

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université des Frères Mentouri Constantine 1

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie Appliquée

Mémoire

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master Professionnalisant

Filière : Sciences Biologiques.

Spécialité : Microbiologie et Hygiène Hospitalière.

Par : LOUCIF ASMA

OUFFROUKH ZOUBEIDA

Thème

Toxicité de venin des *Buthidés* et activité antibactérienne

Soutenu le 24/07/2019

Jury d'évaluation :

Président de jury : Pr BELABED .K (Professeur –CHU Constantine)

Rapporteur : Pr BELMAHI .H (Professeur –CHU Constantine)

Examineur : Dr BENHAMDLA (Maitre de conférence B- UFM Constantine 01)

Année universitaire : 2018 - 2019

Remerciements

D'abord, nous remercions Dieu le tout puissant, qui nous a donné la force et la patience pour réaliser ce travail.

Nous exprimons nos sincères remerciements à notre encadreur monsieur le professeur Belmahi Mohamed Habib d'avoir accepté de diriger notre travail.

Nous exprimons notre grande considération et nos remerciements au professeur Benlabed Kadour qui avait fait honneur de présider notre jury dévaluation.

C'est avec un très grand plaisir que nous remercions infiniment le Dr Benhamdi Asma d'avoir accepté de juger notre travail

Nous voudrions

Nous tenons à remercier l'équipe du laboratoire de toxicologie et celle du laboratoire de bactériologie du CHU de Constantine

Enfin on remercie nos professeurs et tous ceux qui ont contribué à la réalisation de ce travailler

Veillez accepter nos sincères remerciements

Dédicaces

A mes très chers parents

Les deux personnes qui ont toujours été présentes pour me chérir, me protéger et me soutenir tant moralement que matériellement pour que je puisse atteindre mon but.

Vos bénédictions ont été pour moi le meilleur soutien durant ce long parcours.

Aucun mot ne saurait exprimer ma reconnaissance et ma gratitude à votre égard, Puisse ce mémoire symboliser le fruit de vos longues années de sacrifices consentis pour mes études et mon éducation.

Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon amour et de mon attachement indéfectible. Puisse mon Dieu, le tout puissant, vous protéger et vous accorde une meilleure santé et une longue vie.

A mes très chères sœurs

Fatima ,Zohra, Farah et mon frère Midou

Merci pour votre affection, votre aide et votre soutien qui ont marqué tous les stades de ma vie. Je vous remercie énormément et j'espère que vous trouverez dans cette thèse l'expression de mon affection pour vous. Je vous souhaite un avenir florissant et une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité. Que Dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent.

A mes cousins et cousines

A tous les membres de ma famille petits et grands

Pour votre soutien et vos encouragements. Veuillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection la plus sincère. Que Dieu le tout puissant, vous protège et vous garde.

A mes amis(es)

Marwa, Aya, Kawthar, Khawla,Nour el houda,Lina

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des sœurs et des amis sur qui je peux compter. En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

A mon binôme Ouffroukh Zoubaida

Pour son encouragement et son soutien.

A tous ceux qui me sont trop chers et que j'ai omis de citer.

Asma

Dédicaces

A mes très chers parents

Ouffroukh Ammar et Haddad Malika

Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour vous. Vous m'avez comblée avec votre tendresse et affection tout au long de mon parcours. Vous n'avez cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, vous étiez toujours présents à mes côtés pour me soutenir quand il fallait. Vos conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite. Votre patience sans fin, votre compréhension et vos encouragements sont pour moi le soutien indispensable que vous avez toujours su m'apporter. Je vous dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester votre fierté et ne jamais vous décevoir. Puisse Le Tout Puissant vous donne santé, bonheur et longue vie afin que je puisse vous combler à

Mon tour.

A mes chères sœurs

Souad, Amel, Maya, Zina pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral, Merci d'être toujours à mes côtés, par votre présence, par votre amour dévoué et votre tendresse, je prie Dieu le tout puissant pour qu'il vous donne bonheur et prospérité.

A mon petit frère Ibrahim pour son appui et ses encouragements, puisse Dieu le tout puissant exhausser tous ses vœux.

Aux petits de la famille

Lilia, Simon, Ines, Sami , Adam et Mayssa .

A mon binôme Loucif Asma

Pour son encouragement et son soutien

A tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin dans la réalisation de ce travail. A tous mes professeurs et maîtres, avec tous mes respects et mon éternelle reconnaissance.

Zoubeida

I.	Remerciements	
II.	Dédicaces	
III.	Table des matières	
IV.	Liste des abréviations	
V.	Listes des figures	
VI.	Liste des tableaux	
	Introduction	02
Première partie : Synthèse bibliographique		
I.	Généralités	05
1.	Epidémiologie du scorpionisme	05
2.	Distribution des scorpions	05
a.	Espèces de l'ancien monde	06
b.	Espèces du nouveau monde	09
II.	Venins	11
1.	Définition des venins.....	11
2.	Classifications des venins	11
2.1.	Les différents appareils à venins	12
2.2.	Classification des scorpions dans le monde des venins.....	13
3.	Composition des venins	14
3.1.	Enzymes.....	15
3.1.1.	Acétylcholinestérase	15
3.1.2.	L-amino acide oxydase	16
3.1.3.	Phospholipases.....	16
3.1.4.	Protéases	17
3.1.5.	Hyaluronidase.....	17
3.1.6.	Phosphoestérases.....	17
3.2.	Toxines.....	17
3.2.1.	Neurotoxines.....	18
3.2.2.	Cytotoxines.....	18
III.	Mode d'action des venins de scorpion.....	19
1.	Les toxines actives sur les canaux sodiques	19
2.	Les toxines actives sur les canaux potassium	20
3.	Action sur l'acétylcholine.....	21
IV.	Les manifestations cliniques :.....	23

1. Les signes cardiovasculaires.....	23
2. Les signes biologiques.....	24
3. Les signes neurologiques.....	24
4. Les signes respiratoires.....	25
5. Les signes hématologiques.....	25
V. Effets bénéfiques du venin de scorpion	26
1. Anticancéreux	26
2. Effet antimicrobien	27
3. Action insecticide.....	28
4. Coagulants et antidouleur.....	28
VI. Traitement	29
1. Traitement symptomatique.....	29
2. L'immunothérapie antivenimeuse.	29

Deuxième partie : étude expérimental

1. Lieu et période d'étude.....	31
2. Matériel.....	31
2.1. Matériel biologique	31
2.1.1. Venin.....	31
2.1.2. Souches bactériennes.....	31
2.1.3. Matériel animal	31
2.2. Matériel non biologique.....	32
2.2.1Appareillage.....	32
2.2.2Milieux de culture	32
3. Méthodes.....	32
3.1. Détermination de l'activité antibactérienne	32
3.2. Antibiogramme en milieu gélosé : Méthode des disques	32
3.2.1. Préparation des disques stériles.....	32
3.2.2. Repiquage des souches ATCC.....	33
4. Préparation des dilutions de venin	35
5. Antibiogramme en milieu Mueller -Hinton	35
6. Etude de la toxicité.....	37
Résultats	38
Discussion.....	43
Conclusion	45
Références bibliographiques.....	47
Résumé	
Abstract	
ملخص	

- (A) : Androctonus.
- (ATB): Antibiotique.
- (ATCC): Américain Type Culture Collection.
- (AML): Amoxicilline.
- (AMP) :Peptides antimicrobiens
- (B): Buthus.
- (BPP) : Peptides potentialisant la bradykinine
- (CMI) : Concentration Minimale Inhibitrice
- (CMB) : Concentration Minimale Bactéricide
- (CTX):Cefotaxine
- (E): Erythromycine
- (ES) : Envenimation Scorpionique.
- (E.c):*Escherichia coli*
- (FAD): flavine adénine d'un nucléotide
- (GN): Gélose Nutritive
- (LAAO): L-amino acideoxydase
- (MH): Mueller-Hinton
- (NCCLS): National Comity For Clinical Laboratory
- (PEN): Pénicilline
- (PLA): phospholipases
- (Ps):*Pseudomonas aeruginosa*
- (Sa):*Staphylococcus aureus*
- (T): Témoin
- (TIC): Ticarcilline
- (V): Venin

Figure 01 : <i>Androctonus australis</i> (de l'Algérie à l'Égypte). 10-12 cm de long.	07
Figure 02 : <i>Androctonus mauritanicus</i> (endémique du Maroc) Jusqu'à 9 cm de long.	07
Figure 03 : <i>Buthus franzwernerii</i> (endémique du Maroc, Inde).....	08
Figure 04 : <i>Buthus occitanus</i> (Pourtour méditerranéen, Pays de sahel).....	08
Figure 05 : Espèces de scorpions dangereuses pour l'homme	10
Figure 06 : Les différentes familles de la classe des scorpions.....	13
Figure 07 : Vue ventrale et dorsale d'un scorpion.....	14
Figure 08 : Sites d'action des phospholipases.....	16
Figure 09 : Mode d'action du venin de scorpion.....	20
Figure 10 : Mécanisme de blocage de la transmission neuromusculaire.....	22
Figure 11 : Disques stérilisés.....	33
Figure 12 : Absence de pousser des microorganismes.....	33
Figure 13 : <i>Escherichia coli</i> après isolement.....	34
Figure 14 : <i>Staphylococcus aureus</i> sensible après isolement.....	34
Figure 15 : <i>Pseudomonas aeruginosa</i> après isolement.....	34
Figure 16 : Antibiogramme des trois souches en présence de venin V1	36
Figure 17 : Antibiogramme des trois souches en présence de venin V2.....	36
Figure 18. Souris NMRI.....	37
Figure 19 : Evaluation de l'activité antibactérienne : V1/V2 avec <i>E. Coli</i>	39
Figure 20: Evaluation de l'activité antibactérienne : V1/V2 avec <i>Staphylococcus aureus</i>	41
Figure 21: Evaluation de l'activité antibactérienne : V1/V2 avec <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	42
Figure 22 : Résultats de l'étude de toxicité.....	44

Tableau 01 : Répartitions des espèces du nouveau monde.....	10
Tableau 02 : Les Antibiotiques testés.....	35.
Tableau 03 : Activité de V1/V2 sur <i>E .coli</i>	39
Tableau 04 : Activité de V1/V2 sur <i>Staphylococcus aureus</i>	41
Tableau 05 : Activité de V1/V2 sur <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	42.
Tableau 06 : Résultats toxicologiques.....	43

Bactéries, virus, micro-algues, champignons, plantes et animaux comptent de nombreuses espèces produisant des poisons biologiques extrêmement divers qui leur permettent de survivre dans des environnements difficiles. Ces substances, nommées toxines, agissent avec efficacité souvent à faible dose, altérant le bon fonctionnement physiologique des proies. Certaines sont douées d'activités enzymatiques. D'autres possèdent une capacité à se fixer spécifiquement sur des cibles importantes au plan physiologique (organes, système nerveux), ce qui engendre des perturbations majeures qui conduisent souvent à la mort de l'organisme touché.

