCEM1, Faculté de médecine Toulouse-Rangueil, Fevrier (2010).

Dreyer F., Peptide toxins.and palassinn channels, Rev physiol .Biochem. Pharmacol 155, (1990), p94- 136.

Dunlop J.A, Webster M., Fossil evidence, terrestrial lization and arachnid phylogeny. The Journal of Arachnology, 27, (1999), p86-93

D'suze G, Moncada S, Gonzalez C, Sevcik C, Aguillar V, Alagon A., Relationship between plasmatic levels of various cytokines, tumour necrosis factor, enzymes, glucose and venom concentration following Tityus scorpion sting. Toxicon: (2003); 41(3): 367-75.

E

El-Amin E.O, Berairer. Piqûre de scorpion chez l'enfant, expérience Saoudienne . Arch.Pedia (1995) PP : 766-777. 39.

E. Delabesse J. Corre L. Ysbaert P. Laharrague G. Laurent, Semeiologie hématologie, (2010) p.1.62.

EL Fattach H. Les envénimations scorpioniques grave chez l'enfant (A propos de 46 cas)Thèse Doctorat Médecine, Fès ; 2011, n°50,p 46

Emam S J, Khosravi A D, Alemohammad a., Evaluation of haematological and urineparameters in *Hemiscorpius lepturus* (Gadim) victimsreferred to Razi Hospital, Ahwaz, Iran. *J. med. Sci.*, (2008)8:306-309.

El yassir F., Envenimations chez l'enfant par morsure de serpent et piqure de scorpion à propos d'un cas (2013).

F

Fet V., Family Scorpionidae Latreille, 1802. pp 427-486. In "Catalog of the Scorpions of the world (1758-1998)", Fet V., Sissom W.D., Lowe G. & Braunwalder M.E. eds., NY Entomol. Soc., (2000) 690pp.

Fet V. & Lowe G., Family Buthidae C.L. Koch, 1837 . pp54-286. In Catalog of the Scorpions of the world (1758-1998) , Fet V., Sissom W.D., Lowe G. & Braunwalder M.E. eds., NY Entomol. Soc., (2000) 690p.

G

Garaud J-C. et Roussel G., Immunohistochimie en microscopie photonique et électronique. Stage d'immunohistochimie, Strasbourg. [En ligne]. [Consulté le 07/05/2007], (2004).

Gwee M C E, Nirthanan S, Khoo H, Gopalkrishnakone P, Kini M R, Cheah L S, Autonomic effects of scorpion venoms and toxins. *Clin. exp. Pharmacol. Physiol.*, (2002) 29: 795-801.

Garcia M. L., kmus H. G., Manujas P., Slaughter R. S. et Kaczorowski G. J., charybdotoxin and its effects on Palytoxin channels, *Am J. Physiol*, (1995) ,p. 269.

Geniez., Découverte au Maroc d'*Androctonus australis* (Linnaeus, 1758) (Scorpiones, Buthidae). (2009) *Poiretia*(1): 1-4.

George. Angus L.D, Salzman S, Fritz K, Ramirez J, Yaman M. Chronic relapsing pancreatitis from a scorpion sting trinidad (1995), *Ann Trop Pediatr*, pp: 285- 309.

Ghaleim N., Elhafny B., Evolution clinique taux circulants du venin dans les envenimations scorpioniques au Maroc. *Bull soc path exot*; (2002); 95(3): 200-204.

Ghalim N, El hafny B, Sebti F, Jaafar H, Lazar N, Moustanir R, Benslimane H. Scorpion envenomation and serotherapy in Morocco. *Am J Trop Med Hyg* (2000); 62: 277-283.

Références bibliographiques

Goyffon M, Le fichoux Y, Deloince R, Niaussat P., Le scorpionisme In : L'arachnidisme Revue Corps de santé, (1971), 12 (3), 345-356

Goyffon M, Elayeb M., Epidémiologie du scorpionisme. Bull Soc Toxicol Clin Infotox; Juin (2002).

Goyffon M., Le scorpionisme. Rev Fr Laboratoires (2002); 342: 41-48.

Goyffon M, El Ayeb M. Epidémiologie du scorpionisme Infotox: (2002) ;15:2-6.

Goyffon M. - Le scorpionisme en Afrique sub-saharienne. Bull. Soc. Patho .Exot ., 95, (2002),p 191-193.

Goyffon M, Vachon M, Broglio.N. Epidemiologie and clinical characteristics of the scorpion envenomation in Tunisia 1982, Toxicon pp: 337-344.

Grishin E. V., Volkova T. M. et Soldatova L. N., Bioorganika Rhim8(1982)P155-164.

Gueron M, Margulis G, Ilia R, Sofer S., The management of scorpion envenomation. Toxicon (1993) ;31:1071-1076.

Guerra CM, Carvalho LF, Colosimo EA, Freire HB., Analysis of variables related to fatal outcomes of scorpion envenomation in children and adolescents in the state of Minas Gerais, Brazil, from 2001 to 2005. J Pediatr (Rio J): (2008) ;84(6):509-15.

Gueron M, Yarom R., Cardiovascular manifestations of severe sting. Clinicopathological correlation. Chest: (1970);57:156-62.

Gueron M., Ilia R., Non-cardiogenic pulmonary oedema after scorpion envenomation: a true entity ?Toxicon; (1996) ; 34 (4): 393-395.

Gurralla G B, Malina, Rode R, Sitges M, Bayon A, Passani D., Synthetic peptides corresponding to the sequence of noxiustoxin indicate that the active site of this 15+

Références bibliographiques

channel blocker is located an its amino-terminal portion, J Neural .Transm .77, (1989),p 11-20.

H

Hadhoum.B., Elaboration et analyse d'un registre de surveillance des piqûres de scorpion à la wilayad'Agadir. Etude prospective. Juin-Octobre 1997.

Thèse Méd. Casablanca; (1997); N°306.

Hajiba AZZA., Epidémiologie et facteurs pronostiques des envenimations scorpioniques ; (2015).

Hafile R., Prise en charge des morsures de scorpion en réanimation pédiatrique

CHU Ibn Rochd Casablanca Thèse Méd. Casablanca; (2004).

Hammoudi. Triki D., (Thèse). Effets physiopathologiques et pharmaco distribution du venin d'Aah avant et après immunothérapie.(2004) ,p1-48.

Hamoudi-Triki D, Ferkel E, Robbe-vincent A, Bon C, Choumet V,Laraba-

Djebani F.,Epidemiological data, clinical admission gradation and biological quantification by ELISA of scorpion envenomation in Algeria: effect of immunotherapy. Trans Royal Soc Trop Med Hyg (2004); 98: 240-250.

Heemskerk J W, BEVERS E M, LINDHOUT T.,Platelet activation and blood coagulation.*Thromb. Haemost.*,(2002)88: 186-193.

I

Ismail M., the treatment of the scorpion-envenoming syndrome: the Saudi experience with serotherapy. *Toxicon* (1994) 32: 1019-1026.

Références bibliographiques

Ismail M, Abdelsalam H., Are the toxicological effects of scorpion envenomation related to tissue venom concentration? *Toxicon* (1988); 26: 233-56.

Ismail M, Fatani A.J.A, Dabees T.T., Experimental protocols for scorpion envenomation : A review of common therapies and effect of kallikrein-kinin inhibitors. *Toxicon* 30; (1992), 1257-1279.

J

J Pediatr., (Rio J) (2008); 84: 509-15.

Jules B., Biologie cellulaire et moléculaire, De Boeck Université S.A, Paris (1998), p88-91.

K

Krifi MN, Amri F, Kharrat H, El Ayebe M., Evaluation of antivenom therapy in children severely envenomed by *Androctonus australis garzonii* (Aag) and *Buthus occitanus tunetanus* (Bot) scorpions. *Toxicon* (1999); 37: 1627-34.

L

Labrach A., Les envenimations scorpionique dans la province d'El kelaa des Sraghna 1995 à 1996. Thèse Méd. Casablanca (1997) ; N°328.

Laid Y, Hellal H, Guerinik M, Griene L, Mesbah S, Merad R, Alamir B., Epidemiological data on scorpion envenomation in Algeria (2012) 105:189-193 P: 190. 192.

Laïd Y, Boutekdjiret L, Oudjehane R, Bachiri K., Institut National de Santé Publique, Situation épidémiologique de l'envenimation scorpionique en Algérie année (2011) p 18.

Levy J P B, Varet , Clauvel F J P, Lefrere A, Bezeaud M C, Guillin., Hématologie et transfusion, Edition Masson, (2001).

Lamart., *Voy. Orient*, t. 1, (1835), p. 68.

Laurent Rouschmeyer., Clé de détermination simplifiée des Scorpions De la région PACA – Version 2 (2015) p 5.

Le Masson S., L'envenimation humaine par les animaux autres que les ophidiens. Thèse Doctorat Médecine, Bordeaux; (1979).

Legros C, Martin Eauclore MF., Les toxines de scorpions. C R Soc Biol (1997); 65: 345-80.

Lourenço W R., Reanalysis of the genus *Scorpio* Linnaeus 1758 in sub-Saharan Africa and description of one new species from Cameroon (Scorpiones, Scorpionidae). Entomologische Mitteilungen aus dem Zoologischen Museum Hamburg,(2009) 15 (181): 99-113.

Lourenço W R, Leguin E A.,Further considerations on the species of the genus *Orthochirus* Karsch, 1891 from Africa, with description of three new species (Scorpiones : Buthidae). *Euscorpius*,(2011)123 : 1-19.

Lourenço W R., A new species of *Buthacus* Birula from Morocco (Arachnida: Scorpiones: Buthidae). *Faunistische Abhandlungen Staatliches Museum für Tierkunde Dresden*,(2000) 22(1): 5–9.

Lourenço W R.,Further taxonomic considerations on the Northwestern African species of *Buthacus* Birula (Scorpiones, Buthidae), and description of two new species. *Entomologische Mitteilungen aus dem Zoologischen Museum Hamburg*, (2001) 13(163): 255–269.

Lourenço W R., New considerations on the northwestern african species of *Buthacus birula* (scorpiones, buthidae), and description of a new species. *Rev. Iber. Arachnol.*,(2004a) 10: 225-231.

Lourenço W R.,Description of a new species of *Buthacus* Birula, 1908 (Scorpiones, Buthidae) from Afghanistan. *Entomologische Mitteilungen aus dem Zoologischen Museum Hamburg*, (2004b) 14(170): 205–210.

Lourenço W R., New considerations on the Northwestern African species of *Buthacus* Birula (Scorpiones, Buthidae), and description of a new species. *Revista Ibérica de Aracnología*, (2004c)10: 225–231.

Lourenço W R., Further considerations on the genus *Buthacus* Birula, 1908 (Scorpiones, Buthidae) with a description of one new species and two new species". *Bol. SEA*, (2006) 38: 59-70.

Lourenço W R., Nouvelles considérations taxonomiques sur les espèces du genre *Androctonus* Ehrenberg, 1928 et description de deux nouvelles espèces (Scorpiones, Buthidae). *Revue Suisse de Zoologie*, (2005) 112: 145-171.

Longenecker G L, Longenecker H E., *Centruroides sculpturatus* venom and platelet reactivity: possible role in scorpion venom induced defibrination syndrome. *Toxicon*, (1981) 19: 153-157.

Lucian K., Ross, *Leiurus quinquestriatus* (Ehrenberg, 1828) The Scorpion Files (2008) p 2.3.

M

Manie D., Intoxications par piqûre de scorpion à Tiznit ; étude prospective. Thèse Doctorat Médecine, Rabat; (1995), n°63.

Martin-Eauclaire MF, Alami M, Giamarchi A, Missimilli V, Rosso JP, Bougis PE. A natural anatoxin, Amm VIII, induces neutralizing antibodies against the potent scorpion alpha-toxins. *Vaccine* (2006); 24: 1990-1996.

Manie B., Intoxication par piqûres de scorpion à Tiznit : étude prospective. Thèse Méd. Rabat (1995); N°36.

Références bibliographiques

Mebis D., Scorpion and snakes such as Cobras, mambas and vipers made the African continent for venomous animals. *Bull. Sci. Pathol. Exot.*, (2002) 95: 131.

Minas Gerais, Brazil, from 2001 to 2005.

Michel Barme., association des anciens élèves de l'institut Pasteur ; vol. 51 - n° 199 venins et envenimations juin (2009), p63-64.

Miranda F, Rochat H, Lissitzky S., Sur la neurotoxine du venin des scorpions, I. Purification à partir du venin de deux espèces de scorpions. *Bull. Soc. Chim. Fr* (1960); 42: 379-91.

Miranda E, Rochat H, Lissitzky S., Sur les neurotoxines de deux espèces de scorpions nord-africains, II. Purification des toxines (scorpamines) d'*Androctonus australis* (L) et de *Buthus occitanus* (Am.). *Toxicon* (1964) ; 2: 113-21.

Miranda F, Kopeyan C, Rochat H, Rochat C, Lissitzky S., Purification of animal neurotoxins. Isolation and characterisation of eleven neurotoxins from the venoms of *Androctonus australis* hector, *Buthus occitanus tunetanus* and *Leiurus quinquestriatus*, *Eur. J. Biochim* (1970) ; 16: 514-23.

Moulki R., Envenimation par piqûre de scorpion dans la province de Khouribga 1996. Thèse Méd. Casablanca, (1997), N°100.

Mpandi M, Schmutz P, Legrand E. et al., Partitioning and inactivation of viruses by the caprylic acid precipitation followed by a terminal pasteurization in the manufacturing process of horse immunoglobulins. *Biologicals*, . [En ligne]. [Consulté le 24/05/2007], (2007).

N

Naoual Oukkache., Etude des venins et anti-venins des scorpions marocains. Lettre Pasteur N° 5 - Mai (2016), p12.

Références bibliographiques

Nawello J C, Arantes E C, Varanda W A, Oliveira B, Giglio J. R, Marangoni S., Ts Tx –IV. A short chain four disulfide bridged neurotoxin from Tityus Serrulatus venom which acts on Ca^{+} activated K^{+} Channels, *Toxicon* .37, (1999), pp 651-660.

Nazih G., Piqûre de scorpion chez l'enfant expérience de l'hôpital ibn khatib de Fès. Thèse Doctorat Médecine, Rabat; (2003), n° 190, 59-95 pages.

O

O. de Magalhaes., Contribucao para o conhecimento da intoxicacao pelo veneno dos « escorpiones ». *Mem. Do Inst. Oswaldo Cruz*, 21, (1928), 5-159.

Osman O H, EL-Asmar M F, Ibrahim S A Effect on the rat uterus of the venom of *Leiurus quinquestriatus*. *Toxicon* (1972) 10, 363.

Oudidi A., Intoxications par piqûres de scorpion à Beni-Mellal, étude prospective. Thèse Méd. Casablanca (1995); N°315.

Ouvrage collectif., Envenomation. Société de réanimation de langue Française: (1996);3-79.

Ouvrage Collectif., Méthodes cliniques de lutte contre les arthropodes vecteurs et nuisibles important en santépublique. Organisation mondiale de la santé, Genève: (1988);80-1.

Oukkache N, Rosso JP, Alami M, Ghalim N, Saïle R, Hassar M, Bougis PE, Martin-Eauclaire MF., New analysis of the toxic compounds from the *Androctonus mauretanicus mauretanicus* scorpion venom. *Toxicon*, (2008); 51: 252-288.

P

Passani L D, Martin BM, Swendsen I., the primary structure of maxiustoxin: channel blocking peptide, purified from the venom of the scorpion *Centruroides toxins* Hoffman. *Carlsberg Res. Comm.* 47, (1982), p 285-289.

Pisani., The colonization of land by animals: molecular phylogeny and divergence times among arthropods. *Bio Med Central Biology*, 2, (1), (2004), p1-10.

Pinto M C L, Melo M M, Costa M E R, Labarrere C R., Hematological and biochemical profiles of rats submitted to experimental poisoning with *Tityus serrulatus* venom. *Arq. Brasil. Med. Vet. Zootec.*, (2010) 62: 2 Belo Horizonte. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-09352010000200015>.

Polis g A., Biology of scorpions, (1996), p 233.

Poon-king T., Myocarditis from scorpions stings. *Br. med. J.* i, (1963) 379.

R

Rabia Mishal, Hafiz Muhammad Tahir, Rabia Yaqoob, 1 Kinza Zafar, Muhammad Arshad and Muhammad Sher. Haematological Effects of *Odontobuthus odonturus* (Arachnida: Buthidae) Venom in Albino Mice, *Pakistan J. Zool.*, vol. 47(5), (2015) pp. 1213-1218,

Rachat H., Thèse de doctorat d'état en pharmacie, Marseille (1964).

Radmanesh M., Clinical study of *Hemiscorpius lepturus* in Iran. *Trop med Hyg* (1990); 93: 327-32.

Rasso J. P., et Rochat H., *Toxicon*. 23, (1985), p 113-125.

Références bibliographiques

Rietschaten J, Eauclore M F., scorpion toxin specific for Ca⁺ activated K⁺ channels: structure activity , analysing synthetic analogs .Int .J. Peptide protein Res .43, (1994), p486-495.

