

---

## Résumé

L'irradiation gamma du venin de scorpion d'*Androctonus australis hector* et de sa fraction toxique majoritaire  $F_{Tox}G50$  en utilisant une dose de 2 kGy et un débit de dose de 765 Gy/h nous a permis de préparer des immunogènes non toxiques. La toxicité de ces deux antigènes est atténuée jusqu'à 20 DL50, alors que l'injection de 2 DL50 de l'antigène non irradié provoque la mort de la totalité des animaux. De plus, l'étude histologique a révélé l'absence d'altérations tissulaires au niveau des organes de souris envenimées avec l'antigène irradié soit le venin ou sa fraction  $F_{Tox}G50$ .

La distribution tissulaire des toxines du venin d'Aah natives et irradiées, a été étudiée par une approche immunohistochimique sur les coupes histologiques du cœur, poumon et du foie des souris envenimées par le venin ou la fraction  $F_{Tox}G50$ . L'observation microscopique des coupes du parenchyme pulmonaire, myocardique et hépatique comparativement à celles des témoins montre une distribution du venin et de sa fraction  $F_{Tox}G50$  avec un immunomarquage intense. Cependant, aucune immunoréactivité n'a été détectée dans le cas des antigènes irradiés au niveau du poumon et du cœur, la structure tissulaire reste semblable à celle observée pour les témoins. Cependant, au niveau du foie, les résultats de l'immunohistochimie montrent un immuno-marquage intense précisément au niveau des macrophages alors qu'aucune détection du venin irradié n'a été observée au niveau des hépatocytes. Ces résultats montrent que l'irradiation a non seulement permis de détoxifier les toxines mais a également induit une endocytose des toxines par les macrophages via leurs récepteurs scavengers. Les macrophages « scavenger » phagocytent de façon préférentielle les antigènes oxydés ou portant des charges négatives et par conséquent les toxines modifiées ne se lient plus à leurs cibles cellulaires spécifiques empêchant ainsi leur activité toxique.

Le type de la réponse immunitaire induite par le venin d'Aah avant et après son irradiation a été évalué par dosage des isotypes IgG1 et IgG2 des immunosérums de souris immunisées. Les immunosérums des animaux immunisés avec le venin natif ont un titre élevé en IgG1 en comparaison à celui des animaux immunisés avec le venin irradié. Par contre, le venin irradié induit un titre élevé en IgG2 en comparaison à celui produit chez les animaux immunisés avec le venin natif. La production élevée d'IgG1 induite par le venin natif peut être expliquée par la prépondérance de la réponse immunitaire de type Th2 (réponse humorale) impliquant ainsi les lymphocytes B comme cellules présentatrices d'antigènes (CPA). Le venin irradié quant à lui induit une réponse immunitaire prépondérante de type Th1 (réponse cellulaire) impliquant ainsi les macrophages comme CPA. Ces résultats suggèrent qu'après irradiation, Les composants du venin étant préférentiellement phagocytés par les macrophages portant des récepteurs « scavenger », entraînent un « switch » vers une réponse de type Th1, améliorant ainsi leurs propriétés immunogènes.

Par ailleurs, Ces deux immunogènes ont été utilisés dans une étude d'immunoprotection. Les résultats de cette expérimentation ont révélé que les souris immunisées avec le venin irradié ou avec la  $F_{Tox}G50$  sont protégées contre de forte dose du venin d'Aah à moyen-terme (1-3 mois). Cette protection s'est améliorée à long-terme (6-9 mois) après la fin d'immunisation pour les deux antigènes utilisés.

De plus, le titre en anticorps des immun-sérums des souris vaccinées a été évalué par ELISA avant leur envenimation avec le venin d'Aah à différents temps après la fin d'immunisation. Un titre élevé en anticorps a été obtenu à 1 mois. Cependant, l'amélioration de la protection des souris vaccinées ne semble pas du au faible titre en anticorps anti-antigène irradié obtenus à 3, 6 et 9 mois de la fin d'immunisation. L'ensemble des résultats montrent que d'autres facteurs additifs à la présence des anticorps neutralisants interviendraient dans la protection des souris à long terme.