Résumé

La toxicité des venins de scorpions est attribuée essentiellement aux neurotoxines qu'ils contiennent. Leurs fixations sur les canaux ioniques, à la surface des cellules excitables, provoque la stimulation du système nerveux périphérique et la libération de plusieurs médiateurs chimiques, perturbant le fonctionnement de plusieurs systèmes biologiques de l'organisme.

La réponse inflammatoire induite par les venins de scorpions est un processus clé dans la pathogenèse de l'envenimation scorpionique. Cette réponse a été évaluée chez des souris N.M.R.I. au niveau des tissus cardiaque, pulmonaire et gastrique, 24 heures après l'injection d'une dose sublétale (0,5 mg/Kg) du venin d'*Androctonus australis hector* (*Aah*). Les résultats ont révélé une augmentation de la perméabilité des vaisseaux cardiaque, pulmonaire et gastrique, accompagnée d'une infiltration de cellules inflammatoires, notamment, les polynucléaires neutrophiles et éosinophiles. Un déséquilibre entre le système pro-oxydant (NO et du MDA) et antioxydant (Catalase et GSH) a été observé. Ces effets sont corrélés avec une augmentation des activités des métalloprotéases (2 et 9) ainsi qu'avec de graves altérations tissulaires. Le prétraitement des souris avec des antagonistes des récepteurs histaminergiques H1, H2 ou H4 a nettement diminué les désordres inflammatoires dans le cœur et les poumons. Néanmoins, l'inhibition du récepteur H3 a eu pour conséquence une réduction partielle de ces désordres. Les récepteurs H2 et H4 de l'histamine sont les cibles pharmacologiques les plus impliqués dans le processus inflammatoire au niveau gastrique. Par ailleurs, l'inhibition de la forme inductible de la cyclooxygénase (COX-2) a permis de réduire les perturbations inflammatoires induites par le venin d'*Aah* au niveau de tous les organes étudiés. Ces résultats pourraient contribuer à une meilleure compréhension du rôle de l'histamine via ses quatre récepteurs, ainsi que celui de la cyclooxygénase inductible dans la réponse inflammatoire induite par le venin scorpionique. En effet, cette étude propose une nouvelle thérapie utilisant comme cible pharmacologique le récepteur histaminergique H4, en plus des récepteurs H1 et H2, mais aussi la voie de la COX-2, pour atténuer les troubles inflammatoires induits lors des envenimations scorpioniques.

Mots clés: venin de scorpion, réponse inflammatoire, récepteurs de l'histamine, cyclooxygénase2, stress oxydatif, antioxydants.

Abstract

The lethality of scorpion venoms has been mainly associated with the presence of neurotoxins able to modify the functional properties of ion channels in excitable tissues, leading to repetitive neuronal depolarizations. The massive release of several chemical mediators contributes to a widespread inflammatory process and multi-organ failure. The inflammatory response which is an important event in the pathogenesis of scorpion envenomation, was assessed in the cardiac, pulmonary and the gastric tissues of N.M.R.I. mice, 24 hours after the injection of a subletale dose (0,5mg/Kg) of *Androctonus australis hector* (*Aah*) scorpion venom. The results revealed an increase in cardiac, pulmonary and gastric vessels permeability, accompanied with inflammatory cells infiltration including neutrophil and eosinophil cells. An imbalanced redox status marked by increased nitric oxide and malondialdehyde levels and decreased catalase activity was observed. On the other hand, our results showed that *Aah* venom induced significant decreased reduced-glutathione rates in the cardiac and the pulmonary tissues but increased levels of this antioxidant in the stomach. These findings were correlated with an increase of some extracellular matrix enzymes activities (metalloproteases 2 and 9) and with severe microscopic alterations. Pretreatment of mice with histamine H1, H2 or H4 receptor antagonists (Cetirizine, Cimetidine and JNJ 7777120, respectively) markedly alleviated these alterations in the heart and the lungs. Nevertheless, the inhibition of the H3 receptor by Betaserc slightly reduced these disorders. Histamine H2 and H4 receptors were the most pharmacological targets involved in the gastric oxidative inflammation. Their inhibition resulted in a significant reduction of the inflammatory events. Furthermore, inhibition of the inducible cyclooxygenase (COX-2) with Celecoxib, resulted in a marked prevention of the severe oxidative inflammation induced by the *Aah* venom in all studied tissues. These results suggest that histamine receptors and cyclooxygenase 2 pathway inhibition resulted in a reduction of some scorpion venom-induced inflammatory disturbances, and propose new therapy using as targets the H4 receptor in addition to histamine H1 and H2 receptors as well as, the COX-2 pathway to provide protective effects during severe scorpion envenomation.