Rochdi Y., Les piqûres de scorpion chez l'enfant à Marrakech. Thèse Doctorat Médecine, Casablanca; (2004), n° 90, 10-27 pages.

S

Sabatier J M, Frémant V, Mabrouk K, Gvest M, Darbon H, ROCHAT H, Sofer S, Shahak E, Gueron M., Scorpion envenomation and antivenom therapy. J Pediatr : (1994) ;124:973–8.

Sadine S E., Contribution à l'étude bioécologique de quelques espèces du scorpion ; *Androctonus australis*, *Androctonus amoreuxi*, *Buthacus arenicola*, *Buthus tunetanus* et *Orthochirus innesi* dans la wilaya de Ouargla, Mémoire Ingénieur d'Etat en Biologie, Option Ecologie et environnement, Université de Ouargla. Algérie(2005) 100p.

Sadine S E., Scorpion dans la région de Ouargla. 2ème Symposium International sur l'Envenimation Scorpionique. 14 et 15 octobre 2009. El-Oued. Algérie.KOVARIK F., 2009- Illustrated catalog of scorpions. Part I. Clarion Pub., Prague,(2009) 170pp.

Sadine S E, Alioua Y, Briki A, Chenchouni H., Quelques aspects sur la diversité scorpionique du Parc National de Belezma (Batna, Nord-est Algérie). Journées Nationales de Zoologie Agricole et forestière. 19, 20 et 21 avril 2010. Alger. Algérie.(2010).

Sadine S E, Bissati S, Ould elhadj M D, Premier données sur la diversité scorpionique dans la region du Souf (Algérie) Arachnides -Bulletin de Terrariophile et de RechercheN°61(2011)p 5

Scrpioni R L,Diters R W, Myers W R, Hart S M,Clinical and clinicopathological assessment of serial phlebotomy in the Sprague-Dawley rat-Lab. Anim. Sci.,(1997), p47, 3, 293-299

Références bibliographiques

Sdaiki A., Les envenimations par morsure de serpent et piqûre de scorpion à l'hôpital Avenzoar de la province de Marrakech. Thèse Méd. Rabat; (1994), N°301.

Squaiella-Baptistao C C , Marcelino J R, Ribeiro da Cunha L E , Gutierrez J M, Denise V., Tambourgi Anticomplementary Activity of Horse IgG and F(ab')₂Antivenoms, *Am. J. Trop. Med. Hyg.*,90(3), (2014), pp. 574–584

Sofer S., Scorpion envenomation. *Intensive Care Med*: (1995);21(8):626-8.

Sofer S, Gueron M., Vasodilators andhypertensive encephalopathy following scorpionenvenomation in children. *Chest*, (1990)97: 118-20.

Sofer S., Scorpion envenomation. *Intensive Care Med*: (1995);21(8):626-8.

Soulaymani-Ben cheikh R., Semlali I., Skalli S, Tebaa A., Épidémiologie despiqûres de scorpions au Maroc. *Espérance Médicale*, 6,(1999), p288-290.

Soulaymani R, Skalli S., Piqûre de scorpion : état actuel des connaissances.*Espérance Médicale* juin (1999) ; tome 6; N°51: 291-296.

T

Touloun O., Slimani T., Boumezzough A., Epidemiological survey of scorpion envenomation in South-western Morocco.*J. Venom. Anim. Toxins* (2001); 7: 199-218.

Tiywtaxin K A., structurally nowvel and highly patent canal peptide toxin , interacts with α -dendrotoxin binding site on the. Cloned channel, *Mal, Pharmacol* .44- (1993), pp 430 - 436.

V

Vachon M., Etude sur les scorpions. Institut Pasteur d'Algérie. Alger.(1952) 479p

Vachon M.,Les scorpions leur morphologie, leur histoire et leur légendes (1952) p 2.4.

Références bibliographiques

V. Brazil et J Vellard. Action coagulante et anticoagulante des venins. Ann. Inst. Pasteur, 42, (1928), 403-449.

Vazquez H, Chevez Haro A, Garcia Ubbelohd W, Mancilla. Bernard J, Le technicien d'analyses biologique guide théorique et pratique, Ed Lavoisier, paris. (2001), pp1903.

Vazquez H, Chevez Haro A, Garcia Ubbelohd W, Mancilla Nava R, Paniagua-Solic J, Algon A. et Seveik. C., Pharmacocinétique d'un anti-venin de scorpion F(ab')₂ chez un group de volontaires humains sains, Toxicon 46, (2005) , p 797-805.

W

Wilson R Lourenço, Vachon M., Considération sur le genre *Buthus* leach, 1815 en Espagne, et des cription de deux nouvelles espèces (*Scorpions, Buthidae*).

Y

Yahel-niv A, Zlotking E., Comparative studies on venom obtained from individual scorpions by natural stings Toxicon, (1979), 1Z, 435-446.

Y. Laid, R Oudjehane, Incidence et la gravité des piqûres de scorpion en Algérie (2014) P : 2.8.9.

Z

Zlotkin E, Shulov A S., Recent studies on the mode of action of scorpion neurotoxins. (1969) A review. Toxicon 7, 217.

sous commission sanitaire du stud book français du cheval de pur sang. Précisions concernant les règles sanitaires applicables dans le cadre du Stud Book français du cheval de pur sang. Monte. [En ligne]. [Consulté le 07/05/2007] , (2007). Disponible sur : http://www.haras-nationaux.fr/portail/uploads/tx_vm_1_9docsbase/DCO_precisionssanitariresPSAQPS2007.pdf .

Annexes

Annexe 1 : Fiche de renseignement page 1.

**Fiche individuel de déclaration des cas graves
Et des décès par envenimation scorpionique -2-**

Année : _____
 Wilaya : **OUARGLA** Commune : **OUARGLA**
 EPSP de : _____ Polyclinique de : _____
 Salle de soins de : _____
 EPH de : **OUARGLA** EHS de : _____ CHU de : _____
 Service : Soins intensifs UMC Médecine interne Pédiatrie
 Nom de médecin traitant : _____

1^{ère} partie : Volet socio démographique et environnemental

1. Nom du patient : _____ Prénom : _____
2. Sexe : M F
3. Date de naissance : / / (Préciser le jour, le mois et l'année)
4. Profession : _____
5. Wilaya de résidence : _____ Code Wilaya / /
 Commune de résidence : _____ Code commune
6. Date de l'accident : / / (Préciser le jour, le mois et l'année)
 Heure de l'accident : H / Mn
7. Lieu de l'accident :
 - 7.1. Wilaya : **OUARGLA** Code Wilaya / /
 - 7.2. Commune : _____ Code commune
 - 7.3. Zone rurale Zone urbaine
 - 7.4. Intérieur du logement Extérieur du logement
8. Type d'habitat : - Maison individuelle / Villa - Immeuble _____
 - Habitat précaire - Maison traditionnelle (_____)
 - Tente de nomade - Autres , préciser : _____
9. Le scorpion a-t'il été vu par le patient ou sa famille ? Oui Non
 Si Oui : préciser sa couleur : _____
 Préciser sa taille : cm
10. Le patient a-t-il fait l'objet de gestes inutiles ou dangereux avant de se présenter en consultation ?
 Oui Non
 Si Oui, le(s) quel(s) ? bandage par un écharpe _____

2^{ème} partie : Volet sanitaire

11. Date d'admission : / / (Préciser le jour, le mois et l'année)
 Heure d'admission : H / Min
12. Antécédents pathologiques : Oui Non
 Si Oui, préciser : _____
13. Classe à l'admission _____

Signes d'envenimation scorpionique	
Signes généraux	Signes de détresse vitale
Facteur de risque	respiratoire
Bradycardie <input type="checkbox"/>	Insuffisance respiratoire <input type="checkbox"/>
Fièvre <input type="checkbox"/>	OAP cardiogénique <input type="checkbox"/>
Hypersudation <input type="checkbox"/>	Cardiovasculaire
Priapisme <input type="checkbox"/>	hypotension Artérielle <input type="checkbox"/>
Hyperglycémie >2g/l <input type="checkbox"/>	Troubles de rythme <input type="checkbox"/>

Scanned by TapScanner

Fiche de renseignement page 2.



Autres Singes

Généraux

Diarrhée /_/_/

Vomissements /_/_/

Neurologique centrale

Coma /_/_/

Convulsions /_/_/

Classe 2 : /_/_/

Classe 3 : /_/_/

Pour les personnes évacuées remplir les questions 14, 15, 16, 17, 18, 19 et 20 à partir de la fiche initial et de liaison -1-. Les questions de volet 1 peuvent aussi être remplies à partir de la fiche -1-

14. Le Patient a-t-il été évacué ? Oui /_/_/ Non /_/_/

Si Oui Préciser le Motif :

15. Date du 1^{er} examen : /_/_/ /_/_/ /_/_/ (Préciser le jour, le mois et l'année)

Heure du 1^{er} examen : /_/_/ H /_/_/ Min

16. Lieu du 1^{er} examen : Salle de Soins /_/_/ Polyclinique /_/_/

EPH /_/_/ EHS /_/_/

Autres /_/_/ Préciser :

17. Classe au moment du 1^{er} examen Classe 1 : /_/_/ Classe 2 : /_/_/ Classe 3 : /_/_/

18. CAT sur le lieu du 1^{er} examen

18.1. SAS : Oui /_/_/ non /_/_/ si oui, Nombre d'ampoules : /_/_/

Heur d'administration de la première ampoule : /_/_/ H /_/_/ Min

Heur d'administration de la dernière ampoule : /_/_/ H /_/_/ Min

18.2. Traitement symptomatique reçu : - antipyrétique
antiémétique

19. Classe sur le lieu du 1^{er} examen au moment de l'évacuation

Signes d'envenimation scorpionique

Signes généraux

Facteur de risque

Bradycardie /_/_/

Fièvre /_/_/

Hypersudation /_/_/

Priapisme /_/_/

Hyperglycémie >2g/l /_/_/

Autres Singes

Généraux

Diarrhée /_/_/

Vomissements /_/_/

Classe 2 : /_/_/

Signes de détresse vitale

respiratoire

Insuffisance respiratoire /_/_/

DAP cardiogénique /_/_/

Cardiovasculaire

hypotension Artérielle /_/_/

Troubles de rythme /_/_/

Neurologique centrale

Coma /_/_/


Convulsions /_/_/

Classe 3 : /_/_/

Annexe 2 : Différentes espèces de scorpions de Ouargla.



Annexe 3 : Notice du sérum antiscorpionique de l'Institut Pasteur d'Algérie.



Institut Pasteur d'Algérie
Route du Petit Staouéli - Dely-Brahim - Alger

IPASCORP

SÉRUM ANTISCORPIONIQUE

Sérum Antitoxique

DESCRIPTION :
Sérum antitoxique produit à partir de plasma de cheval hyperimmunisé contre le venin de scorpion *Androctonus Australis Hector*.
La para-spécificité des venins de scorpion est telle que ce sérum est non seulement actif contre le venin d'*A. Australis Hector*, l'espèce la plus dangereuse en Algérie, mais aussi contre le venin de la plupart des espèces de l'Afrique du Nord et du Moyen-Orient.

COMPOSITION :
Chaque 1 ml de sérum contient des immunoglobulines F(ab)₂ neutralisant au minimum 1500 unités toxiques* de venin sec d'*A. Australis Hector*.

FORME PHARMACEUTIQUE ET PRESENTATION :
Solution injectable en IM
Boîte de 8 flacons de 5 ml.

FABRICANT :
Institut Pasteur d'Algérie (annexe El-Hamma)-Alger

CONSERVATION :
A l'abri de la lumière et à une température comprise entre +2°C et +8°C.
Dans ces conditions la durée de conservation est de trois ans.

INDICATIONS :
Est indiqué pour le traitement des envenimations dues aux piqûres de scorpions. Il doit être administré le plus tôt possible après la piqûre, et même dans l'heure qui suit cette dernière chez le jeune enfant, en raison de l'action neurotoxique puissante du venin de scorpion qui se fixe rapidement et de manière sélective sur certains récepteurs des cellules nerveuses.

CONTRE-INDICATION :
Ce produit est contre-indiqué en cas d'allergie connue aux protéines hétérologues d'origine équine (cheval).

EFFETS SECONDAIRES :
Hypersensibilité de type II : urticaire, bronchospasme, réaction anaphylactique.

POSOLOGIE :

- 1) En cas d'absence de symptômes d'intoxication bulbaire :
 - Enfants (moins de 10 ans) : 4 à 6 flacons (20 à 30 ml de sérum).
 - Adultes : 2 à 4 flacons (10 à 20 ml de sérum).
- 2) En cas d'apparition de symptômes d'intoxication bulbaire : (altération du rythme cardiaque et de la respiration, nausées, vomissements, tendance à la syncope) :
 - Doubler les doses précédentes.
- 3) Il est à noter qu'il n'existe pas de dose maximale limite pour ce produit, le médecin prescrira autant de doses que nécessaire pour neutraliser le venin.

MODE D'INJECTION :
Ce produit doit être administré par voie intramusculaire.

PRECAUTIONS PARTICULIÈRES :
Garder le malade (surtout le jeune enfant) sous surveillance médicale et renouveler les injections de sérum si des symptômes alarmants apparaissent.
Instituer un traitement symptomatique : corticoïdes, antihistaminiques, tonocardiaques, oxygénothérapie

GROSSESSE ET ALLAITEMENT :
En l'absence de données cliniques sur l'utilisation du sérum antiscorpionique IPA durant la grossesse et l'allaitement, l'utilisation de ce produit chez la femme enceinte est fonction du degré de l'envenimation et doit obligatoirement prendre en considération le rapport risque/bénéfice évalué par le médecin et au cas par cas.

RECOMMANDATIONS IMPORTANTES :
Bien que le sérum soit purifié, il est préférable notamment chez les personnes ayant déjà reçu du sérum thérapeutique d'administrer le sérum en deux temps, faire une première injection sous-cutanée de 0.10 ml à 0.15 ml; si aucune réaction allergique n'est observée, injecter alors la totalité du sérum par voie intramusculaire. En cas de réaction allergique, instaurer une thérapeutique antiallergique d'urgence avant d'injecter la dose totale du sérum.

* : L'unité toxique a été arbitrairement définie comme la centième partie de la qualité de venin sec *A. Australis Hector* qui tue 50% des souris d'expérience pesant de 18 à 22 g et inoculées par voie intrapéritonéale. (Archives de l'Institut Pasteur d'Algérie, 1964, t. 42 P. 208)

Liste I
Date de révision de la notice : juillet 2012 (03 04 02 17)

Institut Pasteur d'Algérie
Route du Petit Staouéli - Dely-Brahim - Alger

Scanned by TapScanner

Annexe 4 : International Sensitivity Index (ISI).