Ces substances chimiques sont évidemment perçues comme des menaces potentielles par l'espèce humaine, par leur accumulation dans la chaîne alimentaire ou leur utilisation en tant qu'armes biologiques. Les venins occasionnent de fortes douleurs, des perturbations physiologiques, parfois dangereuses, quelquefois mortelles. Et pourtant ces toxines animales sont étudiées pour leur potentiel biotechnologique et leurs applications thérapeutiques comme par exemple le traitement des maladies nerveuses et cardiovasculaires, les cancers, le diabète, les désordres auto-immuns, la douleur et autres pathologies.

Epidémiologie du scorpionisme

De nos jours L'envenimation scorpionique est devenu un sérieux problème médical et une vraie menace dans un certain nombre de pays du monde, en particulier, au centre et sud d'Amérique, en nord d'Afrique, au moyen orient et en Inde [1,2]. Au Maroc, les données épidémiologiques établies par le centre Anti-poison et de pharmacologie du Maroc montrent que les piqûres scorpioniques se placent en tête de toutes les intoxications relevées par le centre [3], avec un taux de létalité globale de 0,8% pouvant atteindre 5,3% dans certaines régions [4].

Dans les autres pays du nord d'Afrique, le scorpionisme est responsable de 40.000 cas en Tunisie [5], 47.521 piqûres de scorpion en 2002.

En **Algérie** 14.962 cas de piqure [6] ; Dans le sud de la Libye, on a enregistré 900 piqûres en 1987 [7]. Au Maroc, 24902 cas ont été collectés durant l'année 2004 [8], les enfants d'âge inférieur à 15ans représentent, chaque année, 30% de la population piquée, et le sexe ratio est invariablement compris entre 0,9% et 1% témoignant du caractère aléatoire de la piqûre. L'incidence moyenne actuelle des piqûres scorpioniques au Maroc est de 1,2‰.

Elle diffère d'un pays à l'autre. Elle est de 0,18 ‰ au Venezuela [9], de 0,9‰ en Arabie Saoudite [10], de 1,56‰ en **Algérie** [11].

Chaque année environ 40.000 décès dus aux envenimations scorpioniques sont enregistrés dans le monde [12].

Des études cliniques et expérimentales ont mis en question le problème de la sérothérapie qui a longtemps été le traitement spécifique le plus communément employé.

A l'heure actuelle de nombreuses études ont permis de décrypter la composition des venins de scorpions et d'élucider leurs mécanismes d'action.

De nos jours l'utilisation des antibiotiques est devenue abusive ce qui a mené à une impasse thérapeutique dans plusieurs cas l'innovation dans la biologie est devenue un sujet d'actualité pour trouver de nouvelles approches pour remplacer les antibiotiques.

L'objectif de notre travail est venu de développer cette idée « guérir le mal par le mal »

Ainsi notre travail ramène des données bibliographiques sur les venins aussi bien sur le plan toxicologique que sur le plan des activités bénéfiques. Selon des recherches effectuées le venin des scorpions contient des composés capables d'éliminer des bactéries.

Malheureusement, ces mêmes composés sont toxiques à l'être humain. Mais des chercheurs du Massachusetts ont peut-être trouvé une solution.

Ils ont créé des variantes d'un peptide tueur de bactérie efficaces, mais non toxiques pour les cellules humaines

Notre travail pratique non exhaustif va essayer de prouver cette activité antibactérienne des venins de scorpions algériens « *Buthidés* ».

Cette nouvelle activité a été caractérisée comme étant attribuée à une molécule responsable de l'action antibactérienne sur plusieurs souches (Gram positives et Gram négatives champignons).

Les propriétés antibactériennes de cette molécule pourraient être utilisées en tant qu'antibiotique dans le cas d'une résistance.

I. Généralités

1. Description du scorpionisme

Les scorpions constituent un ordre numériquement important, comptant environ de 1500 espèces, toutes venimeuses. Ils sont caractérisés par une morphologie bien particulière : leur post-abdomen ou queue se termine par un telson postérieur à l'anus, renfermant une glande à venin dont le contenu s'évacue par un aiguillon recourbé et acéré, dont les deux orifices de sortie sont subterminaux et symétriques. La glande à venin est entourée d'une couche musculaire striée que l'animal contracte volontairement, de telle sorte qu'une piqûre peut ne pas s'accompagner d'une inoculation de venin. L'ordre des scorpions est divisé en un petit nombre de familles, sept à neuf selon les auteurs, parfois réparties en deux ensembles considérés alors comme les sous-ordres [13]. La famille des *Buthides*, la plus importante, constitue à elle seule l'ensemble des *Buthoïdes*. Elle réunit 40% des espèces, et la quasi-totalité des espèces dangereuses pour l'homme. Sans doute en raison de leur importance médicale, les scorpions de cette famille sont aussi les plus étudiés, tant leur venin que leur comportement ou leur biologie. Les autres familles sont regroupées dans l'ensemble des *Chactoides*, qui renferment le géant des arthropodes terrestres : *Pandinus imperator*, espèce forestière mais aussi de la savane de l'Afrique de l'Ouest, non dangereuse pour l'homme, et appartenant à la famille des *scorpionidés*, pourrait dépasser 20cm de long. Les relèves des piqûres de scorpion sont rarement systématiques, et les statistiques sont surtout hospitalières [14]. Plus récemment, diverses statistiques globales ont été publiées : elles montrent la sous-estimation habituelle de la fréquence de l'envenimation scorpionique [15, 16, 17].

2. Distribution des scorpions

Les scorpions vivent dans des territoires ne s'étendant pas au-delà du 50ème parallèle. Ils peuvent occuper les biotopes les plus divers, plaine mais aussi plateaux d'altitude (Mexique) ou même haute montagne jusqu'à 5 000 m et davantage, tel *Scorpiops Montanus*, des chaînes de l'Himalaya, ou *Orobothrius crassimanus* de la Cordillère des Andes. Considérés comme des représentants typiques de la faune des déserts chauds (Sahara), ils vivent tout aussi bien en savane (Afrique tropicale) qu'en forêt. On les rencontre principalement en zone intertropicale ou en zone tempérée chaude (Afrique du Nord). L'une des caractéristiques de la faune scorpionique est son taux d'endémisme élevé. Peu d'espèces possèdent une large distribution, et une seule est considérée comme ubiquiste, le *Buthide* inoffensif *Isometrus maculatus*.

Une autre caractéristique est la coexistence, sur les territoires où vivent les scorpions, de représentants de la famille des *Buthidés* et de représentants des *Chactoïdes*, à la seule exception de l'Italie, qui héberge seulement des *Chactoïdes* du genre *Euscorpilus*. Ce constat implique que tout territoire où l'on note la présence de scorpions peut compter une ou plusieurs espèces dangereuses. De ce fait, la carte de répartition des espèces dangereuses est vaste, même amputée de zones ne comportant aucune espèce dangereuse de scorpions : Océanie, Madagascar, Afrique équatoriale, Chili et quasi-totalité de l'Argentine. On peut par ailleurs noter les progressions de scorpions d'intérêt médical. Deux explications principales sont retenues : une expansion de proche en proche, par exemple pour *Androctonus australis* et peut-être *Leiurusquinques triatus* sur le continent africain, et un transport accidentel par l'homme (voiture, caravane, camion) pour d'autres espèces, tel *Centruroides exilicauda* aux Etats-Unis. Au Brésil, l'espèce hautement dangereuse *Tityus serrulatus* s'adapte aisément à l'urbanisation. Son expansion est facilitée par sa reproduction par thénogénétique et son opportunisme alimentaire, les blattes constituant l'une de ses proies favorites. Combinant les effets d'une propagation de proche en proche et d'un transport accidentel par l'homme (rail, route), *T. Serrulatus* est devenu, et de loin, la principale espèce responsable du scorpionisme grave dans l'état de Sao Paulo et le district Fédéral, car son expansion s'accompagne en outre de la régression d'autres espèces non opportunistes, les unes dangereuses ou potentiellement dangereuses et sexuées (*Tityusbahiensis*, *Tityusfasciolatus*), les autres inoffensives (*Ananterisbalzani*).

a. Espèces de l'ancien monde

Androctonus sp. : le genre *Androctonus* comprend plusieurs espèces dangereuses qui couvrent un vaste territoire, du Maroc à l'ouest de la péninsule arabique. Leur distribution est cependant inégale. *A. aeneas*, le plus petit des *Androctonus* cités, de couleur noire, connu au Maghreb, toujours en faible densité, possède peut-être une distribution plus étendue, difficile à préciser en raison de sa relative rareté. En particulier, sa présence en région subsaharienne demande à être précisée. Son venin est puissant, et des accidents mortels sont régulièrement signalés, en dépit du faible nombre de piqûres dont il est responsable. *A. Australis*, est largement plus répandu, de l'Algérie à l'ouest à l'Egypte et au nord de l'Arabie à l'est (figure 01).

Plusieurs sous-espèces ont été décrites, dont le venin est inégalement toxique. La sous-espèce dominante en Tunisie est *a. garzonii*, il est considéré comme un des scorpions les plus dangereux.

Son aire de distribution tend à s'étendre. Sans être une espèce anthropophile, il peut s'accommoder d'une urbanisation qui n'est pas trop dense et il est capable de coloniser de proche en proche de nouveaux territoires .



Figure 01 .*Androctonus australis*. [18]

Crassicauda : possède une distribution disjointe : Maghreb d'une part, où il est relativement rare et difficile à distinguer de l'espèce suivante, Arabie d'autre part. Il paraît un peu moins dangereux que les trois autres espèces citées. *A. mauritanicus* est endémique du Maroc où il représente, et de loin, la principale espèce responsable des accidents scorpioniques graves [18] (figure 02).



Figure 02 .*Androctonus Mauritanicus* . [18]

D'autres espèces de ce genre sont probablement dangereuses, tel *A. hoggarensis* du Niger, ressemblant beaucoup à *A. australis* avec lequel la confusion est possible. Dans ce pays, les scorpions responsables de piqûres mortelles ne sont pas complètement identifiés, hormis *Leiurusquinques triatus* *Buthotus sp.*

Genre insuffisamment défini, rassemble des espèces à statut provisoire. *B. tamulus* n'est plus considéré comme un *Buthus*, mais comme un *Mesobuthus* par de nombreux auteurs.

Quoi qu'il en soit, cette espèce de taille modeste, le "red scorpion" de l'Inde, est responsable de nombreux décès. *B. franzwernerii*, espèce de grande taille endémique du Maroc, dont on a décrit

Deux sous-espèces, a été longtemps considérées comme inoffensif (figure 03). Une récente enquête de Touloun [18], rapportant cinq décès en quatre ans dus à cette espèce, conduit à la classer parmi les espèces dangereuses.



