

## Résumé

La toxicité des venins de scorpions est due presque exclusivement à la présence des toxines actives sur les canaux sodium potentiel dépendant, impliqués dans la transmission de l'influx nerveux. Ces toxines induisent des perturbations au niveau des systèmes nerveux, cardiovasculaire et respiratoire. L'œdème pulmonaire est commun à tous les sujets gravement envenimés, il représente la cause principale de décès.

Le scorpion *Androctonus australis Hector* (Aah) contient trois toxines alpha (I, II et III) actives sur les canaux sodium, responsables de la quasi-totalité de sa toxicité chez les mammifères. La toxine Aah II est celle qui présente la toxicité la plus élevée du venin.

L'immunothérapie reste à l'heure actuelle le seul traitement des envenimations scorpioniques. L'efficacité de ce traitement dépend de la forme des molécules utilisées, du délai de leur administration, de la voie et des doses d'immun-sérums administrées et de leur pouvoir neutralisant.

Cette étude a consisté d'une part, à identifier les médiateurs humoraux et cellulaires responsables du développement de l'œdème pulmonaire observé lors d'une envenimation expérimentale avec le venin d'Aah et ses toxines. L'efficacité de l'immunothérapie sur les changements physiopathologiques et inflammatoires causées par le venin d'Aah et ses toxines en comparant différentes préparations d'anticorps a été également abordée.

L'étude immunohistochimique a montré que les toxines d'Aah sont détectées au niveau des poumons et cœur des animaux envenimés, et sont localisées notamment au niveau de l'interstice et des artérioles pulmonaire ainsi qu'au niveau des fibres myocardiques. Leur présence dans ces tissus semble être responsable du développement d'une réaction inflammatoire. En effet, l'injection intrapéritonéale du venin ou de ses toxines induit des changements myocardiques et pulmonaires caractérisés la présence d'œdèmes. L'œdème pulmonaire est associé à une élévation de la perméabilité vasculaire, une accumulation de liquide dans les poumons ainsi qu'un influx des cellules inflammatoires dans les cavités péritonéales et pleurales. Une séquestration leucocytaire dans les espaces alvéolaires et entre les fibres myocardiques hypertrophiées ainsi qu'une élévation du taux des cytokines (IL-6, et IL-10) et de l'histamine sont également observés au niveau des poumons des animaux envenimés avec le venin ou ses toxines. L'utilisation d'inhibiteurs de la phospholipase A2 endogène (Dexaméthasone), de la cyclo-oxygénase (Indométacine) et d'un antagoniste des récepteurs H1 de l'histamine (Prométhazine), 1 heure avant envenimation des animaux avec le venin ou avec ses toxines, a permis de réduire aussi bien l'œdème formé que le bleu d'Evans extravasée dans les poumons. Ces résultats suggèrent l'implication des cytokines, des prostaglandines, des leucotriènes, du PAF et de l'histamine dans la genèse de l'œdème pulmonaire.

L'administration des anticorps IgG anti-Aah II, des fragments Fab, F(ab')<sub>2</sub> anti-FtoxG-50 ou l'association des fragments F(ab')<sub>2</sub>/Fab 30 min, après envenimation des animaux a permis une neutralisation quasi-totale des toxines circulantes au niveau du sérum, du cœur et du pancréas. Cette neutralisation reste cependant partielle au niveau des organes poumons, foie et des reins. L'administration de ses anticorps a également permis une neutralisation de la quasi-totalité des lésions induites au niveau du parenchyme pulmonaire et du myocarde. Le processus inflammatoire induit par l'envenimation semble également être corrigé par l'utilisation de l'immunothérapie. En effet, une réduction de la migration de toutes les populations leucocytaires dans la cavité péritonéale ainsi que du taux de l'IL-6 ont été également observées suite à l'immunothérapie.