BIOLABO Réactifs/Reagents/Reactivos/Reagentes

LOT : 091929A1 **ISI = 1,57**

SECTION 1/Sección 1/Secção 1						SECTION 2/Sección 2/Secção 2		
CALIBRATION OF THE BATCH/CALIBRACION DEL LOTE/CALIBRAÇÃO DO LOTE						%	M/T	INR
11,0	11,5	12,0	12,5	13,0	13,5	100,0	1,00	1,0
11,6	12,1	12,6	13,1	13,7	14,2	90,7	1,05	1,1
12,1	12,7	13,2	13,8	14,3	14,9	83,0	1,10	1,2
12,7	13,2	13,8	14,4	15,0	15,5	76,5	1,15	1,2
13,2	13,8	14,4	15,0	15,6	16,2	70,9	1,20	1,3
13,8	14,4	15,0	15,6	16,3	16,9	66,1	1,25	1,4
14,3	15,0	15,6	16,3	16,9	17,6	61,9	1,30	1,5
14,9	15,5	16,2	16,9	17,6	18,2	58,2	1,35	1,6
15,4	16,1	16,8	17,5	18,2	18,9	54,9	1,40	1,7
16,0	16,7	17,4	18,1	18,9	19,6	52,0	1,45	1,8
16,5	17,3	18,0	18,8	19,5	20,3	49,4	1,50	1,9
17,1	17,8	18,6	19,4	20,2	20,9	47,0	1,55	2,0
17,6	18,4	19,2	20,0	20,8	21,6	44,8	1,60	2,1
18,2	19,0	19,8	20,6	21,5	22,3	42,8	1,65	2,2
18,7	19,6	20,4	21,3	22,1	23,0	41,0	1,70	2,3
19,3	20,1	21,0	21,9	22,6	23,6	39,4	1,75	2,4
19,8	20,7	21,6	22,5	23,4	24,3	37,9	1,80	2,5
20,4	21,3	22,2	23,1	24,1	25,0	36,4	1,85	2,6
20,9	21,9	22,8	23,8	24,7	25,7	35,1	1,90	2,7
21,5	22,4	23,4	24,4	25,4	26,3	33,9	1,95	2,9
22,0	23,0	24,0	25,0	26,0	27,0	32,8	2,00	3,0
22,6	23,6	24,6	25,6	26,7	27,7	31,7	2,05	3,1
23,1	24,2	25,2	26,3	27,3	28,4	30,7	2,10	3,2
23,7	24,7	25,8	26,9	28,0	29,0	29,8	2,15	3,3
24,2	25,3	26,4	27,5	28,6	29,7	28,9	2,20	3,5
24,8	25,9	27,0	28,1	29,3	30,4	28,1	2,25	3,6
25,3	26,5	27,6	28,8	29,9	31,1	27,3	2,30	3,7
25,9	27,0	28,2	29,4	30,6	31,7	26,6	2,35	3,8
26,4	27,6	28,8	30,0	31,2	32,4	25,8	2,40	4,0
27,0	28,2	29,4	30,6	31,9	33,1	25,2	2,45	4,1
27,5	28,8	30,0	31,3	32,5	33,8	24,6	2,50	4,2
28,1	29,3	30,8	31,9	33,2	34,4	23,9	2,55	4,4
28,6	29,9	31,2	32,5	33,8	35,1	23,3	2,60	4,5
29,2	30,5	31,8	33,1	34,5	35,8	22,8	2,65	4,6
29,7	31,1	32,4	33,8	35,1	36,5	22,3	2,70	4,8
30,3	31,6	33,0	34,4	35,8	37,1	21,8	2,75	4,9
30,8	32,2	33,6	35,0	36,4	37,8	21,3	2,80	5,0
31,4	32,8	34,2	35,6	37,1	38,5	20,9	2,85	5,2
31,9	33,4	34,8	36,3	37,7	39,2	20,4	2,90	5,3
32,5	33,9	35,4	36,9	38,4	39,8	20,0	2,95	5,5
33,0	34,5	36,0	37,5	39,0	40,5	19,6	3,00	5,6
34,1	35,7	37,2	38,8	40,3	41,9	18,8	3,10	5,9
35,2	36,8	38,4	40,0	41,6	43,2	18,1	3,20	6,2
36,3	38,0	39,6	41,3	42,9	44,6	17,5	3,30	6,5
37,4	39,1	40,8	42,5	44,2	45,9	16,9	3,40	6,8
38,5	40,3	42,0	43,8	45,5	47,3	16,3	3,50	7,2

ISI = International Sensitivity Index
 INR = International Normalized Ratio
 Tiempo del Ensayo/ Tiempo Normal
 * Valeur moyenne des résultats obtenus sur un pool de plasmas normaux locaux.
 Mean value of pooled normal samples, measured in the laboratory.
 Valor medio de los resultados obtenidos sobre un pool de plasmas normales locales.
 Valor médio dos resultados de uma pool de plasmas normais, obtidos no laboratório.
 (11,0, 11,5, 12,0, 12,5, 13,0, 13,5)
 * Résultats des patients : dans la colonne choisie, le TP et l'INR sont indiqués en face du temps du patient.
 Results of assayed samples : referring to the corresponding column, TP and INR are facing the coagulation time of patient.
 Resultados de los pacientes : en la columna elegida, el TP y el INR se indican en frente del tiempo del paciente.
 Resultados dos pacientes : na coluna correspondente, o TP e INR são indicados em função do tempo do paciente.

Version 1

Annexe 5 : Présentation de l'idée de l'étude hématologique des venins scorpioniques au ministre de la santé.



Annexe 6 : Une photo souvenir lors de la visite du Ministre de la santé du Laboratoire d'Immunologie du faculté de Médecine.



Annexe 7 : Participation à l'exposition scientifique du 1er novembre.



Annexe 8 : Visite d'un piqué scorpionique dans la réanimation de Mohamed Boudief Ouargla.



Annexe 9. Présentation de l'étude au Ministre de l'Enseignement supérieur et au Wali de Ouargla lors de sa visite au laboratoire de recherche Scientifique de UKM.



Algerian Journal Of Health Sciences

Numéro Spécial

Envenimation Scorpionique

Préambule

LARABA-DJEBBARI FATIMA

Articles Originaux

Aperçu sur les scorpions de l'Algérie

SADINE SALAH EDDINE, DJILANI SALMA, KERBOUA KHEIR EDDINE

Propriétés anti-oxydante et anti-inflammatoire de l'huile essentielle de *Salvia officinalis* sur les effets immunopathologiques induits par l'envenimation scorpionique

LADJEL-MENDIL AMINA, LARABA-DJEBBARI FATIMA

Bienfaits du thé vert (*Camellia sinensis*) dans la pathogénie de l'envenimation scorpionique

MEGDAD-LAMRAOUI AMAL, ADI-BESSALEM SONIA, LARABA-DJEBBARI FATIMA

Le Venin d'*Androctonus australis hector* Induit une Réponse de Type Immuno-Allergique : Comparaison avec un Modèle Expérimental d'Allergie

YOUSFI-CHAÏR IMÈNE, LARABA-DJEBBARI FATIMA, HAMMOUDI-TRIKI DJELILA

Effet neuroprotecteur de la coenzyme Q10 sur les troubles neurologiques induits chez un modèle expérimental d'épilepsie

AHRAS-SIFI NESRINE AND LARABA-DJEBBARI FATIMA

Caractérisation de l'activité cytotoxique des composants du venin de scorpion sur une lignée cellulaire cancéreuse

BÉCHOHRA LOUISA, LARABA-DJEBBARI FATIMA AND HAMMOUDI-TRIKI DJELILA

Synthèse par chimie verte de nanoparticules d'argent et leur utilisation comme système de délivrance d'antigènes

NAIT MOHAMED FAEZ AMOKRANE, NOURI ABDELMOUNAIM, LARABA-DJEBBARI FATIMA

Commentaires sur l'utilisation de l'immunothérapie antiscorpionique en Algérie

KERBOUA KHEIR EDDINE, SOUALHI ISLEM, DJILANI SALMA, DELMA EL KILANI, SADINE SALAH EDDINE, ATHMAN MOHAMMED AMINE, GHEZAL MOHAMMED, BECHOUNI TAMADHOR, GUEDDA HICHAM, ECHIKH MOHAMMED, ABIDI LAKHDAR, DJENNOUHAT KAMAL

Revue Générale

Immunotherapies and nano-vectorization: new trends on scorpion envenomation treatments

NAIT MOHAMED FAEZ AMOKRANE, NOURI ABDELMOUNAIM, LARABA-DJEBBARI FATIMA

Mises au Point

Notions sur l'Immuno-allergologie de l'envenimation scorpionique

KERBOUA KHEIR EDDINE, DELMA KILANI, SOUALHI ISLEM, DJILANI SALMA

Prise en charge de l'envenimation scorpionique : Expérience de 30 ans à l'hôpital de Ouargla

DELMA KILANI, DOUACHE MÉRIEM, SOUALHI MED ISLEM, KERBOUA KHEIR EDDINE

Sérothérapie antiscorpionique : efficacité clinique, aspects pré cliniques, et perspectives d'une nanothérapie future

DJILANI SALMA, SADINE SALAH EDDINE, KERBOUA KHEIR EDDINE

Est ce qu'il y'a une place pour l'assistance cardiopulmonaire (ECMO) dans la prise en charge des envenimations scorpioniques graves ?

SOUALHI MOHAMED ISLEM, DELMA KILANI, KERBOUA KHEIREDDINE, ZBOUCHI MALIK, ACHOUR TOUFIK IAICHE

Lettre à l'Editeur

Notions sur l'Immuno-allergologie de l'immunothérapie antiscorpionique pour les médecins Sahariens

DJENNOUHAT KAMEL, KERBOUA KHEIR EDDINE, TAGUEMOUNT SIHEM

Recommandations Aux Auteurs



Article Original

Commentaires sur l'Utilisation de l'Immunothérapie Antiscorpionique en Algérie

Commentary on Scorpion Antivenom Immunotherapy in Algeria

Kerboua Kheir Eddine^{1*}, Soualhi Islem², Djilani Salma³, Delma El kilani², Sadine Salah Eddine⁴, Athman Mohammed Amine², Ghezal Mohammed², Bechouni Tamadhor¹, Guedda Hicham⁵, Echikh Mohammed⁶, Abidi Lakhdar⁷, Djennouhat Kamal⁸

¹Laboratoire de Médecine Saharienne, Faculté de Médecine, Université Kasdi Merbah-Ouargla, Algérie

²Service de Réanimation, Etablissement Public Hospitalier Mohammed Boudiaf, Ouargla, Algérie

³Département de Soutien, Direction de Production, Institut Pasteur d'Algérie, Alger, Algérie

⁴Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la terre, Université de Ghardaïa, Ghardaïa, Algérie.

⁵Unité de Cardiologie, Service de Médecine Interne, Etablissement Public Hospitalier Mohammed Boudiaf, Ouargla, Algérie

⁶Laboratoire des Urgences Médico-chirurgicales, Etablissement Public Hospitalier Mohammed Boudiaf, Ouargla, Algérie

⁷Service des Urgences Médico-chirurgicales, Etablissement Public Hospitalier Mohammed Boudiaf, Ouargla, Algérie

⁸Laboratoire d'Immunologie, Faculté de Médecine, Université Benyoucef Benkhedda, Alger, Algérie

RESUME

Suite au décès de l'enfant-chercheur *Aicha Aouisset* par envenimation scorpionique (ES/CIM-10 T63.2) à Ouargla et les perturbations sociétales que cet événement a pu engendrées dans cette zone énergétique et stratégique, la Direction Générale de la Recherche Scientifique et du Développement Technologique (DGRSDT) a ordonné une investigation scientifique sur le phénomène de scorpionisme en Algérie. Nous avons mené une étude opérationnelle par séjour au Sahara dans le chef-lieu d'Ouarla durant la période Avril 2019-Octobre 2020. L'Analyse Comparative a été utilisée pour déceler les points critiques de notre stratégie de lutte antiscorpionique comparée aux pays ayant réduit drastiquement la mortalité par ES. Nous avons réalisé des analyses techniques de la documentation adoptée ainsi que des analyses biologiques des échantillons sanguins des piqués scorpioniques (PS) et de l'Immunothérapie antiscorpionique utilisée (Ipascorp®). L'étude clinico-biologique des 600 PS recrutés au niveau de l'EP -Ouarla a montré que la prévalence du syndrome d'envenimation sévère n'était présente que chez 3,5% de P. La principale étiologie associée à l'échec de l'E était l'atteinte cardiaque 80% suivie de l'œdème aigu du pulmonaire légal 20%. Aucune réaction allergique immédiate à l'Ipascorp® n'a été constatée et seulement 0,5% d'hypertension retardée a été noté. Ce travail a pu concevoir de l'outil de type « Matrice d'Aide à la Décision » nécessaire au montage des stratégies de prévention primaire et secondaire et « la Table de Scorpions » indispensable au calcul de la posologie de l'Ipascorp®. L'introduction de « la dose de neutralisation effective » de l'Immunothérapie dans la conduite thérapeutique l'interférence thérapeutique guidée par le deuxièmement « glycémie et taux de lymphocytes » a pu redresser le taux de survie de 66,66% à 80% dans l'E -stade 3. Ces données non seulement sont essentielles aux décideurs et aux thérapeutes mais aussi à la recherche pharmacologique et expérimentale.

MOTS CLES: Envenimation scorpionique, Immunothérapie passive, Ipascorp®, DL₅₀, Algérie

ABSTRACT:

Following the death of the researcher Aicha Aouisset by scorpion envenomation (SE/CIM-10 T63.2) in Ouargla and the societal disturbances that this event caused in this strategic area, the Directorate General of Scientific Research and Technological Development (DGRSDT) ordered a scientific investigation into the phenomenon of scorpionism in Algeria. We conducted an operational study in Ouargla during the period April 2019-October 2020. The Comparative Corrective Analysis was used to detect the critical points in our national strategy of antiscorpionic control compared to the countries having reduced drastically mortality from SE. We performed technical analyzes of the official documentation as well as biological analyzes of the blood samples from stung patients (SP) and the antiscorpionic immunotherapy Ipascorp[®]. The study of the 600 SP admitted at the EPH-Ouargla showed that the frequency of the systemic envenomation syndrome was only present in 3.5% of SP. The main etiology associated with the severity of the SE was cardiac injury (80%) followed by acute pulmonary edema (20%). No immediate allergic reaction to Ipascorp[®] has been reported and only 0.5% delayed hypersensitivity has been noted. This work was able to design some tools such as "Decision Support Matrix" which is important to conceive the primary and secondary prevention strategies and "the Scorpion Table" that is essential for calculating the dosage of Ipascorp[®]. The introduction of the "effective neutralization dose" of Immunotherapy in the SE management as well as the therapeutic intervention guided by the two biomarkers "blood glycemia and lymphocyte levels" have helped to improve the survival rate from 66.66% to 80% within SE-stage 3 patients. These data are not only essential for decision-makers and Saharan doctors but also for pharmacological and experimental research.

KEYWORDS: Scorpion envenomation, Passive Immunotherapy, Ipascorp[®], LD₅₀, Algeria,

* Auteur Correspondant. Tel.: +213 659 806 740; fax: +0-000-000-00.
Adresse E-mail: kheireddinekerboua@yahoo.fr

Date de soumission : 16/07/2020
Date de révision : 22/07/2020
Date d'acceptation : 31/08/2020

1. Introduction

L'obtention du premier Prix Nobel de médecine pour la France par Alphonse Laveran en Algérie a poussé le gouvernement colonial d'Algérie de l'époque à la recherche en médecine au plus près du malade avec la création dans la même année du premier laboratoire de recherche en médecine à Beni-Ounif de Fégui, au Sahara, dirigé par Dr. Henry Foley depuis 1907 [1]. Le deuxième Laboratoire de recherche en médecine saharienne fut créé à Biskra en 1922 et inauguré en avril 1928 par le membre de l'Académie de science, le Professeur F. Meunier [1]. Cet investissement scientifique fédérant les efforts des services de Santé Militaire et les compétences de l'Institut Pasteur d'Algérie (IPA) a été couronné par plus de 30 innovations en médecine humaine et animale. Pour ne citer que celles de grandes ampleurs internationales, l'identification du pou dans la transmission du typhus par le médecin Henry Foley et l'invention de l'Immunothérapie (IT) antiscorpionique par Etienne Sergent au début des années 1930s, inspiré par les travaux mexicains de Vergara Lope, De La Pena et Venzor entre 1905 et 1938 [2]. Le lancement de l'équipe pasteurienne

des frères Sergents (Etienne et Edmon) ont été décisives pour le développement des antivenins scorpioniques. Elles remontent à la période précédant la seconde guerre mondiale, avant que ne soit connue la structure des immunoglobulines (1959), bien antérieure aux premières études cliniques sur les anti-venin (année 60), l'isolement de toxine létales de scorpion et à la description de leur mode d'action (année 70 et 80), l'identification de mécanisme de l'intolérance (année 60-80), la pharmacocinétique des toxines de scorpion (années 90) et à celle des antivenins (années 90 et 2000).

Par la suite, l'IPA a introduit de modification dans les années 50s sur cette IT antiscorpionique grâce au Dr Lucien Balozet, suivi par le renforcement des procédés d'immunisation et l'introduction de la technique de dialyse par Irunberry et Pilo-Moron dans l'année 60 et 70, l'introduction de la technique de pepsinisation et de purification par Dr. Koubi dans les années 80s. La période de 1995 a connu un changement de procédure de fabrication qui a abouti au développement de l'actuelle génération d'anti-venin. Entre autre, l'hyperimmunisation de

chevaux avec du venin pur (sans détoxification et avec un minimum d'adjuvant), la dilution enzymatique des IgG pour obtenir de $F(a')_2$ et la purification poussée des fragments anticorps. En 2010 l'immunologiste Aadi M.C. a mis au point un nouveau procédé de production de cette IT en introduisant l'appareil de cathèse. Actuellement, chaque lot d'anticorps est préparé l'IPA est validé pour un pouvoir de neutralisation minimal de 15 DL_{50} du venin de *Androctonus australis* par millilitre [3,4].

Depuis 2002, la mortalité par scorpionisme en Algérie est passée de 100 à 50 décès sur 50 000 piqûres annuellement et reste maintenue à ce taux malgré le développement déployé par l'Etat pour combattre ce fléau. L'indicateur de létalité utilisé en Algérie « Le Taux de létalité (TL) » ne traduit pas fidèlement les résultats des stratégies nationales de la prise en charge des envenimés graves car il utilise comme dénominateur tous les piqûrés scorpioniques mal réagis plus de 95% d'entre eux ne représentent que des stades 1 et non pas des situations cliniques d'urgence envenimés scorpioniques (ES). Globalement, ce TL est de 0,1 en Algérie, mais recalculé sur l'envenimement des envenimés graves seulement, pour mesurer l'efficacité du protocole thérapeutique appliqué, il s'élève aux alentours de 30% malgré l'utilisation de l'IT antiscorpionique passive dont l'efficacité dépassait les 90% durant les 12 années de l'expérience algérienne d'Etienne Sergent [1, 2].