Figure 03 . *Buthus Franzweneri* [18] .

Buthus occitanus : cette espèce occupe un vaste territoire disjoint. On la trouve au nord du bassin méditerranéen, sur le pourtour de celui-ci. Elle est considérée comme inoffensive en France, où elle est devenue assez rare. Comme en Espagne, où quelques accidents sérieux ont été signalés, elle se rencontre en plaine mais aussi en moyenne altitude (500 à 1 000 m). Présente en Afrique du Nord, du Maroc jusque en 'Egypte et à la Palestine, elle est régulièrement, dans ce large secteur, à l'origine de piqûres mortelles. On rencontre enfin *B. occitanus* dans les pays subsahariens du Sahel, avec une distribution en îlots, actuellement imprécise, de même que reste mal connue sa dangerosité dans ces régions [18] (figure 04).



Figure 04 . *Buthus Occitanus* . [18].

L'hypothèse d'un complexe d'espèces a été suggérée. De nombreuses sous espèces ont été décrites. En Tunisie, et jusqu'en Egypte, vit la sous-espèce *B.o. tunetanus*. *Leiurus quinques triatus* : le genre *Leiurus* est monospécifique, et l'espèce est l'une des plus dangereuses.

Son aire de répartition est vaste, de la Mauritanie à l'ouest jusqu'à l'Irak, et peut-être au-delà. En Afrique, elle s'étend au sud jusqu'au pays du Sahel, tout en étant absente du cœur du Sahara. En Afrique de l'est, elle sévit de l'Egypte au nord jusqu'à la Somalie au sud. · *Parabuthus sp.* est un genre présent en Afrique du sud, en Afrique de l'est et au Proche-Orient. Il comprend plusieurs espèces dont le danger n'est évalué que pour certaines d'entre elles. *P. granulatus* est considéré en Afrique du sud comme le plus dangereux : la létalité chez l'enfant peut s'élever à 20 %. La dangerosité de *P.*

Liosoma, espèce de grande taille proche morphologiquement du genre *Androctonus*, présente en Afrique de l'est et en Arabie, est ignorée. Toutefois, elle n'est pas rangée au nombre des espèces dangereuses en Arabie. *Hemiscorpiolepturus* est un Scorpionidé d'Irak et d'Iran. C'est le seul *Chactoïde* d'importance médicale. Les effets de son venin sont retardés, et les réactions cutanées généralisées peuvent être intenses.

b. Espèces du nouveau monde

Les espèces dangereuses du Nouveau Monde sont des *Buthides* des genres *Centruroides* et *Tityus*. Le genre *Rhopalurus* est sensiblement moins à craindre. Le genre *Centruroides* est surtout présent en Amérique du Nord et en Amérique centrale, mais on le trouve aussi en Colombie, au Pérou, au Venezuela, en Guyane. Il compte de nombreuses espèces dangereuses. Le principal est *C. suffusus*, espèce au dimorphisme sexuel marqué, abondante au Mexique. On citera encore *C. noxius*, *C. infamatus*, *C. sculpturatus*.

Le genre *Tityus* est sud-américain, essentiellement brésilien. Trois espèces sont particulièrement à craindre : *T. bahiensis*, *T. trinitatis* et surtout l'espèce parthénogénétique et anthropophile *T. serrulatus*, de loin la plus souvent en cause dans les accidents graves de scorpionisme au Brésil. Par ailleurs, si on considère à l'échelle planétaire l'ensemble des envenimations humaines, il apparaît que les envenimations scorpioniques ont la létalité la plus élevée. Les principaux pays touchés par le scorpionisme sont (figure 05 et tableau 01) :

- En Afrique : tous les pays nord sahariens, l'Afrique de l'Est nord équatoriale, les pays riverains du Sud Sahara, l'Afrique du Sud. En zone équatoriale, à Madagascar, la faune scorpionique n'est pas dangereuse pour l'homme.
- En Amérique : le Mexique et les régions limitrophes des Etats-Unis, la Colombie, le Venezuela, le Brésil, la Guyane,
- En Asie : le Proche-Orient, le Moyen-Orient, l'Inde.

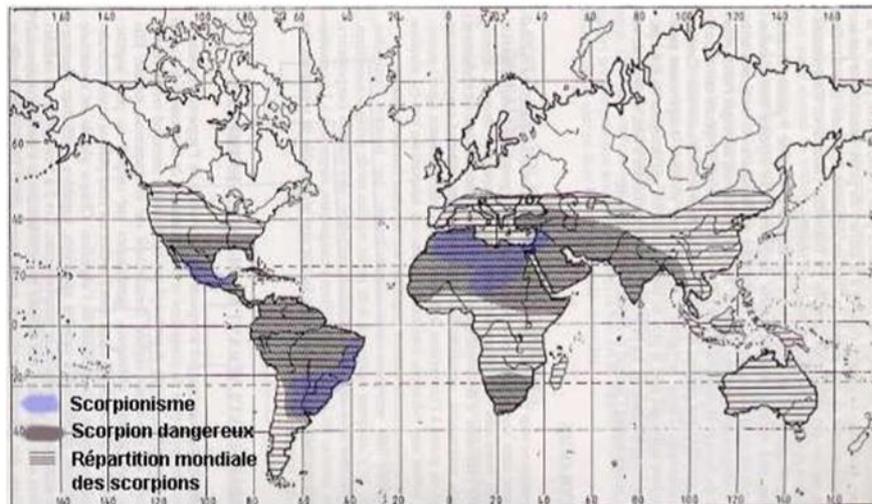


Figure 05 . Espèces de scorpions dangereuses pour l'homme [120].

Tableau 01 .Répartition des espèces du nouveau monde [9].

ANCIEN MONDE			
Genre	Espèce	Distribution	Remarques
<i>Androctonus</i>	<i>Aeneas</i>	Afrique nord saharienne.	Faible densité
	<i>Australis</i>	De l'Algérie à l'Egypte	Plusieurs sous-sp.
	<i>crassicauda</i>	De l'Afrique du nord à l'Arabie Saoudite.	Plusieurs sous-sp.
	<i>Mauritanius</i>	Endémique du Maroc	
<i>Buthotus</i>	<i>Franzweri</i>	Endémique du Maroc	Deux sous-sp. parfois classées dans le genre <i>Mesobutus/Butus</i>
	<i>tamulus</i>	Inde	
<i>Buthus</i>	<i>occitanus</i>	Pourtour méditerranéen et pays du Sahel	Dangerosité variable
<i>Leirus</i>	<i>quinquestrianus</i>	Vaste répartition : Afrique, moyen orient	Genre monosp.
<i>Parabutus</i>	<i>Granulatus.</i>	Afrique du sud. Afrique de l'est. Arabie.	Dangerosité mal connue.
<i>Hemiscorpius</i>	<i>lepturus</i>	Irak, Iran	Scorpionidé. Dangerosité ?

II. Venins

1. Définition des venins

De nombreux organismes vivants, procaryotes ou eucaryotes, sont capables d'élaborer des substances toxiques.

En biologie animale, on appelle « venins » des poisons d'origine animale. Ces venins sont soit injectés, soit projetés sur un prédateur potentiel ou une proie en vue de la paralyser ou de la tuer, soit excrétés à la surface du tégument, soit contenus dans les milieux intérieurs ou les tissus des animaux. [20]

On distinguera les animaux venimeux actifs, capables d'injecter leur venin, ou du moins ayant un comportement offensif (scorpions, serpents), des animaux venimeux passifs dont le venin ne s'exprime qu'en situation de défense (batraciens, diplopodes).

De plus, la différence entre les animaux venimeux, qui préférentiellement seront traités dans ce volume, et les animaux vénéneux dont l'ingestion ou le contact avec leur milieu intérieur (sang ou tissus) provoque des réactions nocives d'empoisonnement (poisson-globe, papillons et autres insectes). [21]

On peut en extraire des toxines (du grec toxicon : poison pour flèche), c'est-à-dire des espèces chimiques bien définies, à effet physiologique nocif plus ou moins spécifique, et d'autres substances. Un venin contient souvent plusieurs toxines, plusieurs enzymes. [22]

Il existe chez les procaryotes (bactéries), chez les eucaryotes végétaux (protistes végétaux et végétaux pluricellulaires), ainsi que chez les champignons, de très nombreuses toxines (toxines bactériennes, alcaloïdes) et parfois même de véritables venins (euphorbiacées, urticacées, bufoténine) de certains champignons ayant le sens, dans certaines langues, de « siège de crapauds » [22]. Certaines de ces substances sont utilisées par les animaux pour leur protection.

On appelle venin toute substance toxique produite par des animaux et destinée à tuer ou paralyser leurs proies. Les venins sont souvent des mélanges complexes de substances chimiques variées, surtout des enzymes qui servaient probablement originellement à faciliter la digestion des proies. [21]

2. Classifications des venins

Les venins se situent donc dans un vaste ensemble de substances produites par les êtres vivants et intervenant dans les relations entre animaux, le venin est en général sécrété par l'animal lui-même dans des glandes spécialisées, on parlera alors de venin d'origine endogène [22].

Certains venins, notamment chez les *hyménoptères*, contiendraient des phéromones qui pousseraient les individus constituant la colonie à des réactions collectives, défensives ou agressives. Par contre, de nombreux animaux, vertébrés comme invertébrés, utilisent pour leur défense des substances qu'ils ne produisent pas eux-mêmes mais qu'ils empruntent à des bactéries, des algues unicellulaires, des végétaux, voire à d'autres animaux ; on parlera alors de venins ou de substances toxiques d'origine exogène. [23]

2.1. Les différents appareils à venins

Chaque appareil est adapté aux besoins exacts de l'animal qui l'emploie. Chez les reptiles la venimosité est indiquée par la présence de glandes labiales dont les sécrétions sont bien entendu toxiques. Pour transmettre ces sécrétions, les reptiles ont recours à des crochets buccaux disposés sur le maxillaire supérieur. Parmi les *colubridés* (parmi lesquels les couleuvres), certains possèdent des dents pleines sans sillon ni canal et ne peuvent donc pas injecter de venin, s'ils en possèdent. Ils se contentent de mordre et de laisser couler le venin sur la plaie. Le résultat est moins efficace qu'en cas d'injection. D'autres ont des crochets situés dans la partie postérieure du maxillaire. Leur venin sert ainsi principalement à initier la digestion. [24]

Beaucoup plus dangereux sont les *protéroglyphes*, c'est-à-dire les serpents dont les crochets sont situés à l'extrémité antérieure du maxillaire. Leurs crochets sont telle l'aiguille d'une seringue. Leur efficacité est de plus accrue par la présence d'un système compresseur, le venin est cette fois injecté. Ces serpents sont regroupés dans la famille des *Elapidés* comprenant en outre les fameux cobras « cracheurs » capables de projeter leur venin à plus de deux mètres, en visant les yeux de leur cible. Chez les *Vipéridés*, le mode d'injection est encore amélioré. La glande possède toujours un système de compression mais le crochet, pouvant atteindre quatre centimètres, est articulé [24].