Key words: scorpion venom, inflammatory response, histamine receptors, COX-2 pathway, oxidative stress, antioxidants.

ملخص

إن الخاصية السمية التي يتميز بها سم العقارب ترجع خاصة إلى النوروتوكسينات التي تحتويها، والتي و بعد تثبيتها على القنوات الأيونية المتواجدة على أغشية الخلايا الاهتياجية، تتسبب في تحريض الجهاز العصبي المحيطي و إفراز الكثير من الوسائط الكيميائية المسؤولة عن تعطيل تشغيل وظائف العديد من أجهزة العضوية . الاستجابة الالتهابية الناتجة عن سم العقارب تلعب دورا رئيسيا في فيزيوباتولوجية التسمم العقربي . تم تقييم هذه الإستجابة في مستوى الأنسجة القلبية، الرئوية و كذلك المعدية لفئران مسممة بجرعة غير قاتلة (0,5 ملغ/كلغ) من سم العقرب أوندروكتونيس أوستراليس هيكتور. أوضحت النتائج زيادة في نفاذية الأوعية الدموية القلبية، الرئوية و كذلك المعدية، مصحوبة بتسلل خلايا إلتهابية شملت كل من الخلايا المتعددة النوى المتعادلة و كذلك الخلايا الحمضة، بالإضافة إلى فقد توازن و اضطراب النظم الموالية لأجهزة الأكسدة، حيث تم تسجيل إرتفاع مستويات كل من أ حادي أكسيد النيتروجين و المالون ثنائي ألدهيد و انخفاض عمل الكاتالاز و مستوى الجليتاتيون في كل من القلب و الرئتين، بينما كان مستواه مرتفعا في المعدة . هذا وقد رافقت هذه النتائج إتلافات جسيمة في أنسجة الأعضاء المدروسة و كذا زيادة عمل بعض الانزيمات مثل الميتلوبروتيناز 2 و 9 (MMP-9, MMP-2) .معالجة الفئران بمضادات المستقبلات الهيستامينية ه1،ه2 أو ه4 قبل إحداث التسمم العقربي التجريبي، سمحت بالوقاية من هذه الإضطرابات و هذا على مستوى القلب و الرئتين، على عكس تثبيط المسقبل ه 3 الذي نتج عنه إنخفاض طفيف لهذه الاختلالات. لوحظ أيضا أن المستقبلات الهيستامينية ه2 وه4 هي الأهداف الفرماكولوجية الرئيسية المسؤولة عن الالتهاب التأكسدي المعدي. من جهة أخرى لوحظ أن تثبيط عمل السيكلوأوكسيجيناز 2 نتج عنه انخفاض الاضطرابات الناجمة عن سم العقرب وهذا في جميع الأعضاء المدروسة . النتائج المتحصل عليها في هذه الدراسة باستطاعتها المشاركة في معرفة الآلية المحرضة للعملية الإلتهابية الناجمة عن التسمم العقربي وتقترح علاجا جديدا يتركز على استهداف المستقبلات ه4 إلى جانب المستقبلات ه1 و ه2 و كذلك السيكلوأوكسيجيناز 2 من أجل تخفيف الأعراض الزاتجة عن العملية الالتهابية الناجمة عن سم العقارب .

المفاتيح: سم العقرب، الاستجابة الالتهابية، مستقبلات الهيستامين، السيكلوأوكسيجيناز 2،إجهاد الأكسدة مضادات الأكسدة