De ce fait, une solution scientifique à l'imposant enjeu d'urgence contre le scorpionisme en Algérie sur deux fronts : (i) Réduire le taux de mortalité des patients avant la possibilité d'être admis aux hôpitaux de deuxième ligne dotés de services de soins intensifs et de réanimation tout en réduisant l'incidence de l'insuffisance cardiaque chez les survivants (ii) Réduire le taux de mortalités des patients dans le grand désert qui ne peuvent pas bénéficier d'une évacuation temporelle aux hôpitaux de deuxième ligne et dont la survie dépendra du développement d'une alternative thérapeutique qui peut être administrée aux victimes dans le grand désert sans la limitation de la chaîne de froid.

Ce travail s'intéresse tout d'abord au premier front et s'applique aux patients de stade 2 et 3 et surtout ceux traités dans les hôpitaux de 2^{ème} ligne. Il vise à identifier les manquements qui contribueraient à cette persistance de mortalité chez les envenimés graves

hospitalisés et de proposer et évaluer des actions correctives soutenues scientifiquement.

2. Matériels and Méthodes

1. Patients et Matériels

La population étudiée dans le 4^{ème} mois de l'année 2019 était représentée par tous les piqûrés scorpioniques admis au niveau des urgences médico-chirurgicales (UMC) de l'Établissement Public Hospitalier (EPH) Mohammed Boudiaf-Ouargla du 16 juin au 23 octobre. Par contre, la population étudiée durant le 3^{ème} mois de l'année 2020 était surtout composée des envenimés scorpioniques sévères de stade 2 et 3 recrutés du 14 Mai au 14 Juillet.

L'IT étudiée est celle administrée l'IPA (Ipa corp®) qui est le seul antivenin disponible en Algérie. Elle est fournie par l'IPA ou forme monovalente (issue d'une immunisation de chevaux avec du venin de *Androctonus australis* seulement) à un titre de neutralisation de 15 DE_{50} par ml, sous une présentation liquide avec un volume de 05 ml, soit un pouvoir neutralisant affiché de 75 DE_{50} contre le venin de *A. australis*.

Les scorpions étaient collectés des différentes régions d'Ouarla et acheminés au Laboratoire de Médecine Saharienne (LMS) de la Faculté de Médecine à l'Université Kasdi Merah Ouarla pour l'élevage et l'extraction du venin et hémolymphe.

Les prélèvements sanguins de tous les piqûrés scorpioniques étudiés ont été conservés dans la biobanque à $-40^{\circ}C$ du laboratoire LMS pour des études ultérieures de la veninémie, biodisponibilité médicamenteuse et analyse des indicateurs du syndrome de la réponse inflammatoire systémique (SIRS).

Les réactifs chimiques et biologiques nécessaires à la réalisation de cette étude étaient obtenus auprès du laboratoire LMS.

2. Méthodes

Notre travail a été élaboré selon une approche opérationnelle par séjour au Sahara dans le chef-lieu de Ouargla programmée pour la période Avril 2019 jusqu'au Octobre 2020. Ce travail de terrain a été réalisé en Trois phases :

Phase 1 : nous avons procédé à l'Analyse Corrective Comparée (ACC), axée sur les points suivants :

a. Analyse opérationnelle, médicale et technique de la prise en charge des 600 victimes de PS recrutés durant la période allant du 17-06-2019 au 23-10-2019 au niveau des UMC et services de soins intensifs de l'EP Mohammed Boudia de Ouargla, en vue de comprendre le phénomène de scorpionisme en Algérie et détecter les facteurs impliqués dans la persistance de la mortalité par scorpionisme dans le but d'être exploités pour améliorer la performance de la stratégie nationale de lutte anti-scorpionique.

b. Revue scientifique des expériences des pays qui ont réduit considérablement le taux de mortalité par scorpionisme et tirer les solutions les plus adaptées au contexte algérien.

c. Proposition d'action corrective justifiée par les pratiques médicales et soutenues par les recherches scientifiques et les expériences pratiques des autres pays touchés par ce fléau.

Phase 2 : Etudier les caractéristiques des envenimés scorpioniques chez les piqués scorpioniques pris en charge au niveau de l'EPH-Ouargla durant les 4 mois de l'année 2019. Etant donné que le syndrome d'envenimation scorpionique (ES) est défini par la manifestation des symptômes provoqués par l'activation du système nerveux autonome parasympathique et/ou sympathique, les patients exprimant uniquement des signes locaux de douleurs, paresthésie, engourdissement ou brûlures ne sont pas considérés comme des envenimés dans cette étude car leurs scorpions piqueurs ne leur injectaient que le pré-venin riche en sérotonine et sels potassiques.

Cette phase était axée sur les points suivants :

- a. Calcul de la fréquence de la vraie ES chez les PS.
- b. Dresser le tableau clinique des envenimés graves.
- c. Calcul du taux de mortalité réel dans la catégorie des envenimés graves, un paramètre qui constitue une nécessité absolue pour les chercheurs et les décideurs.
- d. Déterminer la cause principale responsable de la mortalité élevée afin d'orienter le protocole thérapeutique et guider la recherche fondamentale dans le développement des modèles animaux et de développement pharmacologique.
- e. Mettre au point des biomarqueurs prédictifs de l'ES sévère ou même de mortalité.
- f. Recenser les réactions allergiques immédiates et tardives à l'IA antiscorpionique chez les 600 patients

ayant reçu au moins une dose par voie intramusculaire (*i.m.*) grâce à un système de veille mi en place au niveau de UMC avec l'aide de étudiants en médecine de la Faculté de Médecine de Ouargla et les médecins urgentistes affectés à la salle de triage.

g. Extraction du venin des différentes espèces mortelles et étude de la réaction croisée (pouvoir de paracécitité) de l'IA de l'IPA (Ipa corp®).

Phase 3 : Conception et évaluation des solutions scientifiques à intégrer dans le protocole thérapeutique chez les ES recrutés durant la période du 14-04-2020 au 14-07-2020.

Le logiciel SPSS (IBM version 17) a été utilisé dans les analyses statistiques. La comparaison de moyenne a été réalisée pour les valeurs continues, le *Khi-Deux* pour les valeurs discontinues et les courbes ROC pour la détermination des seuils des biomarqueurs. La valeur $p < 0,05$ a été retenue comme valeur seuil pour juger la significativité de nos conclusions scientifiques.

3. Résultats et Discussion

Etape 1 : Analyse opérationnelle

Cette première étape visait à étudier les points problématiques majeurs dans la stratégie nationale de lutte antiscorpionique. Le fléau du scorpionisme sévit en Algérie depuis toujours, dans les rapports des missions Flatters au Sahara Algérien, on peut lire que le chef de tribu d'El-Hjirats à Ouargla demandait aux officiers de cette mission des médicaments pour sauver leurs populations des PS [3]. L'Algérie connaît annuellement entre 45 000 et 50 000 cas de PS avec une mortalité au alentour de 50 cas [4].

Ce problème de santé publique qui concerne surtout le sud des Hauts Plateaux et le Sahara constitue une priorité nationale pour le gouvernement algérien. Malgré que la première cause de scorpionisme dans les zones les plus touchées soit la construction urbaine sur les gîtes de scorpions et les plans d'extension urbaine mal étudiés qui ne laissent pas le scorpion s'élever en *extra muros*; d'autres facteurs favoriseraient ce fléau comme le déséquilibre écologique de la biodiversité animale contre la famille des Scorpionida dont les prédateurs sont les espèces utiles à l'agriculture. Malheureusement, cette faune diurne et nocturne a été détruite dans les zones les plus concernées. En somme, le scorpionisme résulte de la superposition

spatio-temporelle de multiples facteurs relevant non seulement de l'animal lui-même (le scorpion) mais aussi de l'homme. Ceci crée le risque de scorpionisme qui ne peut pas se traduire en accident seul ou d'autre élément rajoutent cette équation scorpionique si complexe. De même, l'accident scorpionique ne se transforme en maladie scorpionique qu'après la réunion d'autre anomalie et manquements relatifs à différents domaines allant de la psychosociologie de population jusqu'aux approches de la prise en charge des PS, passant par les plans de prévention primaire et secondaire. La figure 1 explique l'inter-connectivité des différents éléments et leurs sciences et théories explicatives pour puiser des solutions soutenues scientifiquement.

A l'issue de notre mission d'analyse au niveau de l'hôpital principal de Ouarla, nous nous sommes rendu compte que le phénomène de la persistance de mortalité est multifactoriel impliquant de nombreux organismes étatiques faisant intervenir différents acteurs à de multiples échelles. Ceci nous a permis de dresser la liste des principaux acteurs impliqués dans les actions hiérarchisées contre le scorpionisme en Algérie. La figure 2 montre ces différents intervenants qui pourraient être affectés de manquements ou de dysfonctionnements sur les trois niveaux : tactique, opérationnel et stratégique. Nous avons constaté que l'immunothérapie antiscorpionique pourrait être affectée sur ces trois niveaux.

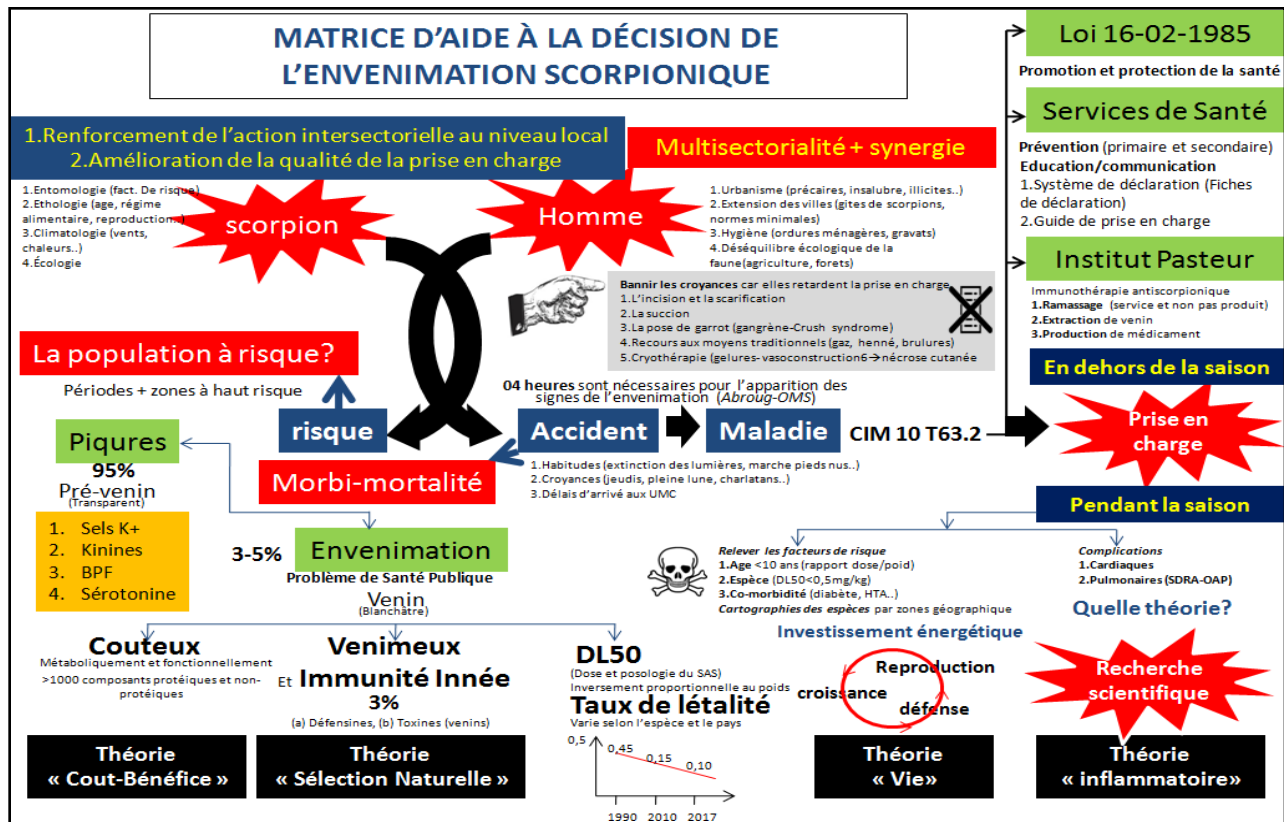


Figure 1 : Matrice d'aide à la décision dans l'élaboration de stratégies nationales de lutte antiscorpionique montrant les différents éléments intriqués dans la recrudescence du scorpionisme en Algérie.

Cette figure explique comment le risque scorpionique est créé suite à l'interaction de l'homme et du scorpion et quand est ce risque se transforme en accident tout en montrant les acteurs à l'origine de la transformation de l'accident en maladie rare (CIM 10 T63.2). La diversité de l'acteur expliquant l'ampleur du scorpionisme en Algérie et concernant autant le scorpion que l'humain a de leurs interactions complexes. L'habitat et l'urbanisme défaillant autant que la disparition des prédateurs de scorpions sont des aspects importants, mais la colonisation des sites par les scorpions – sujet très bien étudié au Brésil – a une part de responsabilité considérable : les scorpions se nourrissent de caecum et l'on conçoit l'impact que cela peut avoir dans le zone périurbaine et le cité mal ée. Également, les mesures de la prévention primaire et secondaire et les tâches des différents acteurs nationaux dans la stratégie nationale de lutte antiscorpionique ainsi que les conseils et le traitement ont résumé dans la figure. De même, la différente théorie expliquant pourquoi la maladie d'envenimation systémique se manifeste uniquement chez un petit pourcentage des blessés scorpioniques et les indicateurs principaux à prendre en considération dans la prise en charge.

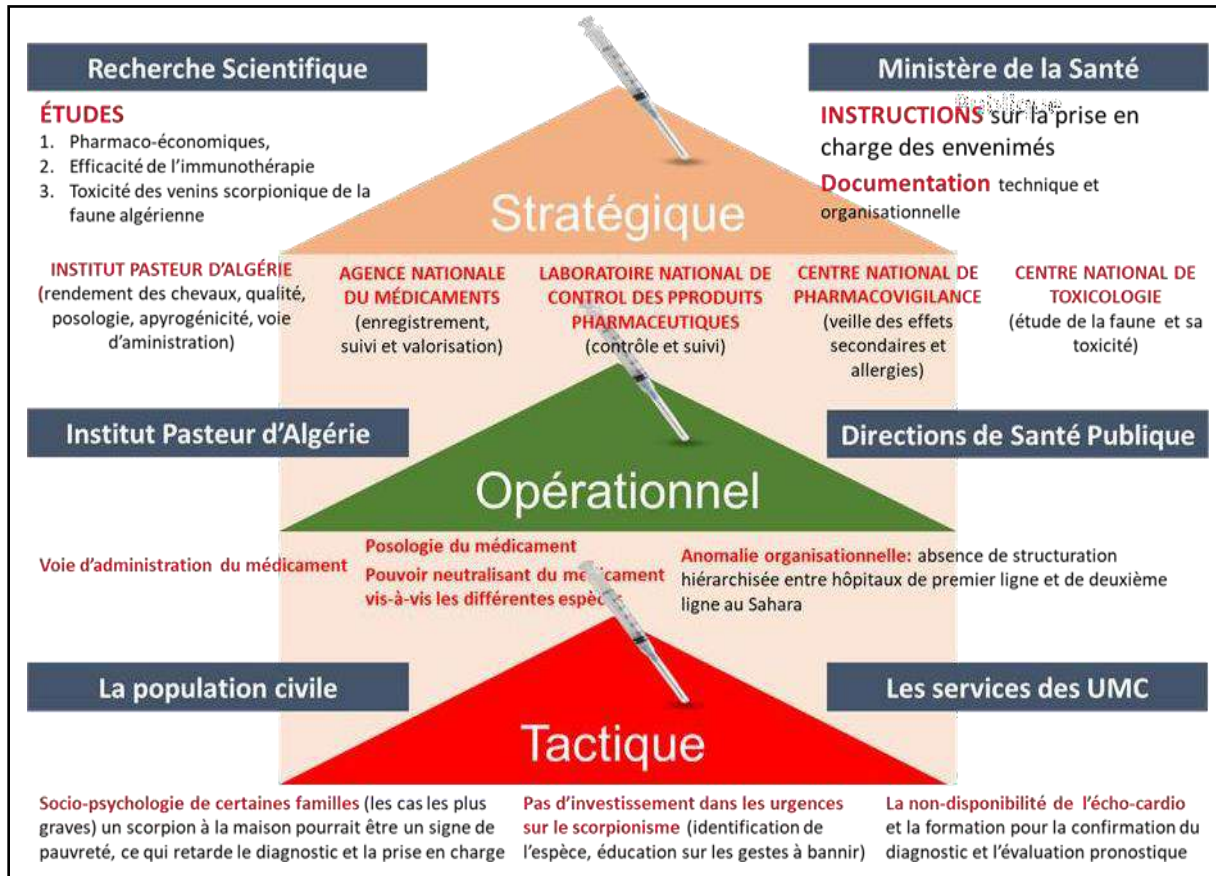


Figure 2 : Différents acteurs de la lutte antiscorpionique en Algérie.