Au repos, il est horizontal et lors de la piqûre il bascule, pointé vers l'avant. Ces serpents sont les *solénoglyphes*. Leur principale différence avec les *protéroglyphes* réside dans le fait que grâce aux crochets articulés, ils peuvent piquer au lieu de mordre.

Chez les scorpions, l'appareil à venin est situé dans le post-abdomen et le venin est injecté par le truchement d'un aiguillon acéré [17].

Tous les unicellulaires sont venimeux et dispersent le venin grâce à des soies urticantes du type de celles des chenilles terrestres. L'usage du venin est donc purement défensif. Les cnidaires (méduses) sont également venimeux. Ils ont besoin d'armes chimiques contre les prédateurs et pour paralyser des proies plus évoluées et plus rapides qu'eux.

2.2. Classification des scorpions dans le monde des venins

L'ordre des scorpions comprend un millier d'espèces, toutes venimeuses, inégalement dangereuses pour l'homme [25]. On distingue deux sous-groupes, auxquels on n'a pas encore accordé le rang de sous-ordres [26], les *Buthoïdes* et les *Chactoïdes*.

Les *Buthoïdes* ne contiennent qu'une famille, celle des *Buthidés*, qui compte 40 % des espèces, les *Chactoïdes* rassemblent les six familles (*Scorpionidés*, *Diplocentridés*, *Chactidés*, *Vaejovidés*, *Bothriuridés*, *Chærilidés*), parmi lesquels se situent les géants des arthropodes terrestres : *Pandinus imperator*, *scorpionide* des régions forestières de l'Afrique équatoriale, peut dépasser 20 cm de long. Les *Buthidés* sont caractérisés par l'existence d'un sternum triangulaire (figure 06).

L'électrophorèse des protéines de l'hémolymphe est un excellent caractère de détermination chez les scorpions: elle permet de révéler les différents fragments de dissociation de l'hémocyanine, pigment respiratoire cuproprotéique donnant à l'hémolymphe de scorpions sa couleur bleue [27]. L'électrophorégramme des protéines de l'hémolymphe des *Buthidés* est caractérisé par la présence d'une bande semi rapide, dont on sait maintenant qu'elle est un dimère fonctionnel de l'hémocyanine.

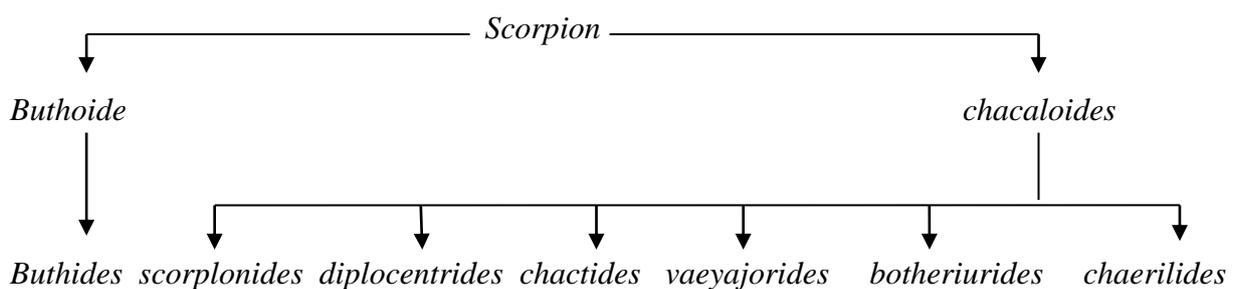


Figure 06. Les différentes familles de la classe des scorpions [9].

Toutes les espèces dangereuses pour l'homme appartiennent à la famille des Buthides. [29]

L'appareil venimeux est situé en position terminale ; Le dernier anneau du post abdomen (la queue), ou telson, contient une glande à venin paire et symétrique qui s'abouche dans un aiguillon recourbé à ouverture sub-terminale. La piqûre se fait d'arrière en avant, par courbure antérieure puis extension du post abdomen. Tout à fait exceptionnellement, lors d'une extension brutale, la piqûre peut se produire d'avant en arrière, mais les mouvements du post- abdomen se font toujours dans un plan sagittal. (figure 07)

La vésicule à venin est entourée d'une musculature striée, commandée par l'animal, en sorte que la piqûre n'est pas obligatoirement suivie de l'inoculation du venin [27][28].

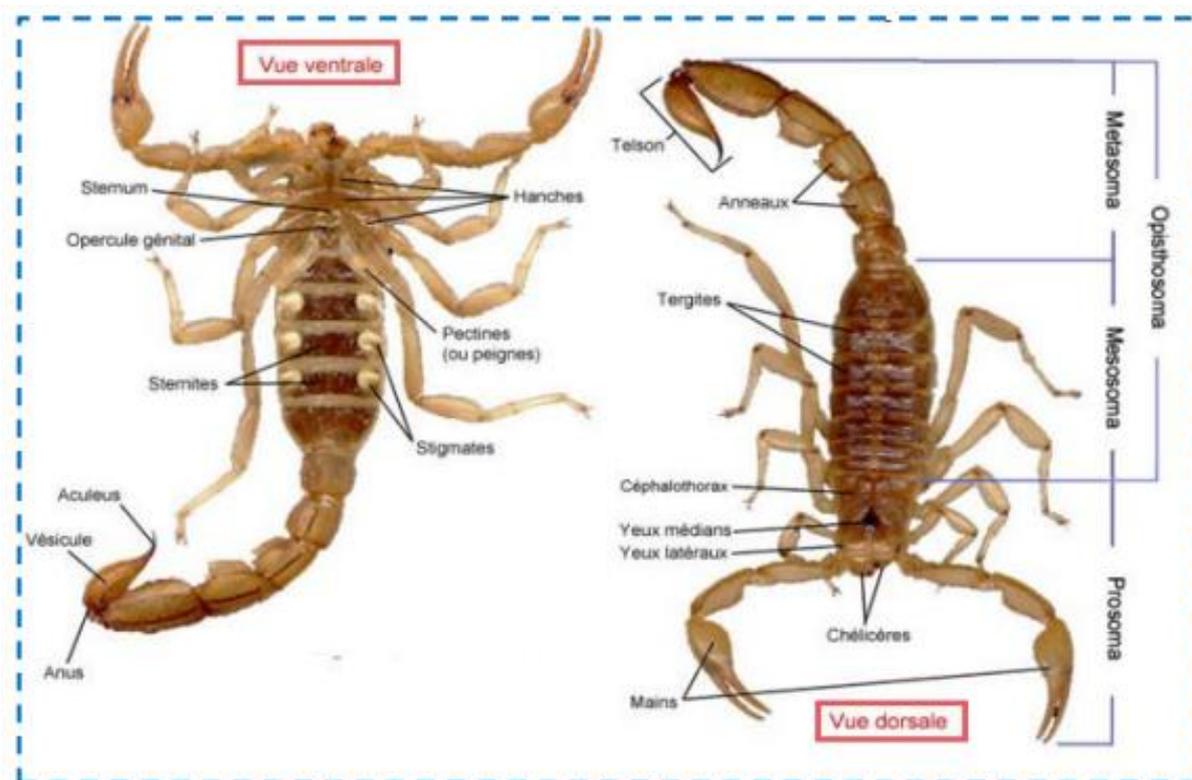


Figure 07.vue ventrale et dorsale d'un scorpion [121].

3. Composition des venins

La plupart des venins sont composés de protéines. Certaines sont des enzymes qui provoquent des réactions chimiques et libèrent des produits perturbant divers mécanismes physiologiques. D'autres sont principalement composés de toxines (c'est le cas des venins défensifs tels ceux des grenouilles d'Amérique tropicale). La plupart ont des effets anticoagulants.

Ces venins sont des substances très stables, gardant leurs propriétés jusqu'à des températures avoisinant les 100° C, susceptible d'être conservés soit à l'état sec et à basse température pour une longue durée, soit plus provisoirement dans de l'acide éthanoïque. Ils peuvent, entre autre, contenir du zinc, du fer ou du cuivre. [31]

Les venins sont actifs dans l'ensemble du règne animal, des Insectes à l'Homme, démontrant par là l'universalité du monde vivant. Ceci est dû au fait que le code génétique est valable pour être vivant. Cependant, certains animaux possèdent des facultés de dilater les vaisseaux sanguins, et de provoquer ainsi des nécroses à leurs victimes. [30]

Le venin de chaque espèce présente une composition biochimique propre qui s'exprime autant par son action pharmacologique que par ses propriétés antigéniques, c'est-à-dire sa capacité à induire les mécanismes de défense chez l'animal mordu. Cela explique que le sérum antivenimeux qui utilise cette propriété doit être adaptée à l'espèce venimeuse responsable de la morsure .

Les venins de scorpions sont essentiellement composés d'enzymes et de toxines.

3.1.Enzymes

Les enzymes transforment des substances (ou substrats) en composés nouveaux : il s'agit, le plus souvent, de dégradation ou de modification de structure chimique permettant au nouveau composé d'avoir une action pharmacologique particulière. En outre, la toxicité n'est pas directement proportionnelle à la quantité injectée, même si cette dernière conserve une certaine influence, notamment sur la rapidité d'apparition des symptômes.

En revanche, l'action toxique peut se prolonger plusieurs jours après la pénétration de l'enzyme, avec des conséquences tardives. La plupart des enzymes sont dépourvues d'action toxique ou déterminent des troubles cliniques mineurs parce que bien compensés par l'organisme. D'autres ont une action clinique marquée, voire mortelle.

De nombreuses enzymes de venins de serpent agissent sur la coagulation sanguine en remplaçant les facteurs qui favorisent ou au contraire inhibent la formation du caillot.

Ainsi, certains venins de scorpion provoquent l'apparition rapide d'un caillot qui peut obstruer les vaisseaux sanguins et entraîner des thromboses cérébrales ou cardiaques, notamment. Dans un

second temps, la formation continue de caillots va se traduire par une perte des capacités de l'organisme à les fabriquer, fautes de substances nécessaires à leur fabrication, ce qui va induire un syndrome hémorragique potentiellement mortel.

D'autres enzymes, les protéases, provoquent la destruction des tissus conduisant, en partie, à la nécrose [31].

3.1.1. Acétylcholinestérase

L'acétylcholinestérase est une enzyme capable de catalyser l'hydrolyse de l'acétylcholine, médiateur chimique principal de l'influx nerveux des vertébrés, en choline et en acétate. enzyme d'un poids moléculaire de 126 kDa est constitué de deux monomères de 63 kDa et comporte un pont disulfure [84].