Cette figure montre les différents acteurs impliqués dans la réussite de la stratégie nationale de lutte antiscorpionique où tout manquement aboutira à une défaillance fatale depuis le niveau tactique en contact avec les blessés scorpioniques et leurs thérapeutes, passant par le niveau opérationnel qui doit garantir la disponibilité de traitement étiologique répondant toute l'exigence de la voie d'administration et du pouvoir neutralisant et paraspécifique ainsi que la répartition des tâches médicales entre les établissements de santé de première ligne et de deuxième ligne, jusqu'au niveau stratégique qui est assuré par les institutions hospitalo-universitaires.

En outre, notre analyse sur l'efficacité de l'utilisation de l'IT en Algérie est déroulée en deux analyses documentaires, une analyse de laboratoire et une analyse organisationnelle de santé publique :

1. Analyse de la qualité de l'immunothérapie antiscorpionique préparée à l'IPA

La règle en vigueur dans l'Europe est de recommander d'utiliser un antivenin polyvalent. Cependant, le protocole d'immunisation des animaux producteurs doit être rigoureux car le venin de scorpion est faiblement immunogène. Actuellement, les protocoles recommandés utilisent du venin pur à faible dose, injecté simultanément en une dizaine de points de l'animal immunisé. Le rappel est fréquent (une fois par mois en moyenne) pendant une longue période (15-18 mois) afin d'obtenir un titre de neutralisation suffisant. Ce dernier est

supérieur à 30 DE₅₀ par ml et atteint souvent 50 DE₅₀ par ml [5].

Pour les antivenins monovalents, la qualité de ce type d'IT passive se mesure par son pouvoir neutralisant effectif et son pouvoir paraspécifique. Pour l'IT de l'IPA, la plupart des études réalisées dans des laboratoires militaires américains et français et quelques laboratoires universitaires français ont démontré sa qualité par quatre différentes méthodes (**Tableau 1**) [6-10]. Brièvement, ces études démontrent que 1 ml de l'IT monovalente préparée à l'IPA par l'immunisation de chevaux de race arabe par le venin rûte de l'*Androctonus australis* possède un pouvoir neutralisant >9DL₅₀ du venin d'*Androctonus australis* [7], 9DL₅₀ du venin du *Leiurus quinquestriatus* [10] et seulement 6 à 8 DL₅₀ du venin du *Buthus occitanus* [7]. En utilisant une autre méthode, 1 ml de l'IT monovalente de l'IPA possède un pouvoir neutralisant de 1-1,2 mg du venin

d'*A. australis*, mais seulement 0,4mg de celui du *Buthacus arenicola* et du *Buthus occitanus* [8]. Par ailleurs, 200µL de l'IT neutralise 100µg de celui de l'*A. australis* et 50µg du *B.occitanus* [9]. Le médecin français M. Goyffon a montré en 1984, que 01ml de l'IT algérienne neutralise 0,09 (0,07-0,11) mg de venin de *Leiurus quinquestriatus*. 0,17 (0,14-0,19) mg de venin d'*A. australis* et 0,11 (0,09-0,13) mg de venin de *B. occitanus* [10].

Ces données nous ont permis de recalculer approxi-

mativement le dose de l'IT injecter selon l'espèce de scorpion et de concevoir la table de calcul des doses nécessaires dans les établissements de santé des zones à risque (**Figure 3**). A titre d'exemple ; sachant que 1 ml de l'IT monovalente préparée l'IPA par le venin de l'*Androctonus australis* neutralise >9 DL₅₀ du venin de l'*Androctonus australis*, alors il ne neutralise que 6 DL₅₀ de celui du *Buthus occitanus*. 1 ml de ce médicament est moins efficace de 35% contre cette deuxième espèce.

Tableau 1 : Etudes de la potence de l'immunothérapie de l'IPA

Auteur (s)	Sérum antiscorpionique algérien	Efficacité selon la notice IPA	Efficacité prouvée
PRÉCIPITINES William G. Glenn & W. Whittemore et Lieut.-Col. H. L. Kreegan 1962 [6] W. Whittemore et Lieut.-Col. H. L. Kreegan 1961 [7] (l'estimation de pouvoir neutralisant)	Antivenin: commercialisé par IPA Venin: <i>A. australis</i>		Nombre de système de précipitines : Antivenin algérien précipite 4 lignes de A.a contre un avec le sudafricain et le brésilien
Lucien Balozet 1971[8] (La méthode de IPSEN)	Antivenin: Ampoule 10 mL Venin: <i>A. australis</i> & <i>Buthus occitanus</i>	1mL neutralise 1mg du venin de l' <i>A. australis</i>	1) PD50 (médiante protective dose): 1 ml neutralise >9 DL₅₀ (A.a), 6<8 DL₅₀ (B.o) (si on multiplie xDL50 de l'A.a → 1 mL neutralise 0,4mg) 2) l'anti venin turque (A. crassicauda): >17DL₅₀ (>> antivenin algérien vis-à-vis A.a) malgré que <i>Androctonus Crassicauda</i> est moins enimeuse que l' <i>Androctonus auralis</i> La méthode de IPSEN : pouvoir neutralisant contre le venin d' <i>A. australis</i> = 1-1,2mg/ml , mais contre le <i>Buthacus arenicola</i> et <i>Buthus occitanus</i> seulement 0,4mg/ml et aucune protection contre le Tityus.
P&H Rochet et J. Van Rietschoten 1980 [9] (meilleure méthode dans l'estimation de pouvoir neutralisant)	Antivenin: Batch N°4220 (moins concentré en protéines que le tunisien et le marocain) Venin: <i>A. australis</i> (Chellala ou Mechria), <i>Buthus occitanus</i> (Mecheria)	1mL neutralise au moins 25DL₅₀ (contre 10DL ₅₀ pour le SAS tunisien et 40-50 pour le SAS marocain)	La Courbe De Neutralisation de venin de l'A.a et B.o est la plus faible pour le sérum algérien suivi par le tunisien. Le marocain est le meilleur malgré produit par la partie toxique de l'espèce marroccaine (α (mg venin/ml antivenin) Algérie=0,54, tunisie=1,04, marroc=1,74 200µL SAS neutralise 100µg de A.a et 50µg de B.o (si on multiplie x5 → 1mL neutralise 0,5mg)
M. Goyffon 1984 [10] Méthode de Litchfield & Wilcoxon (1949)	Ampoule 10mL , lot N°4369 VENIN/ DL ₅₀ <i>L. quinquestriatus</i> =0,48mg/kg <i>A. australis</i> =0,55mg/kg, <i>B. occitanus</i> 0,9mg/kg	1mL neutralise 25DL₅₀ (selon Koubi, in litt.) contre le tunisien 1mL neutralise 10DL ₅₀	Le SAS turque est plus efficace contre A. a d'Alérie car produit par des telson d'une autre espèce d' <i>Androctonus</i> (<i>cassicauda</i>) (protection paraspécifique est supérieure que l'anti venin homologue) Le SAS tunisien est meilleur contre le venin du L quinquestratus car produit par le mélange de A. a. et B.o. le SAS algérien et turque sont comparables contre le venin de le B.o SAS algérien plus de 0,3 mL pour neutraliser 3DL₅₀ de L. quinquestratus alors que le tunisien plus potent (moins de 0,3mL) (si on multiplie x3,3 → 1mL neutralise 10DL₅₀)

IPA : In titut Pa teur d'Alérie. A.a : *Androctonus .australis*, B.a : *Buthacus arenicola*, B.o: *Buthus occitanus*, DL₅₀: Dose Létale Médiante, PD₅₀: Dose Protectrice Médiante, SAS : ancienne dénomination de l'Immunothérapie anti corpion ue et eut dire érum anti corpioni ue.

Donc, pour atteindre la dose effective (DE) on doit rajouter au moins 0,35 ml à ce patient. Mais la réaction Anticorps-toxine n'est pas linéaire ce qui impose de doubler les doses. Nous tenons à préciser que l'utilisation de cette table d'identification de espèces permet de s'assurer thérapeutiquement de l'antériorité par l'*Orthochirus innesi* et d'économiser du temps et d'arrêter pour améliorer la prise en charge des vrais ES.

Cette table d'identification et de polylogie apporte les compétences en identification des espèces toxiques pour l'homme par le personnel médicaux et paramédicaux, chose déjà maîtrisée par nos voisins tunisiens depuis les années 80s [10].

De nombreuses études ont montré les avantages et limites des antivenins monovalents et polyvalents. Si le premier présente généralement une capacité

neutralisante plus élevée contre le venin qui a servi à le fabriquer, la paraspécificité est réduite, ce qui explique une faible neutralisation des venins des autres espèces de scorpion. L'identification correcte

du scorpion est une étape cruciale et la victime ou ses parents doivent apporter de l'aide de reconnaissance dans la table de scorpion ou bien en apportant l'individu scorpion aux UMC.

TABLE DE SCORPIONS & DE CALCULE DE LA POSOLOGIE							
Genre	<i>Androctonus</i>			<i>Buthus</i>		<i>Buthacus</i>	
Espèce	<i>australis</i>	<i>ameurexi</i>	<i>aneas</i>	<i>tunetanus</i>	<i>arenicola</i>	<i>innesi</i>	<i>punicus</i>
Localisation*	endémique en Algérie	Sahara et Hauts plateaux	Sahara Sud-est	Littoral Hauts plateaux Sahara	Sahara-zones non urbaines	endémique Oasis	Littorale et Hauts plateaux + Sahara
DL ₅₀ (mg/kg)	0,32	0,5	1,21	0,9	3,25	9,37	
Dose affichée de l'Ipascorp® (IM, 15 DL ₅₀ /mL)	4 à 6 ampoules de 75 DL ₅₀ **			6 à 8 ampoules de 75 DL ₅₀ **		Traitement symptomatique	
	Si par voie IM/SC: Viser une dose neutralisante de plus de 300 DL ₅₀ **						
	Si par voie IV: Viser une dose neutralisante de 150 DL ₅₀ **						
* Veuillez SVP nous transmettre l'identification du scorpion, sa zone géographique et le phénotype clinique du patient dans la fiche de renseignement pour accélérer les recherches scientifiques							

Figure 3 : Table de scorpion pour identification des scorpions et réajustement des doses de l'Ipascorp® à injecter.

Les doses mentionnées dans la figure (**) sont des doses affichées. Dans les calculs des ampoules Ipascorp® à injecter, deux phénomènes pharmacologiques sont pris en considération (i) Le phénomène de la perte de la moitié de l'activité par la voie intramusculaire et de deux tiers par la voie sous-cutanée qui était bien étudié par Vasquez et al. 2010 [11], (ii) La méthode de calcul du pouvoir neutralisant Ipascorp® par une incubation préalable de l'antigène avec l'anticorps avant son injection au patient. Cette méthode nous a permis de neutraliser 100% comme l'a déjà montré Kriji et al. 1995 [12]. Prenant ces deux points en considération, le pouvoir réel de neutralisation de l'Ipascorp® est la moitié du pouvoir affiché. Le pouvoir neutralisant effectif est la moitié du pouvoir réel la biodisponibilité par la voie intraveineuse est la moitié de la dose injectée. Donc, pour atteindre un pouvoir neutralisant effectif minimal nous serons obligés de multiplier la dose indiquée sur la notice par 4. Exemple, si on vise une cible thérapeutique de neutralisation effective de 75 DL₅₀ par Ipascorp® en utilisant la voie *i.m.* nous serons obligés d'injecter 4 ampoules d'Ipascorp®. NB : la méthode « Ipsen » est ancienne mais garde son intérêt dans les laboratoires sahariens. Aussi le terme « précipitine » est peu utilisé et représente le complexe anticorps antigène précipité dans un milieu semi-solide. Notons que l'étape de l'identification de scorpion piqueur a un intérêt pharmaco-économique car certains scorpions ne sont pas toxiques pour l'homme et leur victime ne nécessite pas une prise en charge spécialisée. Le coût de la prise en charge d'un patient scorpionné est évalué à 60 mille dinars algériens.

Nous avons étudié la paraspécificité de l'IT monovalente de l'IPA préparée uniquement par le venin de *Androctonus australis* contre les venins des autres espèces mortelles en Algérie.

Nos résultats par la technique d'Ouchterlony confirment que l'Ipascorp® possède une triple qualité de l'immunothérapie passive : (i) Excellente Potence grâce aux arcs de précipitation montrant un bon pouvoir neutralisant, (ii) pouvoir paraspécifique par la précipitation des protéines des venins des autres espèces, (iii) Bonne valence immunologique car nous avons pu mettre en évidence les quatre systèmes anticorps-antigènes (Figure 4).

Les 4 arcs antigéniques que nous avons trouvés avec le scorpion algérien *Androctonus australis*, montrent la présence de 4 types d'anticorps (Ac) dans l'IT Ipascorp® (Figure 4). L'étude de la valence de l'anticorps par El Ayeb et Delori a décrit la présence de 4 épitopes d'une même toxine de ce scorpion nécessitant 4 types d'Ac pour une bonne neutralisation immunopharmacologique [13].

Malheureusement notre technique révèle aussi une mauvaise pépiniation de l'IT car une thérapie bien pépiniée ne donne aucun arc par la technique d'Ouchterlony. Ceci pourrait être l'origine de réactions allergiques de type 3 et perturber la pharmacocinétique de l'Ipascorp® par la diminution de la vitesse de diffusion et la capacité de distribution tissulaire [14]. Outre de même, l'évaluation de la paraspécificité par les tests de précipitation

(Ouchterlony, immunoélectrophorèse) ou même ELISA) doit être complétée par des tests de neutralisation pour pouvoir prédire l'efficacité de l'antivenin, et fournir une réponse qualitative en identifiant les antigènes du venin reconnus par les anticorps contenus dans l'antivenin. En effet, le venin contient aussi des protéines non létales –voire non toxiques– et l'animal immunisé développe des anticorps indistinctement contre toutes les protéines toxiques ou non.

2. Analyse organisationnelle de santé publique concernant l'administration de l'Immunothérapie antiscorpionique

Cette étape a permis l'évaluation de l'efficacité de l'approche organisationnelle dans la prise en charge des PS.

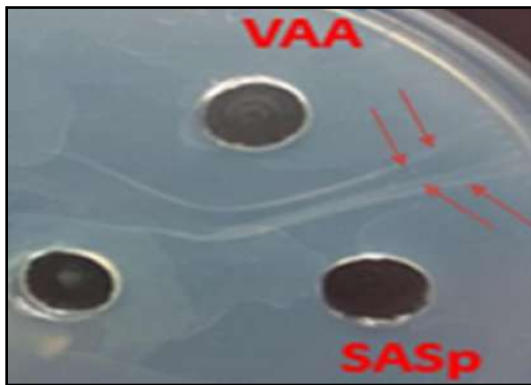


Figure 4 : Les quatre systèmes Anticorps-antigènes de l'immunothérapie IpscCorp® avec le venin de l'*Androctonus australis*.

Les flèches rouges indiquent les systèmes anticorps-antigène. VAA : venin de l'*Androctonus australis*, SASp : IpscCorp®.

Durant notre mission à l'hôpital principal de Ouargla, nous avons constaté le manque d'approche organisationnelle permettant aux établissements de santé de première ligne (dépourvus de services de soins intensifs) de maximiser les chances de guérisons de leurs patients évacués aux Hôpitaux de deuxième ligne dotés de services de soins intensifs et de réanimation. Les PS évacués des structures sanitaires distantes de plus d'une heure de route imposent le recours de soins de réanimation par le biais de la chimie qui permet d'identifier plus de 50% des cas et si possible le taux de lymphocytes par la numération formule sanguine (voir la section « Etape 3 »). Ensuite, l'acharnement thérapeutique par de multiples injections de l'IT antiscorpionique au niveau des établissements de première ligne et/ou durant l'évacuation. Un

conditionnement fiable du PS se résume à l'injection de l'hémicuccinate d'hydrocortisone (HHC) pour un double objectif thérapeutique : l'immunosuppression de l'éventuel syndrome de la réponse inflammatoire

terminal (IR) et l'immunosuppression de réponses immuno-allergiques contre les protéines de cheval, ceci est suivi de l'injection *i.m.* et/ou sous-cutanée de l'IT antiscorpionique à un pouvoir neutralisant au moins de 200 DL₅₀ dans ce cas de la non disponibilité de la formulation *i.v.* [15].

3. Analyse documentaire de l'Immunothérapie antiscorpionique

a. Utilisation de l'IT antiscorpionique.

Le pouvoir neutralisant d'une immunothérapie donnée peut varier selon les lots de fabrication et le producteur ainsi que les espèces de scorpions utilisées dans la fabrication. L'Institut Pasteur d'Algérie (IPA) a utilisé l'IT antiscorpionique IpscCorp® sous un conditionnement de 5 ml par ampoule à injecter en *i.m.*, contenant des fragments d'immunoglobuline F(a)₂ avec un pouvoir neutralisant affiché de 15DL₅₀ du venin d'*Androctonus australis* dans chaque millilitre. Le pouvoir neutralisant nécessaire dans la prise en charge d'un envenimement est de 150 DL₅₀ par voie *i.v.* [16, 17].

Les 4 règles de base de toute IT passive (anciennement appelée sérothérapie) publiées dans la première thèse de Doctorat en médecine sur l'évaluation de l'IT réalisée ou rapportée en 1940 sont : (i) Rapidité d'injection du sérum antiscorpionique, (ii) Fortes doses sans limite supérieure (iii) Répétition d'injection selon l'évolution clinique et non pas selon un intervalle déterminé théoriquement [18]. De ce fait, la précocité de l'administration de l'antivenin est une nécessité évidente, en raison de la pharmacocinétique du venin de scorpion et de sa rapide distribution dans l'organisme. Il n'est cependant pas nécessaire d'administrer de doses élevées d'antivenin puisque la quantité de venin injecté par le scorpion est faible. Le rôle de l'antivenin est de précipiter le venin présent dans le compartiment vasculaire, puis le venin qui y retourne à partir des autres compartiments de l'organisme au fur et à mesure qu'il est éliminé du compartiment vasculaire grâce à l'action de l'antivenin. Ce phénomène de « aération », répondant également à une loi d'action de masse, explique aujourd'hui le principe de

l'IT. La cinétique des antiscorpioniques a été établie par les travaux de Pépin-Covatta et al. (1996), Sevcik et al. (2007, 2015), Krifi et al. (2005) et Vázquez et al. (2005, 2010) [11, 19-23].

En Algérie, Dr. Lucien Balozet conscient que la concentration plasmique maximale n'est atteinte qu'au bout de deux jours quand on utilise la voie *i.m.* contre une heure seulement par voie *i.v.* [15,24,25], préconise l'injection de grande quantité, de l'ordre de 60 à 80 mL en *i.m.* [26]. Malheureusement l'efficacité de la voie *i.m.* dans la prise en charge des ES est souvent mise en question, la non disponibilité d'IT antiscorpionique injectable par voie *i.v.* en Algérie ne doit pas être considérée une impasse incontournable.

La règle générale serait : « (i) L'obligation d'identifier le peptide ou au moins le genre du scorpion, (ii) Identifier le cas d'envenimation émise par l'administration de deux biomarqueurs l'hyperlécémie et l'hyperleucocytose, (iii) L'injection intraveineuse de 200 mg d'HHC (iv) Aux stades graves, après l'injection de deux premières ampoules permettent de vérifier l'absence de réaction allergique immédiate (20min), l'IT antiscorpionique doit être administrée à fortes doses sans limitation d'intervalle de temps » (**Figures 3 & 5**).

b. Pouvoir neutralisant de l'IT antiscorpionique

La seule IT antiscorpionique passive disponible dans les établissements de santé en Algérie durant notre travail était l'Ipa corp®. Le grand étendu de populations sahariennes affecte leur prise en charge médicale. La communication écrite de l'information technique et médicale est d'importance capitale surtout dans certaines zones éloignées ou la prise en

charge des PS peut se faire uniquement par le corps paramédical. L'unité préétablie dans l'expression et la communication du pouvoir neutralisant est l'unité conventionnelle de « Dose Efficace Médiane DE₅₀ » telle que définie par Litchfield et Wilcoxon basée sur la détermination du volume de sérum antiscorpionique qui permet d'obtenir 50% de survie chez les souris blanches de 20g [27], sinon, en nombre de DL₅₀ neutralisées par un ml comme le fait Dr. Kouï dans la notice de l'IT de l'IPA dans des années 80s. Notons que la pré-incubation de l'immunothérapie avec le venin de scorpion pour calculer son pouvoir neutralisant génère une surestimation de la DE₅₀ par 100%. A titre d'exemple, une DE₅₀ affichée de 75DL₅₀ possède un

pouvoir neutralisant effectif de 37,5 DL₅₀ [12]. Par ailleurs, la limitation d'utiliser la voie *i.m.* devant tous les scénarios cliniques, même chez les patients présentant des arrêts cardiaques ou des troubles de rythme graves, reste problématique. Les études expérimentales et cliniques des différentes voies d'administration de l'IT ont révélé deux limitations de la voie *i.m.* et la voie sous-cutanée (s.c.) comparativement à la voie *i.v.* : (i) la perte de substance active à 75% en s.c. et 50% en *i.m.* et d'autre part (ii) le retard de sa biodisponibilité [11]. En somme, la méthode de calcul de la DE₅₀ ainsi que la biodisponibilité médicamenteuse de la voie *i.m.* doivent être expliquées aux thérapeutes pour qu'ils puissent calculer la dose effective qui serait de l'ordre de 25% de la dose pour avoir un effet neutralisant attendu.

En plus, la notice mentionne que cette IT est active contre d'autres venimeuses péciées par sa spécificité et sa paraspecificité contre les venins des autres espèces mortelles en Algérie comme le *Buthus tunetanus*, *Leirus quinquestriatus* et *Buthacus arenicola* (**Figure 3**). Les doses mortelles de venins des trois espèces d'intérêt médical en Algérie ont connues depuis 1935 [28].

Nos résultats durant ce travail nous permettent de proposer la conduite suivant le modèle d'Etienne Merent de l'année 1947 [29,30]. (Voir les détails dans la section « Phase 3 ») :

1. Si le patient présente de signes d'envenimation systémique provoqués par le système parasympathique (hypersudation et/ou vomissements et/ou Hyper-salivation et/ou priapisme) on procède ainsi :

- Injecter de l'IT CC en *i.v.* suite de l'injection intramusculaire de deux ampoules de l'Immunothérapie Ipa corp®, de préférence en une seule injection afin d'éviter une complication thérapeutique d'un pouvoir neutralisant effectif de 37,5 DL₅₀ (voir le calcul de la dose neutralisante dans la figure 3 et sa légende).

Lancer le bilan biologique de la glycémie et le taux de lymphocytes par Numération Formule Sanguine (NFS) et assurer la prise de tension chaque 10 minutes par sphygmomanomètre ou tensiomètre manuel avec l'auscultation pulmonaire la recherche de déviation d'un OAP (râle crépitant).

2. Si le bilan montre une hyperglycémie et/ou une augmentation de la leucopénie $\geq 4 \times 10^9/L$ (ou $4 \times 10^3/\mu L$), injecter immédiatement deux autres ampoules IpscCorp® (de préférence dans la même ampoule). Ainsi, l'intention thérapeutique sera une cure thérapeutique d'un pouvoir neutralisant effectif de 75DL₅₀ (voir le calcul de la dose neutralisante dans la figure 3 et sa légende).

3. Si le patient commence à développer une hypotension, préparer la seringue électrique avec la Dobutamine, appeler le médecin réanimateur et injecter deux autres ampoules d'IpscCorp® (de préférence dans la même seringue) pour atteindre l'objectif thérapeutique d'un pouvoir neutralisant effectif de 112,5 DL₅₀ (voir le calcul de la dose neutralisante dans la figure 3 et sa légende).

4. Si le patient commence à développer un OAP avec pression artérielle conservée ou élevée, préparer les diurétiques par *i.v.*, appeler le médecin réanimateur et injecter deux autres ampoules de l'IpscCorp® (de préférence dans la même seringue) pour atteindre l'objectif thérapeutique d'un pouvoir neutralisant effectif de 112,5 DL₅₀ (voir le calcul de la dose neutralisante dans la figure 6 et sa légende).

5. Devant les scénarios cliniques catastrophiques chez l'enfant type arrêt cardiaque ou troubles du rythme grave, ou défaillance hémodynamique grave après 6 heures de l'administration de la Dobutamine à des doses au-delà de 10 $\mu g/Kg/min$ les médecins traitants doivent envisager la voie expérimentale parentérale de l'I anti scorpionique sur un consentement éclairé signé par les parents/tuteur de l'enfant en attendant toute en considérant que le pouvoir neutralisant effectif de chaque ampoule de l'IpscCorp® par cette voie était 37,5 DL₅₀.

Pour le stade 2, après avoir stabilisé le patient au niveau des UMC, assurer un monitoring biologique par glycémie et taux de lymphocytes chaque 8 heures. Il ne peut pas être lié à l'après la normalisation de ces deux biomarqueurs.

Pour le stade 3, après son transfert au niveau du service de réanimation, en plus de l'évaluation régulière par échocœur, assurer un monitoring biologique par glycémie et taux de lymphocytes chaque 8 heures afin d'anticiper le phénomène de « vase communicant » qui nécessite le recours à

deux injections supplémentaires de IpscCorp®, de préférence en une seule injection.

Les PS présentant des tableaux typiques de stade 2 ou au niveau des hôpitaux de première ligne doivent recevoir un minimum de 4 ampoules d'IpscCorp® en *i.m.* avant leurs évacuations vers les hôpitaux de deuxième ligne».

Pour des raisons historiques nous citons ci-après la Conduite à suivre (2^{ème} partie) de l'Instruction pour l'emploi du sérum anti scorpionique, émise chaque ampoule de sérum en 1947 [30]:

1. Si le malade est en état de conscience, injecter, le plus tôt possible après la piqure, au minimum 20 centimètres cube (2 ampoules) de sérum, soit à l'adulte d'un enfant ou d'un adulte.

Surveiller le malade pendant plusieurs heures. Si les symptômes ne s'amendent pas en moins d'une heure, répéter l'injection aux mêmes doses, et au besoin plusieurs reprises. Même si l'état du sujet est redevenu normal après la première injection de sérum, surveiller le malade pendant plusieurs heures et se tenir prêt à faire une nouvelle injection de sérum en cas de réapparition des symptômes graves, survenant parfois plusieurs heures après une amélioration trompeuse.

2. Si le malade est en état de conscience, tenir en surveillance attentive pendant plusieurs heures la personne piquée, et si les symptômes s'accroissent, agir comme ci-dessus.

3. Même après un long délai après la piqure de scorpion (de 9 à 24 heures), le sérum peut agir dans certains cas.

Etape 2 : Revue des expériences des pays ayant réduit fortement la mortalité par scorpionisme

1. L'expérience coloniale en Algérie

Elle constitue la première expérience mondiale réussie contre le scorpionisme et qui était le socle des stratégies des pays ayant réduit fortement la mortalité par scorpionisme, leur tête l'Algérie coloniale et le Mexique. L'expérience algérienne coloniale menée par les médecins des Services de Santé Militaire et coordonnée par l'IPA sur les 12 années, de 1936 à 1948 (l'année de la mort du *Dr. Etienne Sergent*). Sur 3089 observations de patients traités par l'I, dont 655 cas mettant la vie en danger et 148 de gravité extrêmes : 592 ont guéris, soit 90,3% de réussite et le taux de réactions allergiques de type 3 (maladie

sérique) était à 2,7%. Le tableau 2 ci-dessous montre les deux premiers essais cliniques du Dr. *Dr. Etienne Sergent* de cette thérapie en Algérie. La recommandation annoncée par le Dr. *Dr. Etienne Sergent* de cette expérience princeps était « les cas de morts étaient dus au non-respect de l'instruction d'emploi de sérum antiscorpionique jointe à chaque ampoule, à savoir injection tardive et/ou doses insuffisantes » [29,31-42].

2. L'expérience saoudienne : de 5% à zéro décès en 1994

Cette expérience a été menée par le pharmacien M. Smail qui avait décidé de créer au début des années 90s un comité national de 11 spécialistes et dont la principale conclusion tirée était « si nous continuons à suivre les recommandations de la notice du fabricant nous n'obtiendrons rien dans le terrain » [43]. L'efficacité de l'IT rapportée par les saoudiens est due aux erreurs de l'antivenin utilisé en plus du changement de la voie d'administration (**Tableau 3**) [43]. Il est important de mentionner que M. Smail, après l'examen de la notice de sérum antiscorpionique (A), déclara en 1993 l'exception de l'Intitulé Lister (qui a arrêté la production de cette IT antiscorpionique), les informations données dans la notice n'apportent que peu pour le thérapeute car la majorité des cas ne mentionnent pas les DL₅₀ des venins de scorpions toxiques sensés être neutralisés, sa signification dans le scorpionisme humain et la quantité d'antivenin nécessaire à injecter [24].

3. L'expérience mexicaine : de 300 à zéro décès par an

Lourival D. Possani et ses collaborateurs ont décidé de donner avant l'année 1994 l'IT par voie i.v. à 20 293 sur 38 068 patients et aucun patient n'est décédé. Une ampoule de F(a)₂ neutraliserait 150 DL₅₀ des venins scorpioniques mexicains. Cet antivenin est préparé avec du venin de trois espèces différentes de scorpion pour se protéger contre tous les scorpions dangereux du Mexique. Ce miracle mexicain a été réalisé en jouant simultanément sur 4 paramètres de l'IT antiscorpionique : la voie i.v., l'IT à base de fragments F(ab)₂, augmenter la puissance de l'ampoule afin de neutraliser 150 DL₅₀ et sa polyvalence contre trois espèces différentes (**Tableau 3**) [17].

Tout de même, nous tenons à signaler que ces deux derniers pays ont commencé à enregistrer des décès dans ces deux dernières décennies mais qui restent nettement faibles comparés à la situation algérienne [5, 44].

Etape 3 : Conception et évaluation des solutions scientifiques appliquées à Ouargla

Sur 600 piqués scorpioniques recrutés durant les quatre mois de l'été 2019 (17-06-2020 au 23-10-2019) au niveau de l'EP Ouarla, eullement 21 ont développé des signes d'E (une fréquence de 3,5%) dont 9 patients avec complications sévères du système parasympathique (stade 3), soit un pourcentage de 1,5 % qui nécessitait des soins intensifs avec hospitalisation au niveau du service réanimation. Malheureusement 3 de ces 9 patients sont décédés donnant un taux de mortalité de 33,33%. Ce taux reste anormalement élevé comparativement aux résultats obtenus par Etienne Sergent entre 1936 et 1948 en Algérie [29,31-42]. Ceci nous a poussé à réfléchir comment améliorer notre protocole d'intervention chez les ES (**Figure 5**).

Le taux de survie des patients admis en stade 2 était de 100% ce qui est réconfortant pour les thérapeutes car la prise en charge est essentiellement assurée par les médecins sahariens des services UMC.

L'atteinte cardiaque était la principale atteinte chez les envenimés de stade 3 à 77,77 % et cause le décès chez 2/3 des cas critiques (**Tableau 4**). La moyenne de la réaction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) chez les patients avec atteinte cardiaque était de 38,2±2,16. L'écho-cœur de ce patient révélait des hypo-kinésies régionales de 3 segments ou plus indiquant ainsi que la myocardite ne serait pas l'unique explication de l'atteinte cardiaque dans l'EM d'autre étiologie comme l'ischémie d'origine inflammatoire et l'usage de catécholamines sont à envisager dans la recherche pharmacologique et fondamentale. La majorité de nos patients ont gardé de faibles FE altérées car ils n'ont pas normalisé leurs FE à J4 et J5 et ont nécessité un suivi et une thérapeutique de l'insuffisance cardiaque. La cardiologie de l'ES chez nos patients fera l'objet d'une publication éparée.

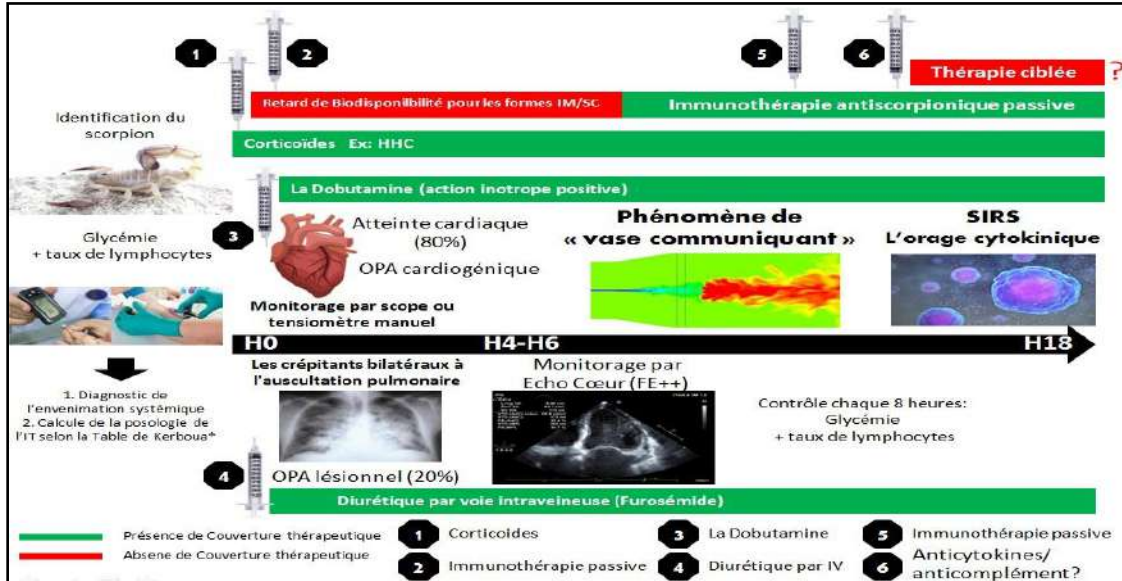


Figure 5 : Principales étapes des interventions thérapeutiques guidées par les biomarqueurs mises au point par notre équipe dans la médecine personnalisée des cas sévères d'envenimation scorpionique.