La toxicité de l'enzyme est mal connue. ne présente pas de toxicité seule et n'agit pas de façon synergique avec d'autres composés toxiques du venin [86].

3.1.2. L-amino acide oxydase

Le L-amino acide oxydase (LAAO) est une enzyme d'un poids moléculaire de 110 à 180 kDa, qui appartient à la classe des oxydoréductases. Il est présent chez toutes les espèces venimeuses et catalyse la transformation d'un acide aminé en conformation L dans sa forme α cétonique.

Cette enzyme est liée par une liaison covalente à un cofacteur d'oxydo-réduction qui est la flavine adénine d'un nucléotide (FAD) dérivant de la riboflavine (vitamine B2). Le cofacteur FAD donne sa couleur plus ou moins jaune au venin. A part son rôle dans la coloration du venin, de nombreux chercheurs ont démontré que le LAAO contribue à la toxicité du venin.

Inhibe l'agrégation plaquettaire, induit l'apoptose et entraîne une cytotoxicité [87].

3.1.3. Phospholipases

Les phospholipases sont des enzymes qui, en présence de l'ion calcium, catalysent l'hydrolyse des phospholipides libres ou membranaires. Selon leur site d'hydrolyse, on distingue plusieurs types de phospholipases : A1, A2, C et D (Figure 08).

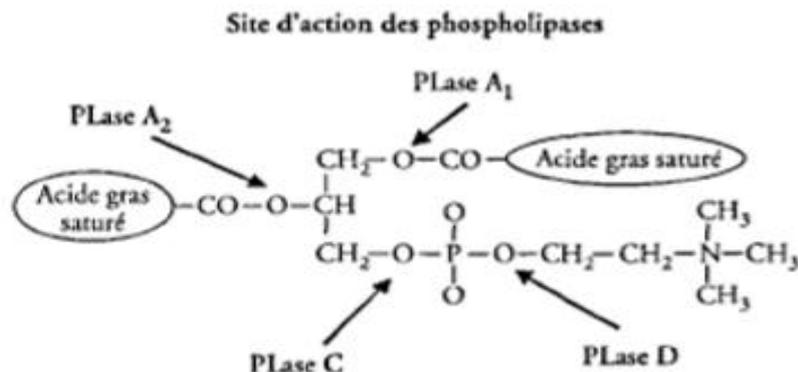


Figure 08 . Sites d'action des phospholipases [122].

Les phospholipases les plus largement représentées dans le venin de nombreuses espèces de scorpions sont les phospholipases A2 (PLA2). Les PLA2 extraites du venin de scorpion se composent d'environ 120 acides aminés et agissent sur de nombreux systèmes physiologiques.

Certaines PLA2 agissent à plusieurs niveaux de la coagulation et en particulier sur la transformation de prothrombine en thrombine [88]. Ils agissent également sur l'agrégation plaquettaire, la transmission neuromusculaire [89] ainsi qu'au niveau de la réaction inflammatoire [90]. Les PLA2 potentialisent l'action d'autres constituants du venin.

3.1.4. Protéases

Les protéases, présentes en majorité dans les venins, catalysent des réactions qui clivent les liaisons peptidiques des protéines. Ces enzymes interfèrent avec la cascade de réactions de la coagulation sanguine.

Elles sont classées en deux groupes : les métallo-protéases et les sérine-protéases.

3.1.5. Hyaluronidase

La hyaluronidase, enzyme d'un poids moléculaire compris entre 33 et 110 kDa, est un composant de la plupart des venins de scorpion. Catalyse l'hydrolyse de l'acide hyaluronique qui est un constituant important de la matrice extra cellulaire et qui joue un rôle dans la cohésion du tissu conjonctif [33]. De par son action d'hydrolyse sur l'acide hyaluronique, elle entraîne une modification de perméabilité de la peau et favorise alors une meilleure diffusion du venin.

La hyaluronidase contribue ainsi à une action du venin au niveau tissulaire et potentialise l'action des composants du venin au niveau systémique [91].

3.1.6. Phosphoestérases

Les principaux phosphoestérases présents dans la plupart des venins de scorpion sont les phosphodiesterases et les endonucléases.

Les endonucléases hydrolysent les acides nucléiques (ADN et ARN) au niveau des liaisons entre les paires de bases. Tandis que les phosphodiesterases hydrolysent la liaison séparant le phosphore de l'oxygène placé en position 3' du ribose ou désoxyribose.

Cependant, l'implication des phosphoestérases dans la physiopathologie de l'envenimation est encore mal connue et s'explique par l'intérêt minime que porte les chercheurs sur ces enzymes [91].

3.2. Toxines

Les toxines sont des protéines de petites tailles, diffusant rapidement dans l'organisme, qui se fixent sur des récepteurs cellulaires spécifiques dont elles perturbent le fonctionnement. Les plus importantes sont les neurotoxines qui bloquent la transmission neuromusculaire.

Les toxines postsynaptiques se lient au récepteur de l'acétylcholine de la jonction neuromusculaire et empêchent la liaison avec l'acétylcholine, entraînant une paralysie musculaire. Les toxines présynaptiques, plus volumineuses et plus complexes que les précédentes, empêchent la libération de l'acétylcholine au niveau de la plaque neuro-motrice. Elles présentent généralement une activité enzymatique qui se traduit par la destruction plus ou moins importante de la fibre musculaire ou nerveuse. [91]

Le venin de scorpion est à la fois complexe et redoutable. Il faut en effet mille fois moins de venin de scorpion que de venin de vipère pour tuer un Homme

3.2.1. Neurotoxines

Les neurotoxines constituent un ensemble de protéines particulièrement étudiées. Elles sont principalement présentes dans les venins des serpents et des scorpions de la famille des *Elapidés* et *Buthidés* mais peuvent également être retrouvées dans certains venins de *Vipéridés* et de *Colubridés*. Les neurotoxines peuvent être séparées en deux groupes : les toxines qui inhibent la transmission synaptique (neurotoxines- post et pré-synaptiques), dites inhibitrices et les toxines qui facilitent la transmission synaptique (dendrotoxines et fasciculines), dites facilitatrices.

3.2.2. Cytotoxines

Les cytotoxines également appelées cardiotoxines ou cytolytines, sont présentes essentiellement dans les venins de scorpion et regroupent une cinquantaine de polypeptides.

Elles sont constituées de 59 à 62 acides aminés et de 4 ponts disulfures.

Ces toxines ont pour cibles les cellules excitables et entraînent une dépolarisation rapide et irréversible de la membrane cytoplasmique de ces dernières.

Elles interviennent également dans la toxicité cellulaire [91].

III. Mode d'action des venins de scorpion

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 [32]. Un siècle plus tard, les premières neurotoxines de venin de scorpion ont été isolées (1960), par une équipe marseillaise [19], des venins des scorpions nord-africains dangereux *Androctonus australis* (scorpion noir) et du scorpion jaune *Buthus occitanus* [33]. Dès lors, les venins de scorpion allaient prendre un véritable essor [34]. Les diverses substances comme les phospholipases, l'acétylcholinestérase, l'hyaluronidase, la sérotonine et les neurotoxines, qui sont de nature protéique, vont se retrouver dans les récepteurs cibles des canaux ioniques membranaires des cellules des tissus excitables (système neuromusculaire).

On reconnaît actuellement quatre familles de toxines qui agissent sur les canaux sodium, potassium, calcium et chlore.

Les deux premières familles sont de loin les mieux connues. Il a été établi en effet que les neurotoxines actives sur les canaux sodium sont responsables de la symptomatologie de l'envenimation, les toxines actives sur les canaux potassium potentialisent l'effet des premières [35].

1. Les toxines actives sur les canaux sodiques

Ces toxines furent les premières à être isolées et purifiées [19,33]. Leur similitude est rapidement constatée et confirmée [34]. Leur ensemble est alors considéré comme l'expression d'un polymorphisme moléculaire [36].

Elles ne constituent qu'une faible fraction du poids sec du venin, généralement inférieur à 5% [37], tout en étant la famille de toxines la plus abondante du venin. Parfois appelées «toxines longues», elles sont constituées d'une séquence comptant une soixantaine de résidus aminoacides, réticulés par quatre ponts disulfures [35] et possèdent une masse molaire de l'ordre de 7000 Da.

Ces toxines se fixent avec une très grande affinité et induisent une prolongation du potentiel en bloquant l'inactivation du canal sodique, qui se manifeste par une hyperexcitabilité du système nerveux suite à une augmentation de la perméabilité du sodium et une libération accrue de neuromédiateurs [5].

Leur grande similitude n'empêche pas une spécificité d'espèces cibles, on distingue :

Les neurotoxines actives sur les mammifères [38] agissent sur les neurones selon deux mécanismes différents [39].

Les **toxines α** , potentiel dépendantes, ne modifient pas le potentiel d'ouverture du canal sodium, mais induisent un ralentissement du potentiel de fermeture.

Les **toxines β** agissent sur le potentiel d'ouverture du canal sodium.

Les neurotoxines actives sur les insectes [40] comprennent aussi deux catégories [41].

Les toxines dites contracturantes ou excitatrices entraînent une paralysie spastique via un mécanisme proche de celui des toxines β anti mammifères.

Et les toxines relaxantes ou encore flaccides induisent une paralysie flasque progressive en bloquant les potentiels d'action neuronaux par inhibition des courants sodiques membranaires.

2. Les toxines actives sur les canaux potassium

Elles sont présentes en faible quantité dans le venin (inférieure à 1% du poids sec), elles sont constituées d'une séquence comportant environ trente à quarante résidus d'acides aminés, réticulés par trois ponts disulfures.

Du point de vue fonctionnel, on distingue les bloqueurs potentiels dépendants et le bloqueur calcium dépendant, mais cette distinction n'est pas toujours tranchée.

D'autre part [42, 43,44], leur action peut s'exercer sur les cellules de tissus non excitables (foie, lymphocytes, hypophyse antérieure). La première toxine de cette famille à avoir été identifiée et synthétisée par voie chimique et par ingénierie génétique est la charybdotoxine, du venin du *Buthidé*, elle reste encore la toxine de référence dans l'étude de cette famille de toxines [45, 46, 47].

De nombreuses autres toxines bloqueuses des canaux potassium furent ensuite isolées à partir du venin de diverses espèces de scorpions, tant chez les *Buthidés* que chez les scorpionidés. (Figure 09).