La figure montre les couvertures thérapeutiques des différentes molécules durant les premières 18 heures critiques dans la prise en charge des envenimés scorpioniques graves en précisant les phénomènes physiopathologique l'origine de ci le pharmacologique. L'absence de la forme aléniue en injection intraveineuse et de l'immunothérapie passive (I) provoque un retard de biodisponibilité médicamenteuse de quelques heures au moment ainsi le délai d'action de l'I, nous visons dans notre protocole à combler cette absence de couverture thérapeutique par l'injection intraveineuse de la corticothérapie et, selon le cas par certaine drogue action inotrope positive ou de diurétiques. De même, l'injection intramusculaire de l'I avec un objectif thérapeutique d'une neutralisation effective de 50-150 DL₅₀ pour les patients présentant la symptomatologie du syndrome d'envenimation scorpionique sévère et dont la léthargie et le taux de lymphocytes ont été élevés. Le phénomène de « vase communicant » est considéré dans notre protocole en appliquant la loi d'action de masse par l'injection de dose supplémentaire de l'I une fois le détachement de toxine de tissu et leur recirculation artérielle ont détecté par une élévation de la glycémie et de taux de lymphocytes. Cependant ce même phénomène pourrait être l'origine du IR en cas d'absence de quantité optimale d'anticorps neutralisant dans la circulation du patient. A ce stade, la thérapie expérimentale a été d'anti-IL1/anti-TNF α /anti-IL6 ou thérapie ciblant le système du complément et fortement souhaitée pour aider le patient de l'impasse thérapeutique. L'atteinte neurologique n'est rapportée dans cette figure car elle est très rare chez nos patients. H : heure, OAP : œdème pulmonaire aiguë, IR : Syndrome de la réponse inflammatoire systémique, IM : intramusculaire, SC : sous-cutanée, IT : Immunothérapie, FE : Fraction d'éjection ventriculaire gauche, C : l'hémicaccinate d'hydrocortisone. * : voir la figure 3.

Tableau 2 : La situation algérienne avant et après la mise au point de l'IT scorpionique à Bou Saada et à Biskra [31]

Année (s)	Région	Cas sérieux	Morts	Observation
1929-1935	El-Kantara		12	L'immunothérapie antiscorpionique non encore disponible
1936-1937	El-Kantara	51	0	au écarte l'immunothérapie antiscorpionique
1932; 1933; 1934	Bou Saada		22	L'immunothérapie antiscorpionique non encore disponible
1936, 1937	Bou Saada	32	01	au écarte l'immunothérapie antiscorpionique

L'atteinte pulmonaire non cardio génique de type OAP lésionnel n'était que 22,2% et ne représentait que 13 de cause de décès. L'atteinte neurologique de type convulsion a été signalé chez 33,33% qui est souvent associée l'hyperthermie alors que le natrium n'a été retrouvé que chez 19.

Face à la gestion de flux massif des PS (plus d'une dizaine par jour) qui pourrait affaiblir les capacités d'intervention de l'équipe médicale et paramédicale de UMC surtout s'il s'occupent de toute les UMC et non pas des PS seulement, le screening des patients arrivés aux UMC avec le diagnostic initial de l'ES systémique sont déterminantes pour réussir la prise en charge. A cet effet, nous avons

introduit deux étapes (i) l'identification de scorpion grâce à la « Table de Kerboua » qui permet non seulement d'écartier le capitalisé par de scorpion non mortels mais aussi de déterminer la posologie de l'Ipa corp® guidée par l'épreuve de scorpion (**Figure 3**) ; (ii) la mise au point de biomarqueurs facilitant le diagnostic de l'ES. En effet, l'application de la courbe ROC a permis d'identifier l'hyperleucocytose comme indicateur de l'ES systémique. La valeur de $5,5 \cdot 10^9/L$ permet d'identifier le patient nécessitant une prise en charge intensive avec une spécificité de 94,6% et une sensibilité de 75% ($p=0,006$) (**Figure 6**).

Tableau 3 : Résultats des expériences des pays ayant réduit la mortalité par scorpionisme à zéro

Pays	Auteur (s)	Pouvoir neutralisant du sérum antiscorpionique (SAS)	patients ayant reçu le SAS (n)	Décès (n)	Conclusions
Mexique	Manuel Dehesa-Davila et Lourival D Possani 1994 [17]	Une ampoule lyophilisée Alacramyn® produit par macérât de glande des 4 espèces de Centruroides F(ab)2 neutralisant 150 DL50	20293	Aucun (00) (alors qu'il était 400-1000/an)	Cette réussite est attribuée à la haute potence du SAS (titres élevés) et sa polyvalence
Arabie Saoudite	Ismail M 1994 [43]	Aumoins 5x1mL des ampoules commercialisées diluées dans 20-50mL de sérum salé injecté doucement en I.V. et répété si nécessaire jusqu'aux 20x1mL	18000 sur 9 mois dans 18 régions sanitaires	Aucun (00)	Résultats impressionnant: de 5% de décès à 00% sauf une fillette de 12 mois chez laquelle on n'a pas suivi le protocole. Cette réussite est expliquée « N'a pas suivi la notice du fabricant »

Tableau 4 : Profile clinico-épidémiologique des patients atteints d'envenimation systémique :

	Caractéristiques clinico-épidémiologique	Année 2019 (17-06 au 23-10)	Année 2020 (14-04 au 14-07) *
Stade 2**	Sexe ratio (M:F)	10 :3	5 :2
	Enfant (%)	15,38 (2/13)	42,85 (3/7)
	Hypersudation (%)	100 (11/11)	80 (4/5)
	Vomissements (%)	54,5 (6/11)	60 (3/5)
	Hyperthermie(%)	36,4 (4/11)	20 (1/5)
	Hypersalivation(%)	9,1 (1/11)	20 (1/5)
	Survie (%)	100	100
Stade 3	Sexe ratio (M:F)	5 :4	4 :1
	Enfant (%)	66,66 (6/9)	40 (2/5)
	Atteinte cardiaque (%)	77,77 (7/9)	80 (4/5)
	OAP lésionnel (%)	22,2 (2/9)	20 (1/5)
	Atteinte neurologique associée (%)	33,3 (3/9)	0
	Survie (%)	66,66 (6/9)	80 (4/5)

* l'année de l'introduction de l'IT guidée par les biomarqueurs. ** : Données manquantes par absence de dossiers: 2 patients en 2019 et 2 patients en 2020. OAP : œdème aigü pulmonaire ;

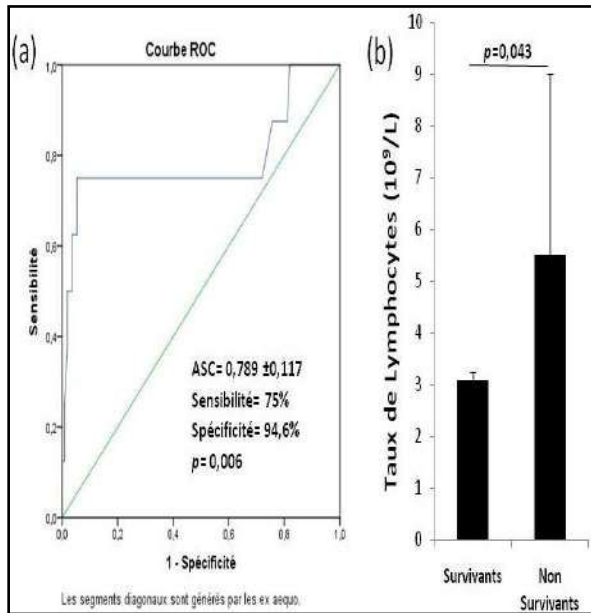


Figure 6 : Valeur clinique des taux de lymphocytes dans le syndrome d'envenimation systémique.

La courbe ROC a été appliquée sur 13 envenimés systémiques et 18 piqués scorpioniques en stade 1. (a) Le taux de lymphocytes $\geq 5,55 \times 10^9/L$ sur un prélèvement initial pris au moment de l'arrivée du patient permet de distinguer le stade 3 avec une Sensibilité de 75% et une Spécificité de 94,6% avec un $p=0,006$. (b) Les non survivants de l'envenimation scorpionique ont des taux élevés de lymphocytes à l'admission comparés aux survivants. A C: Aire Sous la Courbe.

Nous continuons à améliorer la précision de ces résultats avec le recrutement continu des envenimés durant l'été 2020 cause de l'absence de consultation comme l'absence du patient, la durée entre la piqûre et le prélèvement sanguin ainsi que les antécédents pathologiques de la victime.

Par ailleurs afin de maximiser la fiabilité et la précision du diagnostic initial de l'ES sévère, nous avons analysé l'hémiprotéine, l'indicateur biologique de l'activation du système réticulo-endothélial autonome, avec l'hémiprotéine lymphocytaire. Notamment l'hémiprotéine a été retenue comme marqueur de l'ES scorpionique par le Dr Etienne Sergent depuis 1940 [45]. Nous n'avons pas pu l'objectiver chez PS de stade 01 alors qu'elle était détectée chez 60% des ES en stade 2 et 73% des patients en stade 3, insinuant que nous pouvons identifier plus de 50% de cas d'ES systémique rien que par un simple test de la glycémie.

Sur la base de ces données une nouvelle conduite a été adoptée pour le cas d'ES systémique au niveau des UMC et du service de réanimation (Figure 5) (voir section Pouvoir neutralisant de l'IT antiscorpionique)

L'introduction de l'intervention thérapeutique guidée par ce biomarqueur a permis d'augmenter le taux de survie chez les ES critiques (stade 3) à 80% (Tableau 4). Le seul cas de décès durant la période d'étude de 2020 n'est survenu 4 jours d'une stabilisation parfaite du patient et le décès était provoqué probablement par une défaillance cardiaque provoquée par le phénomène de « vase communicant » après la neutralisation toxinique du compartiment vasculaire et la clearance sanguine des fragments F(a)₂ (Figure 5). De même la conduite proposée ici de ce travail a pu reconforter l'équipe médicale, paramédicale ainsi que le patient et la population civile de manière spectaculaire surtout avec l'introduction des deux outils de screening, favorisant l'identification des scorpions et les deux biomarqueurs qui ont nettement amélioré la prise en charge des PS et la communication avec les patient et leur parent sur la présence ou l'absence de passage de venin dans le compartiment circulatoire et l'absence de réaction pour certains

scorpion comme l'*Orthochirus innesi* et le *Scorpio punicus*.

Par ailleurs, aucun cas d'allergie immédiate à l'antiscorpionique (Ipa corp®) n'a été signalé chez les 600 piqués traités et seulement 0,5% (3/600) sont revenus au bout de 24 à 48 heures aux UMC pour des réactions de type rash cutané au niveau de l'avant-bras et un cas au niveau du pied (hypersensibilité retardée à l'antivenin) et qui n'ont nécessité aucun traitement par corticothérapie. Nous signalons un cas d'allergie au venin scorpionique de type rash cutané au niveau de l'avant-bras rapidement réversible sous HCC chez une patiente adulte piquée par le scorpion non mortel *Orthochirus innesi* qui est endémique dans les oasis et les zones agricoles.

Conclusion & Perspectives

L'immunothérapie est le seul traitement étiologique de l'envenimation scorpionique mais son efficacité dépend de la précocité d'injection, la dose et la voie d'administration et la possibilité d'éviter la répétition d'injection sans limitation de dose ou de temps entre deux injections avec un objectif thérapeutique de neutralisation effective de 75DL₅₀ (équivalent de 150 à 200 DL₅₀ affichée). Chaque patiente et dans l'obligation d'établir les DL₅₀ des venins de ses scorpions mortels et le pouvoir paraspécifique ainsi que les doses effectives médianes (DE₅₀) de toute immunothérapie utilisée dans le protocole thérapeutique contre les différents

venins de sa faune scorpionique. La persistance de mortalité enregistrée par la stratégie algérienne de lutte contre le scorpionisme serait due essentiellement à l'adoption de approches thérapeutiques non soutenues par des études cliniques contrôlées et de théories scientifiques actualisées.

L'introduction de l'approche rationnelle de la hiérarchisation des soins médicaux au profit des PS depuis les établissements de santé de première à ceux de deuxième ligne est devenue une nécessité avec un screening des vrais envenimés par le dosage de la glycémie et le taux des lymphocytes afin de réajuster le dosage de l'immunothérapie injectée. De même, l'introduction de la prise en charge orientée par l'équipe de corpienne formation du personnel paramédical des services UMC sur l'identification de ces facilitant ainsi une prise en charge rationnelle et pharmaco-économique. Des travaux scientifiques contrôlés, expérimentaux et cliniques, sont requis pour confirmer la valeur de l'immunothérapie antiscorpionique et réajuster nos protocoles thérapeutiques sur la base des données clinico-biologiques réelles de nos patients en Algérie

Conflits d'intérêt

L'auteur déclare qu'il ne reçoit aucune rémunération ou privilège sur les médicaments ou les organismes cités dans ce papier.

Contribution des auteurs : K.E. K. a mené l'étude et a rédigé l'article ainsi que le calcul de la paracécité de l'immunothérapie, le dosage létal médian (DL_{50}) et les doses effectives médianes (DE_{50}); D. a fourni l'immunothérapie antiscorpionique brute et pépsinisée; I.S., M.A.H, et E.D. assuraient la prise en charge des envenimés scorpioniques sévères en soins intensifs et fournissaient les données démographiques et clinico-biologiques nécessaires à cette étude; S.E.S. a identifié les individus de scorpions et a fourni l'appareil d'extraction de venin et le matériel de ramassage des scorpions; T.B. a assuré les contraintes des patients piqués scorpioniques; L.A. a organisé la prise en charge des patients au niveau des UMC; I.S., et H.G. ont fait les écho-cœur chez les envenimés scorpioniques sévères; M.G. a assuré l'enregistrement de renseignements cliniques de patients; M.C. a assuré la conservation des échantillons biologiques durant les gardes; K.D. a supervisé le travail et il a apporté les corrections nécessaires.

Remerciements

Les auteurs de ce travail adressent leurs vifs remerciements à tous les patients et leurs parents pour la participation dans cette étude pilote en Algérie. Nous remercions également au niveau des personnels de santé et administration de l'EP -

Ouargla et celui de la Faculté de Médecine de Ouargla pour leurs précieuses collaborations durant la réalisation de ce travail. Nous tenons à remercier particulièrement : **Le corps paramédical : Service des UMC de l'EPH Ouargla** (Brik asma, Dehbi Thouiba, Tabbal Kaouther, Elhella Youcef, Erramli Noureddine, Korichi Ali, Benhnia Hadjer, Benadji Donia Achouak, Baba-ami said, Benkrima Bouyacer, Bouziane Chaima); **Pharmacie des UMC de l'EPH Ouargla** (Frouhat Ibrahim, Hafsi Abdekader, Benaichaoui Siman, Khanfar Khaled); **Laboratoire des UMC de l'EPH Ouargla** (Sehili sifa, Guedoir Khaoula, Abidli Boubaker); **Service de Réanimation de l'EPH Ouargla** (Guenoun Djamel, Benmoussa Mostafa, Bedra Assia, Khemis Bachir, Tadjine Abdelhak, Akkiche Azzeddine, Zahi Boubaker, Tabbeche Maroua, Badaoui Souhila, Ghueziz Kheira, Bassi Saida, Bourebha Alatra, Boumadda Abderraouf). **Le corps médical : Service des UMC de l'EPH Ouargla** (Dr. Bouafia Karima, Dr. Ait Mansour Houada, Dr. Lamsara Chadia, Dr. Frigaa Ibtissem, Dr. Bedri Houada, Dr. Senani Amra, Dr. Settou Insaf, Dr. Khalfoui Safa, Dr. Bouchoukh Wafa, Dr. Belatrach Fatima, Dr. Berrai Imane, Dr. Menakh Afaf, Dr. Bouzelague Amira, Dr. Zouad Aicha, Dr. Zeghachou Soumia, Dr. Sedour Zineb, Dr. Zeghichi Afaf, Dr. Larit Khaoula, Dr. Zouad A, Dr. Lemsara CH, Dr. Lamri A, Benzouada ramlia, Dr. Benalia Nassima, Dr. Benachour Marwa, Dr. Msadek Nourelhouda, Dr. Si Merabat Somia, Dr. Belhacine Somia, Dr. Kanfi Imane, Dr. Lahoual Ali, Boulesbaa Mohamed, Dr. Sassi Mounir, Dr. Maameri Abdelfattah, Dr. Lahlal Ali, Dr. Beddiar Rafik); **Service de Réanimation de l'EPH Ouargla** (Dr. Moussaoui Siham, Dr. Abdelmalek, Dr. Douech, Dr. Bensassi); **La Faculté de Médecine de l'Université de Ouargla** et à leurs têtes Monsieur le Doyen le Professeur Echahma Abdel Madjid, le vice-doyen Lyes Bradai, le secrétaire général Anis et le chef des moyens généraux Rabhi; **la bibliothèque de l'Institut Pasteur d'Algérie** et à leur tête madame Ait Ouamer et mademoiselle Sonia; **Laboratoire de Médecine Saharienne** de la Faculté de Médecine de l'Université de Ouargla : toutes les étudiantes et à leur tête Benchikh Asma; **Les étudiants en quatrième année** de médecine de l'année 2019-2020; **L'Annexe Pasteur-Ouargla** : l'aident d'extraction du venin Mr. Mohammed Ali.