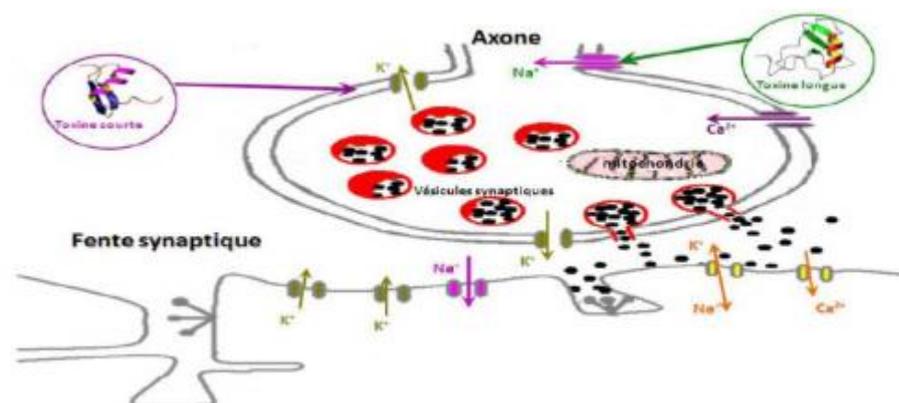


Figure 09. Mode d'action du venin de scorpion [123].

3. Action sur l'acétylcholine

La composition du venin de chaque espèce est extrêmement complexe, contenant de nombreuses toxines différentes (entre 50 et 200 chez les cônes et scorpions). Outre la diversité des victimes potentielles, un des avantages remarquables fournis par cette complexité est l'effet complémentaire, voire synergique, qui résulte de la combinaison de peptides agissant sur différentes cibles.

En ce sens, certains animaux ont largement anticipé le principe des thérapies multiples développées aujourd'hui pour certaines pathologies humaines. Cette multiplicité d'action permet d'augmenter considérablement l'efficacité du venin et de prévenir le développement de résistance aux toxines.

La synergie d'action des toxines d'un venin provient aussi de l'inhibition d'un seul composant sur différents sites de l'élément macromoléculaire. La liaison des peptides aux récepteurs nicotiniques musculaires inhibe leur activité, respectivement en empêchant la fixation de l'acétylcholine (récepteur non activable) et en obstruant le canal ionique lui-même (récepteur bloqué) entraînant une hyperactivité cholinergique. (Figure 10).

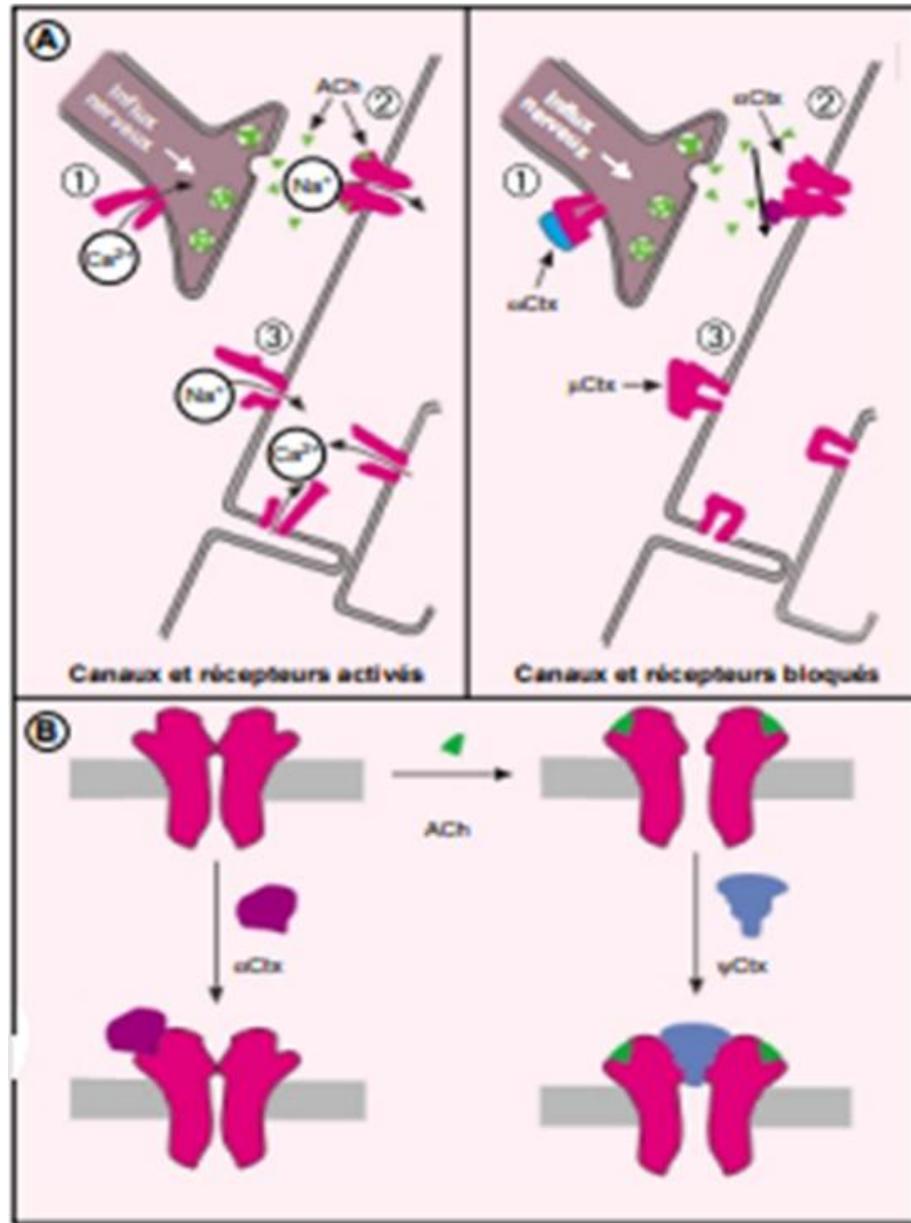


Figure 10 : mécanisme de blocage de la transmission neuromusculaire [124].

IV. Les manifestations cliniques

Les venins de scorpion contiennent un certain nombre de principes actifs de structure polypeptidique enzymes [54] : sérotonines [55], histamines [56] et quinine [57] notamment. Ils ont tous une action neurotoxique [58] et cardiotoxique [59], mais certaines espèces ont également une action hémolytique [60].

Malgré d'importantes différences entomologiques entre les nombreuses espèces de scorpion, il existe une grande homologie des effets toxiques de leurs venins et de leurs structures antigéniques, ce qui explique une grande similitude de réactions immunologiques [38]

Les espèces dangereuses pour l'homme ont un venin dépourvu d'enzymes ce qui explique que leur piqûre est peu douloureuse [61-62], les venins de *Chactoides* riches en enzymes ; en général toutes les piqûres accompagnées d'inoculation sont très douloureuses, le mécanisme déclenchant de cette douleur n'est pas connu avec précision.

Les manifestations cliniques sont très variées. Certaines dominent par leur fréquence (douleur et état d'agitation) ou leur gravité (œdème pulmonaire ou collapsus vasculaire). Un grand fait remarquable dans les différentes études cliniques publiées est la grande ressemblance de cas géographiquement éloignés causés par des piqûres de scorpions d'espèces différentes [83, 100, 113].

L'action des enzymes du venin explique la présence de symptômes aussi bien cholinergiques (hypersécrétion, hypersudation, priapisme, diarrhée, hyper péristaltisme, râles bronchiques, bradycardie, hypotension, myosis) qu'adrénergiques (tachycardie, mydriase, rétention d'urines, froideur des extrémités) [107, 114].

Généralement, la clinique se résume à des manifestations locorégionales dans 90 à 95 % des cas. Parfois, les symptômes apparaissant une à deux heures après l'injection du venin, se diversifient et s'aggravent plus ou moins rapidement, donnant un polymorphe d'atteintes multi-viscérales, pouvant dans 1 à 5 % des cas aboutir au décès [61, 62, 114].

1. Les signes cardiovasculaires

Des poussées hypertensives sont observées dans un certain nombre de cas après la piqûre de *Buthidés*, elles sont liées aux effets des neurotoxines actives sur les canaux sodium. Après piqûre de *Chactotide*, les effets sur la pression artérielle sont moins marqués voire inexistantes. La fréquence de ce symptôme est différente. Après la phase hyper dynamique initiale, caractérisée par une augmentation du débit cardiaque et de la tension artérielle, s'installe une hypotension et une insuffisance cardiaque [114, 116]

2. Les signes digestifs

Des nausées et des vomissements annoncent généralement l'apparition des signes généraux, diarrhée et douleur abdominale.

3. Les signes biologiques

Les principales perturbations biologiques sont une hyperglycémie, généralement modérée, et une hyperleucocytose qui sont considérées comme une réaction de stress non spécifique liée à la douleur.

En 7 ans d'expérience, en Arabie Saoudite [41], 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 [109] que chez l'homme [110].

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 [111,112]. Toutefois, les enfants présentant une hyperglycémie n'ont jamais posé de problème thérapeutique.

Ces signes s'observent à tous les stades et sont un bon témoin de la réalité de l'envenimation, car la mesure de la veninémie par Test Elisa, expérimentalement et cliniquement réalisable [117], n'est pas encore entrée dans la pratique des laboratoires médicaux, probablement parce qu'elle se situe aux limites de sensibilité et de la reproductibilité de la méthode.

Sur le plan rénal on peut assister à une oligurie, une polyurie, une hématurie, l'insuffisance rénale est rare, souvent fonctionnelle par déshydratation, parfois organique par atteinte tubulaire ou provoquée par l'hémolyse.

4. Les signes neurologiques

L'action du venin s'exerce sur le métabolisme cellulaire du sodium en perturbant ses systèmes de transport transmembranaire et en créant de nouveaux courants sodiques. Trois types de récepteurs liés à cette action sur le sodium ont été identifiés [63]. Cette action conduit à une dépolarisation prolongée des membranes cellulaires responsables d'importantes perturbations du système nerveux autonome.

Le système nerveux autonome semble particulièrement en jeu, ce que certains auteurs appellent l'orage autonome [65, 66]. Il existe une libération massive de catécholamines et d'acétylcholine [67,68].

L'injection expérimentale de venin purifié dans les ventricules cérébraux chez le chat, le lapin et le rat entraîne des manifestations très variées d'excitation du système nerveux: état d'agitation, de lutte, tremblements, mouvements anormaux, opisthotonos, convulsions, incontinence sphinctérienne, hyperthermie et troubles respiratoires [64, 65].

Le venin a une action neuromusculaire à la fois pré- et post-synaptique pouvant provoquer des contractures et des spasmes musculaires [55,101, 102].

Yarom et Meiri ont montré qu'il exerce une action directe sur la membrane des fibres musculaires, avec altération du flux calcique sans modification structurale décelable [58].

5. Les signes respiratoires

Chez l'animal, l'envenimation entraîne des troubles respiratoires à type de tachypnée, irrégularité respiratoire et insuffisance respiratoire aiguë [67, 97].