Financement

La Direction Générale de la Recherche Scientifique et du Développement Technologique (DGRSDT)


Références

1. Sergent, E.(1934) Venin de scorpion dans le chapitre Envenimement, Notice sur l'Institut Pasteur d'Algérie. Tome I: *Recherches scientifiques, enseignement et missions, applications pratiques. 1900-1934, Edition: Imprimerie La Typo-Litho & Jules Carbonel Réunies, Alger, 119*
2. Sergent, E. et Parrot, P. (1964) Envenimements (Venin de scorpion) in Apport de de l'Institut Pasteur d'Algérie à la connaissance humaine du Sahara (1900-1960). Edition J. Fiasson
3. Brosselard, M.H. (1889) Les deux missions Flatters au pays des Touareg Azdjer et Hoggar (2e éd.) édition Jouvet et G^{le}, Paris, 32-34
4. Hellal, H., Guerinik, M., Griene, L., Laid, Y., Mesbah, S., Merad, R., Alamir, B. (2012). Donnée épidémiologique sur l'envenimation scorpionique en Algérie, *Bull. Soc. Pathol. Exot.*,105, 189-19
5. Chippaux, J.P. (2012). Emerging options for the management of scorpion stings. *Drug Des Devel Ther.*,6:165-173
6. Glenn, W.G., Whittemore, W., Lieut.-Col. Kreegan, H.L. (1962). Intergeneric Relationships among Various Scorpion Venoms and Antivenins, *Science*, 434-435
7. Whittemore, W., Lieut.-Col. Kreegan, H.L., Borowitz, JI. (1961). Studies of scorpion antivenins. 1. Paraspecificity. *Bull. World Health. Organ.*25,185-8
8. Balozet, L. (1971). Scorpionism in the Old World, Chapter 56 -Venomous Animals and their Venoms, *Venomous Invertebrates*, Edition Academic Press, 971, 349-371
9. Delori, P, Van Rietschoten, T., Rochat, H. (1981). Scorpion Venoms And Neurotoxins: An Immunological Study, *Toxicon*, 393,107
10. Goyffon, M. (1984). Scorpionisme et sérums antiscorpioniques *Revue Arachnologique*, 5, 4,311-319
11. Vázquez, H., Olvera, F., Paniagua-Solís, J., Alagón, A, Sevcik, C. (2010). Pharmacokinetics in rabbits and anti-sphingomyelinase D neutralizing power of Fab, F(ab')(2), IgG and IgG(T) fragments from hyper immune equine plasma. *Int Immunopharmacol.*10, 4, 447-454
12. Krifi, MN., Ayeb, ME., Dellagi, K. (1996) New procedures and parameters for better evaluation of *Androctonus Australis garzonii* (Aag) and *Buthus occitanus tunetanus* (Bot) scorpion envenomations and specific serotherapy treatment. *Toxicon.* 34, 2, 257-66
13. El Ayeb, M., Bahraoui, EM., Granier, C., Delori, P., Van Rietschoten, J., Rochat, H. (1984). Immunochemistry of scorpion alpha-toxins: purification and characterization of two functionally independent IgG populations raised against toxin II of *Androctonus australis Hector*. *Mol Immunol.* 21, 3, 223-232
14. H.Laustsen, A., Gutiérrez, J.M., Knudsen, C., Johansen, K. H., Bermúdez-Méndez, E.; Jürgensen, J.A.; Ledsgaard, L. ; Martos-Esteban, A.; Øhlenschläger, M.; R.Andersen, M.; Lomonte, B. ; Engmark, M. ; Pucca, M. B. (2018). Pros and cons of different therapeutic antibody formats for recombinant antivenom development, *Toxicon.* 146, 151-175
15. Saganuwan S.A. (2018). Determination of median effective dose (ED50) of scorpion antivenom against scorpion envenomation using a newly developed formula. *Animal models and experimental medicine*, 1(3), 228–234
16. Lien de l'instruction ministérielle : <http://www.sante.gov.dz/images/Prevention/Instruccion-n-06-du-07.05.2020-relative--la-prvention-et--la-prise-en-charge-des-cas-denvenimation-scorpionique---Campagne-2020-.pdf> (Consulté le 16-07-2020)
17. Dehesa, M., Possani, D. (1994). Scorpionism and serotherapy in Mexico, *Toxicon*, (32) 9, 1015–101
18. Chaix, E. (1940) Les envenimements par piqûre de scorpion dans l'annexe de Touggourt; intérêt de la sérothérapie (Alger : 1-46) (Thèse Faculté de Médecine)
19. Pépin-Covatta, S., Lutsch, C., Grandgeorge, M., Lang, J., Scherrmann, JM. (1996). Immunoreactivity and pharmacokinetics of

- horse anti-scorpion venom F(ab')₂-scorpion venom interactions. *Toxicol Appl Pharmacol.* 141(1):272-277
20. Sevcik, C., Salazar, V., Díaz, P., D'Suze, G. (2007). Initial volume of a drug before it reaches the volume of distribution: pharmacokinetics of F(ab')₂ antivenoms and other drugs. *Toxicon.* 50(5):653-665
 21. Krifi, MN., Savin, S., Debray, M., Bon, C., El Ayeb, M., Choumet, V. (2005). Pharmacokinetic studies of scorpion venom before and after antivenom immunotherapy. *Toxicon.*;45(2):187-198
 22. Vázquez, H., Chávez-Haro, A., García-Ubbelohde, W., Mancilla-Nava, R., Paniagua-Solís, J., Alagón, A., Sevcik, C. (2005). Pharmacokinetic of F(ab')₂ scorpion antivenom in healthy human volunteers. *Toxicon.* 46, 797-805
 23. Cecchi, C. and D'Uze, A. (2015). *Neurotoxicity on the Pharmacokinetics of Venoms and Antivenoms.* In: Gopalakrishnakone P., Possani L., F. Schwartz E., Rodríguez de la Vega R. (eds) *Scorpion Venoms.* Toxinology, 4. Springer, Dordrecht
 24. Ismail, M., Abd-Elsalam, MA., Al-Ahaidib, MS. (1998). Pharmacokinetics of ¹²⁵I-labelled *Walterinnesia aegyptia* venom and its distribution of the venom and its toxin versus slow absorption and distribution of IGG, F(AB')₂ and F(AB) of the antivenin. *Toxicon.* 36, 93-114
 25. El-Asheer, OM., Hammad, E.E.M., Mohamad, IL., Saad, K., Aziz, NA. (2019). A randomized comparative study between intravenous and intramuscular scorpion antivenom regimens in children. *Toxicon.* 159, 45-49
 26. Balozet, L. (1955). Venins de scorpions et sérum antiscorpionique [Scorpion venoms and antiscorpion serums]. *Arch Inst Pasteur Alger.* 33(2):90-100
 27. Litchfield and Wilcoxon, A. (1949). simplified method of evaluating dose-effect experiments. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 96, 99-113
 28. Sergent, E. (1935). Etude du venin des scorpion d'Algérie (Dose minima mortelle pour les animaux de laboratoires). *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie.* (13) 1, 39-41
 29. Sergent, E. (1940). Sérothérapie antiscorpionique (Quatrième note) Nouvelles observations de l'année 1940, *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie.* 19, 291-303
 30. Sergent, Ed. (1949). *Envenimements et intoxication (Toxicité du venin des différents scorpions nord-africains), Notice sur l'Institut Pasteur d'Algérie. Tome II: Recherches scientifiques, enseignement et missions, applications pratiques. 1935-1949, Edition: Imprimerie La Typo-Litho & Jules Carbonel Réuniones, Alger. 287-304*
 31. Sergent, E. (1938). Venin de scorpion et sérum antiscorpionique. *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie.* (14) 3, 258-277
 32. Sergent, E. (1938). Sérum antiscorpionique (Note préliminaire). *Bull. Acad. Med.* 119, 9, 254-257
 33. Sergent, E. (1939). Sérothérapie antiscorpionique (Deuxième note) Nouvelles observations (1937), *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie.* 17,3, 412-419
 34. Sergent, E. (1940). Sérothérapie antiscorpionique (Troisième note) Nouvelles observations (1938), *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie.* 18,2, 248-274
 35. Sergent, E. (1942). Sérothérapie antiscorpionique (Cinquième note) Observations reçues pendant l'année 1941, *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie.* 20, 117-212
 36. Sergent, E. (1943). Sérothérapie antiscorpionique (Sixième note) Observations médicales reçues pendant l'année 1942, *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie.* 21,3, 186-202
 37. Sergent, E. (1944). Sérothérapie antiscorpionique (Septième note) Observations médicales reçues pendant l'année 1943, *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie.* 22,1, 18-39
 38. Sergent, E. (1945). Sérothérapie antiscorpionique (Huitième note) Observations médicales reçues pendant l'année 1944, *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie.* 23,2, 111-114

39. Sergent, E. (1946). Sérothérapie antiscorpionique (Neuvième note) Observations médicale reçue pendant l'année 1945, Arch. In t. Pa teur d'Al érie. 24,2, 112-115
40. Sergent, E. (1947). Sérothérapie antiscorpionique (Dixième note) Observations médicale reçue pendant l'année 1946, Arch. In t. Pa teur d'Al érie. 25,2, 94-97
41. Sergent, E. (1948). Sérothérapie antiscorpionique (Onzième note) Observations médicale reçue pendant l'année 1947, Arch. In t. Pa teur d'Al érie. 26,3, 256-258
42. Sergent, E. (in memoriam) (1949) -Douze années de sérothérapie antiscorpionique. Arch.
43. Inst. Pasteur., 76,1, 50-52.- Document algérien (Service information du cabinet du Gouverneur Général de l'Al érie) érie ociale, N°31 du 25 mai 1950
44. Ismail, M. (1994). The treatment of the scorpion envenoming syndrome, the saudi experience with serotherapy, Toxicon. 32, 1019-1026
45. Chippaux, J.P. and Goyffon, M. (2008). Epidemiology of scorpionism: a global appraisal. Acta. Trop.107(2):71-79
46. Sergent, E. (1940). Recherches sur la glycémie chez les cobays envenimés par le venin de scorpion. Arch. In t. Pa teur d'Al érie, (18) 2, 239-247.

Adresse de l'ATRSS : Cité du Chercheur (Ex : IAP) Route
de l'Aéroport Ahmed Ben Bella, Es-Sénia, Oran, Algérie.
BP 1801/08-31000 Oran El M'Naouar.
Adresse électronique de l'ATRSS : [AJHS @atrss.dz](mailto:AJHS@atrss.dz)
Site de l'AJHS : <https://ajhs.atrss.dz>



Volume 2 • Supplément 1 (2020) • AJHS N°3 • ISSN : 2710-8082

Agence Thématique de Recherche en Sciences de la Santé

Adresse : Cité du Chercheur (Ex : IAP) Route
de l'Aéroport Ahmed Ben Bella, Es-Sénia, Oran, Algérie.
BP 1801/08–31000 Oran El M'Naouar.

Email : [AJHS @atrss.dz](mailto:AJHS@atrss.dz)

Site de l'AJHS : <https://ajhs.atrss.dz>

Résumé

L'envenimation scorpionique a été reconnue au milieu des années 80 comme un problème de santé publique en Algérie et notamment à Ouargla de par la morbi-mortalité qu'elle provoque et la charge financière qu'elle impose. **Balozet (1952)** a recherché les propriétés coagulantes et anticoagulantes des venins des espèces nord-africaines suivantes : *Scorpio maurus*, *Androctonus australis*, *Anndroctonus amoreuxi*, *Buthus oocitanus*. Il a trouvé que seulement le venin de l'espèce *Androctonus australis* qui serait faiblement coagulant, ainsi que le venin de *Scorpio maurus* empêche la coagulation, les autres espèces n'ont aucune activité coagulante ou anticoagulante. Nous avons fait des recherches cliniques et expérimentales pour vérifier l'effet hématologique des venins de l'*Androctonus australis*, *Androctonus amoreuxi*, *Androctonus anneas*, *Buthus occitanus*, *Buthacus samiae*, *Buthacus aerinecola*, *Scorpio punicus* et l'*Orthochirus innesi*. Nous avons utilisé *in vitro* la même technique qui a été utilisée par **Balozet en 1952** C'est la technique de **Césari et Boquet**, Nous avons trouvés que les espèces du genre *Androctonus* ont un effet coagulant du sang, mais les espèces *Buthus occitanus*, *Buthacus aerinecola*, *Buthacus samiae*, *Scorpio punicus* et l'*Orthochirus innesi* ont un effet anticoagulant. *In vivo* nous avons fait des analyses hématologiques sur le sang des envenimés par l'utilisation de l'hémogramme, Nous avons trouvés que le taux des plaquettes diminue dans les 24 heures pour serendre au taux normal. Nous concluons que l'envenimation scorpionique a un effet sur l'hémostase dans l'organisme humaine.

Mots clé : Hématologie, Effets, Venin, Scorpion.

Abstract

Scorpion envenomation was recognized in the mid-1980s as a public health problem in Algeria and especially in Ouargla because of the impact of morbi-mortality and the financial burden. **In 1952, Balozet** has investigated the coagulating and anticoagulant properties of the venoms of the following North African scorpion species: *Scorpio punicus*, *Androctonus australis*, *Anndroctonus amoreuxi*, *Buthus oocitanus*. He found that only the venom of the species *Androctonus australis* would be weakly coagulating, whereas the *Scorpio maurus* venom prevents clotting, the other species have no coagulating or anticoagulant activity. We conducted clinical and experimental to verify the hematological effect of the venoms of *Androctonus australis*, *Androctonus amoreuxi*, *Androctonus anneas*, *Buthus occitanus*, *Buthacus samiae*, *Buthacus aerinecola*, *Scorpio punicus* and *Orthochirus innesi*. We used the same *in vitro* approach that was used by **Balozet in 1952** which is the **technique of Césari et Boquet**, We found that species of the genus *Androctonus* have a blood clotting effect, but the species *Buthus occitanus*, *Buthacus aerinecola*, *Buthacus samiae*, *Scorpio punicus* and *Orthochirus innesi* have an anticoagulant effect we did hematological analyses *in vivo* on the blood of the envenimated patients by using cell blood count through the hemogram, We found that the platelet level decreases in the 24 hours to reach the normal rate so. Our study shows that scorpion envenomation has a clear hematological effect on hemostasis in the human body.

Keywords : Hematology, Effects, Venom, Scorpion.

ملخص

عرف التسمم العقربي منذ الثمانينات كمشكل للصحة العامة في الجزائر و في ولاية ورقلة خاصة، بسبب الأمراض و الوفيات الناجمة و العبء المالي الذي تفرضه. **بالوزيه في 1952** بحث في الخاصية التخثرية و المضادة للتخثر لسُموم أنواع عقارب الشمال الإفريقي التالية: سكوربيو موروس، اندروكتونوس اوستراليس، اندروكتونوس اموريكسي، بوتوس اوكسيتانوس، وجد ان سم النوع اندروكتونوس اوستراليس فقط يخثر البلازما بنسبة ضعيفة، فضلا عن سم سكوربيو موروس يمنع التخثر، و الأنواع الأخرى ليس لديها نشاط تخثر او نشاط مضاد للتخثر. قمنا بأبحاث في المخبر و في المستشفى من اجل التحقق من التأثير الدموي لسُموم الاندروكتونوس اوستراليس، اندروكتونوس اموريكسي، اندروكتونوس انياس، بوتوس اوكسيتانوس، بوتاكوس ساميا، بوتاكوس ايرينيكيولا، سكوربيو بينيكوس و الأروطوكيروس اينيزي. استعملنا في المخبر نفس التقنية التي استعملها **بالوزيه في 1952**؛ إنها تقنية **سيزاري و بوكي**، وجدنا أن سموم الأنواع التي من صنف الأندروكتونوس لديهم تأثير تخثري للدم، لكن سموم الأنواع بوتوس اوكسيتانوس، بوتاكوس ساميا، بوتاكوس ايرينيكيولا، سكوربيو بينيكوس و الأروطوكيروس اينيزي لديهم تأثير ضد تخثري. في المستشفى قمنا بتحليل دموية على دم الملوغين باستعمال ليموغرام ، وجدنا أن نسبة الصفائح تتناقص خلال **24** ساعة من اجل العودة إلى النسبة الطبيعية، إذن التسمم العقربي لديه تأثير على التخثر داخل جسم الإنسان.

الكلمات المفتاحية : أمراض الدم ، التأثيرات ، السم ، العقرب.