Chez l'homme, les manifestations respiratoires sont comparables: dyspnée laryngée, tachypnée, irrégularité et insuffisance respiratoire aiguë [58, 85, 96,99,100] sans ou avec choc cardiogénique.

6. Les signes hématologiques

Le venin des espèces de l'Inde et d'Afrique possèdent la phospholipase A qui entraîne des troubles hématologiques (hémorragie digestive, pulmonaire, CIVD) [107] ; Les CIVD restent cependant des manifestations exceptionnelles secondaires à une piqûre [38], elles ne sont pas décrites avec les venins des autres *Buthides*.

Aucun trouble de coagulation, sur une étude portant sur 96 cas envenimés par *L quinquestriatus* et *A crassicauda*, n'a été rapporté [108].

V. Effet bénéfique du venin de scorpion

1. Anticancéreux

Des médicaments ont été synthétisés à partir des venins qui agit sur les cellules du cancer du sein, mais il n'est pas spécifique à la maladie encore. Les chercheurs peuvent modifier son enveloppe extérieure, par exemple, la fixation des protéines qui peuvent le rendre sélectif vers certains types de cancers. Il peut également être possible de revêtir la nanoparticule dans une couche biodégradable de manière à emprisonner sa toxicité jusqu'à ce qu'elle atteigne la zone malade, où la couche se dégrade pour révéler la toxine.

Souvent, des médicaments efficaces ont été découverts, mais non commercialisé en raison de problèmes de livraison. Pourtant, les derniers développements en nanotechnologie illustrent comment une fois que les médicaments mis au rebut provenant de composés naturels peuvent être mis sur l'étagère pour combattre la maladie.

Plusieurs études sur les venins et le peptide antimicrobiens provenant de diverses sources naturelles ont montré que certaines possèdent une activité antiproliférative sur des lignées de cellules cancéreuses humaines [40].

Cet effet augmente sans aucun doute le potentiel thérapeutique putatif de ces peptides et pourrait constituer un nouveau moyen de traitement du cancer chez l'homme [40].

Les peptides naturels synthétiques se sont révélés inactifs pour inhiber la prolifération de quatre lignées de cellules cancéreuses humaines différentes. Cependant, leurs analogues respectifs renforcés en cationicité et en amphipathicité se sont révélés posséder une inhibition dose-dépendante des quatre lignées cellulaires.

Cet effet est clairement observé grâce à l'activité antibiotique importante sur les cellules cancéreuses. Il se pourrait que la concentration micellaire optimale pour la perturbation de la membrane des cellules cancéreuses soit dépassée pour les analogues, mais non optimale pour les peptides naturels.

C'est l'exemple d'un fermier cubain ne se soigne qu'avec du venin de scorpion, Pepe Casanas âgé de 71ans son secret est le scorpion bleu une espèce endémique de cuba qui le pique là où il a mal.

Le *rhopalurusjunceus* est inoffensif et son venin possède des propriétés analgésiques et anti-inflammatoire, la méthode de Pepe n'est pas unique au monde depuis 2011, le venin de scorpion bleu est utilisé par l'industrie pharmaceutique cubaine [106].

Ce venin est le principal composant du VIDATOX un médicament qui soulage la souffrance des patients atteints de cancer [106].

2. Effet antimicrobien

Les peptides antimicrobiens agissent principalement par la lyse membranaire de cellules tant microbiennes que cancéreuses, en raison de leurs similitudes dans les compositions membranaires, qui sont différentes de celles des cellules eucaryotes normales .

Cependant, des preuves récentes suggèrent que d'autres mécanismes plus subtils pourraient être impliqués, notamment des effets sur plusieurs cibles intracellulaires [103,118].

Cela pourrait être due concentrations inférieures à celles provoquant la cytolyse, et l'augmentation de la perméabilité membranaire à des concentrations sub-lytiques augmente le potentiel de prolifération, du fait de moyens aussi simples que l'élargissement de l'accès aux nutriments ou aux facteurs de croissance dans le milieu de culture ou par un autre complexe, telle qu'une modulation positive de voies de signalisation discrètes

Les systèmes de classification des toxines de scorpion sont variés et dépendent des critères utilisés. Ils peuvent être classés en fonction de leur taille moléculaire (ou plutôt de leur nombre de résidus d'acides aminés constitutifs) en toxines à chaîne longue et à chaîne courte ou en fonction de leur mécanisme d'action en toxines neurotoxiques et cytotoxiques [93, 95,119].

Les toxines interagissant avec les canaux ioniques universellement dans le premier groupe. Contrairement à ceux-ci, les peptides de venin de scorpion sans ponts disulfure constituent une fraction mineure du peptidome de venin et, bien que seuls quelques-uns de ces composants aient été isolés et caractérisés biologiquement, ils diffèrent néanmoins par leurs structures et leurs fonctions putatives.

La plupart de ces peptides-toxines sont des peptides de faible masse moléculaire de 13 à 50 résidus d'acides aminés et sont principalement des peptides potentialisant la bradykinine (BPP) ou des peptides antimicrobiens (AMP), tandis que d'autres peuvent avoir une activité inhibitrice de protéase [93,94].

Les AMP du venin de scorpion sont généralement des peptides cationiques, amphipathiques, hélicoïdaux à faible masse moléculaire (2 à 5 kD). Ils présentent un large spectre d'activité contre les bactéries à Gram positif, les bactéries à Gram négatif et les champignons, en provoquant une lyse membranaire. Certains peptides, tels que l'hadrurine, sont hautement efficace contre les bactéries à Gram positif et les bactéries à Gram négatif sans préférence apparente, tandis que d'autres présentent une activité plus sélective contre les bactéries à Gram négatif (parabutoprine) ou les bactéries à Gram positif [81,89].

Plusieurs espèces de venins de serpents et de scorpion dotées d'effets antimicrobiens ont été étudiées ces dernières années [81,89] . Le venin de scorpion , constitue un mélange complexe de molécules ayant diverses activités biologiques

De nouvelles molécules antibactériennes de sécrétions naturelles issues de venins de scorpion pourraient être utiles dans le développement de nouveaux médicaments à l'encontre de la résistance des bactéries aux antibiotiques

3. Action insecticide

L'intérêt porté au pouvoir insecticide du venin de scorpion n'est pas nouveau.

Ke Dong et son équipe [119] ont pu identifier, dans les canaux sodiques d'insectes, des acides aminés qui rendent ces canaux plus vulnérables au venin du scorpion des déserts.

L'effet du venin sur le canal sodique du potentiel d'action pourrait fournir des informations précieuses pour la conception de nouveaux insecticides, qui agiraient en ciblant sélectivement les canaux sodiques des insectes", précise Ke Dong, qui travaille également sur la résistance que développent les parasites à certains pesticides.

4. Coagulants et antidouleur

Deux domaines clinique où les peptides d'animaux venimeux ont particulièrement réussi concerne la coagulation sanguine et la douleur. Les serpents et scorpions de sont similitude de leurs compositions, ont développé une gamme de toxines qui augmentent ou inhibent le taux de coagulation sanguine. Dans la mesure où la plupart de leurs venins évoluent pour mieux s'attaquer à de petits mammifères, il n'est pas étonnant que cela fonctionne aussi quand ils sont mêlés au sang humain [104].

Une fois purifiés, ces composants peuvent devenir des moyens thérapeutiques qu'on utilise, à la bonne dose et dans un environnement clinique afin de stopper les saignements pendant une opération.

Les effets analgésiques du traitement de la douleur par les peptides de venin sont encore plus surprenants. les pistes les plus prometteuses pour développer des médicaments provenant d'invertébrés très venimeux comme les escargots, les araignées et les scorpions.

VI. Traitement

Il existe deux types de traitements de l'envenimation, le traitement symptomatique et le traitement spécifique ou immunothérapie.

1. Traitement symptomatique.

Le traitement symptomatique est appliqué en général en milieu hospitalier.

Ce traitement permet de corriger les différents désordres cliniques, installés après envenimation qui varient selon l'état de gravité de la victime.

Le traitement symptomatique consiste en l'administration d'antalgiques. La douleur peut être même résistante aux antalgiques usuels et nécessiter le recours à des analgésiques centraux. Un traitement anxiolytique est souvent pratiqué pour lutter contre l'émotion et l'agitation secondaire à la douleur [73].

Les *corticoïdes* sont prescrits systématiquement bien que leur effet bénéfique ne soit pas prouvé. Leur utilité serait rattachée à leur mode d'action, notamment anti-inflammatoire et antiallergique.[73].

L'envenimation grave ou secondairement compliquée requiert en plus du traitement local et général, un traitement spécifique. Ce dernier a fait la preuve de son efficacité mais il n'exclut pas l'utilisation de traitement symptomatique parfois vigoureux.

2. L'immunothérapie antivenimeuse.

La sérothérapie consiste, en l'injection de sérum préparé à partir d'animaux hyperimmunisés. [77,78]

La sérothérapie antivenimeuse est le seul traitement spécifique des envenimations [74,75]. Bien que très utilisée, elle est souvent contestée du fait du manque d'investigations bien contrôlées prouvant son efficacité et établissant rigoureusement ses conditions d'application, notamment son mode d'administration et le type de préparation des anticorps sous forme de fragments F(ab).[77,79,80,78].

1. Lieu et période d'étude

Notre étude a été réalisée au niveau des laboratoires de toxicologie et de bactériologie du Centre Hôpitalo Universitaire Benbadis de Constantine.

La période d'étude s'est faite en juillet 2019

2. Matériel

1.1 Matériel biologique

2.1.1. Venin

Deux échantillons de venin de scorpion ont été fournis par l'Institut Pasteur d'Alger.

L'origine des prélèvements est différente :

- V1 : venin de scorpion d'origine de la wilaya Naama
- V2 : venin de scorpion d'origine de la wilaya Biskra

2.1.2 Souches bactériennes

Trois souches bactériennes ont été utilisées dans cette étude :

- *Escherichia coli* ATCC 25922
- *Staphylococcus aureus* sensible, ATCC 25923
- *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853

2.1.3 Matériel animal

Souris de souche NMRI

2.2 Matériel non biologiques

2.2.1 Appareillage

Les différents appareils et instruments utilisés sont

- Etuve
- Micropipettes de 100 microlitre
- Réfrigérateur
- Vortex
- Autoclave

2.2.2 Milieux de culture

- Gélose nutritive
- Muller Hinton
- Eau physiologique

3. Méthodes

3.1 Détermination de l'activité antibactérienne

On a testé la sensibilité de notre matériel biologique vis à vis des souches ATCC et ceci par une étude comparative en présence d'antibiotique.

3.2 Antibiogramme en milieu gélosé : Méthode des disques

3.2.1. Préparation des disques stériles

La préparation des disques vierge (non imprégner d'antibiotique)

On a découpé du papier whatman fournis par laboratoire de l'université de Constantine 1 laboratoire de biologie grâce à un perforateur de 6 mm.



Figure 11 . Disques stérilisés.

Le contrôle de stérilité de ces disques a été réalisée par le dépôt d'un échantillon à la surface de la boîte de pétri avec le milieu de Mueller- Hinton cette boîte a été incubé pendant 24 h a 37°a fin de démontré l'absence de contamination de ces disques .Après 24h absence de culture de microorganismes autour de disque témoin (figure 12).

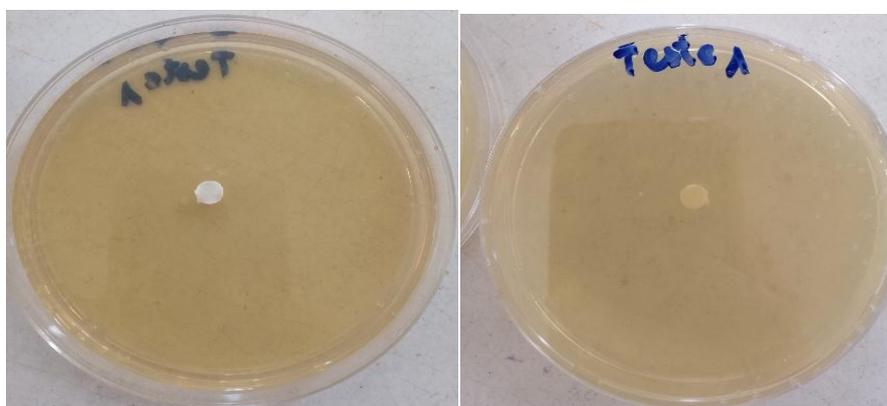


Figure 12 .Absence de culture des microorganismes.

3.2.2 Repiquage des souches ATCC

On a obtenu trois souches de référence disponible au laboratoire de bactériologie *Escherichia coli* ATCC (figure13) *Staphylococcus aureus* sensible (figure 14), ATCC *Pseudomonas aeruginosa* ATCC (figure 15) on a ensemencer sur milieu Gélose Nutritif (GN) afin de réactivé ces dernières.



Figure 13 : *Escherichia coli* après isolement.

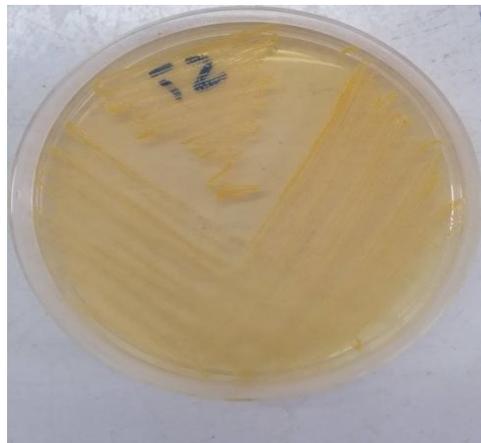


Figure 14 : *Staphylococcus aureus* sensible après isolement.

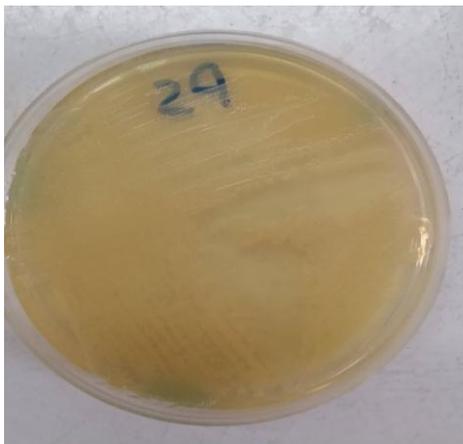


Figure 15 : *Pseudomonas aeruginosa* après isolement.

4. Préparation des dilutions de venin

On a réalisé deux dilution à partir de notre matériel biologique l'une au $\frac{1}{2}$ et l'autre au $\frac{3}{4}$ avec de l'eau physiologique.

Ces dilution ainsi que la solution mère vont imbiber nos disque stérile dans le but de détermine une activité biologique probable

5. Antibiogramme en milieu Mueller-Hinton

- A partir d'une culture de 24heures sur milieu gélosé, on prélève 3 à 5 colonies bien isolées et parfaitement identiques et on les dissous dans 5ml d'eau physiologique ou milieu d'enrichissement. Dans notre travail on a utilisé de l'eau physiologique pour homogénéise notre suspension bactérienne à l'aide d'un vortex,

- Les géloses ont été ensemencées à l'aide d'un écouvillon à partir d'une suspension
- On dépose les disques d'antibiotiques à tester choisit spécifiquement chaque souche

Le choix des antibiotiques a été orienté selon la disponibilité du laboratoire

<i>Escherichia coli</i>	Amoxicilline/ Cefatoxine
<i>Staphylococcus aureus</i>	Pénicilline / amoxicilline
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	pp/Erythromycine

Tableau 2 .Les antibiotiques testés

Les disques imprégnés de venin des différentes solutions ont été déposés avec les disques antibiotiques spécifiques à chaque souche.

Ces disques d'antibiotiques sont utilisés comme témoins positifs en présence d'un témoin (disque vierge). Après incubation des boîtes de Pétri à 37°C pendant 24 h, les zones d'inhibition sont notées.

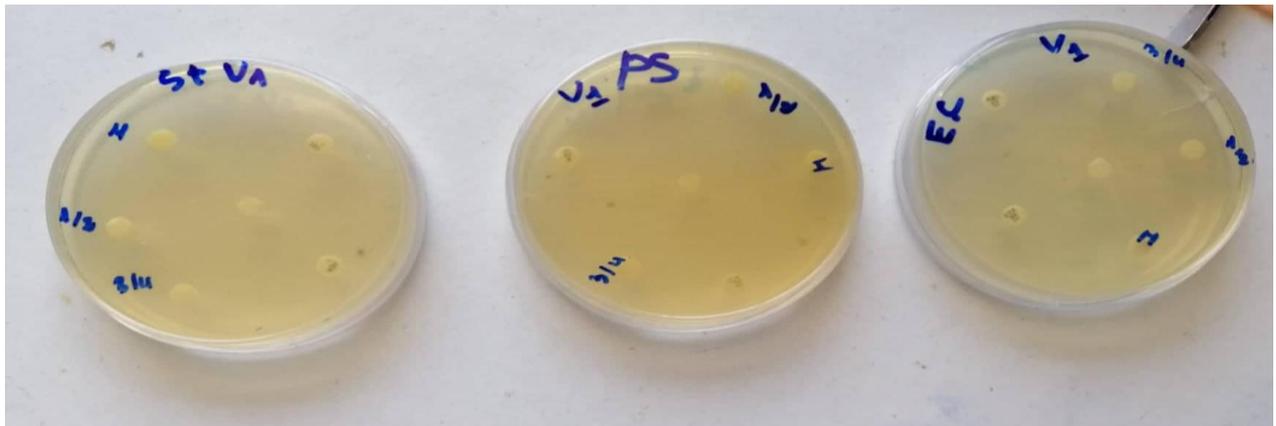


Figure 16 .Antibiogramme des trois souches en présence de venin V1.



Figure 17 .Antibiogramme des trois souches en présence de venin V2.

6. Etude de toxicité

Afin de déterminer la non détérioration de notre sérum sur le plan d'efficacité toxique on a injecté nos solutions de venin à des souris. (Figure 18)



Figure 18. Souris NMRI.

5.1 Matériel et méthodes

- type de souris souches NMRI
- voie d'administration intrapéritonéale
- nombre de lot 03
- nombre de souris par lot : 10
- volume injecter 0.2 ml
- solution injecter venin : venin de Naama V1 venin de Biskra V2 et eau physiologique

Résultats bactériologiques

L'action antibactérienne du venin, a été déterminée par la méthode de l'antibiogramme (selon le NCCLS, 2006) sur milieu solide, la détermination de l'activité est estimée par la mesure des zones d'inhibitions.

Après 24h, nous avons observé des zones d'inhibition autour des différents disques déposés. Ces zones sont proportionnelles à l'activité antibactérienne.

La zone d'inhibition formée autour du disque a été mesurée pour chaque souche et pour chaque ATB

Nous avons comparé, pour la suite, les diamètres relatifs au venin brut et les deux dilutions avec les antibiotiques tests utilisés sur les souches bactériennes (figure 19 tableau3)

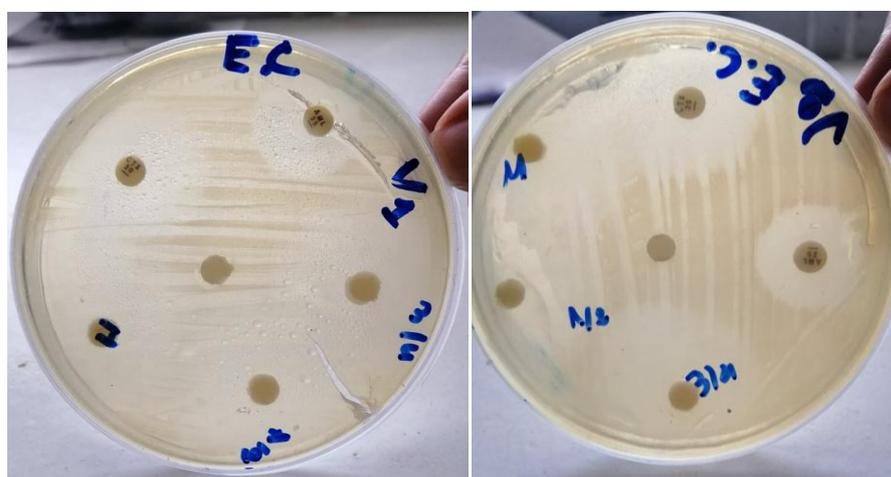


Figure 19. Evaluation de l'activité antibactérienne de V1/V2 sur *E. coli*.
(Ainsi que de l'AMX et du CTX) sur *E. coli*.

Tableau 03. Activité anti - bactérienne de V1/V2 sur *Escherichia coli*.

Disques	<i>Escherichia coli</i>	
	V1	V2
T	Absence de diamètre d'inhibition	Absence de diamètre d'inhibition
AMX	26mm	21mm
CTX	18mm	17mm
VM	37mm	31mm
V1/2	25mm	30mm
V3/4	23mm	25mm

T : témoin disque non chargé : culture jusqu'au disque.

AMX : amoxicilline

CTX : céfotaxime

Nous constatons des diamètres importants pour la solution mère, et ce pour les deux venins : 37 mm pour V1 et 31mm pour V2. L'activité est importante pour les deux dilutions même si les diamètres diminuent par rapport à la solution mère.

Ces diamètres sont proches et même supérieurs à ceux de l'AMX.

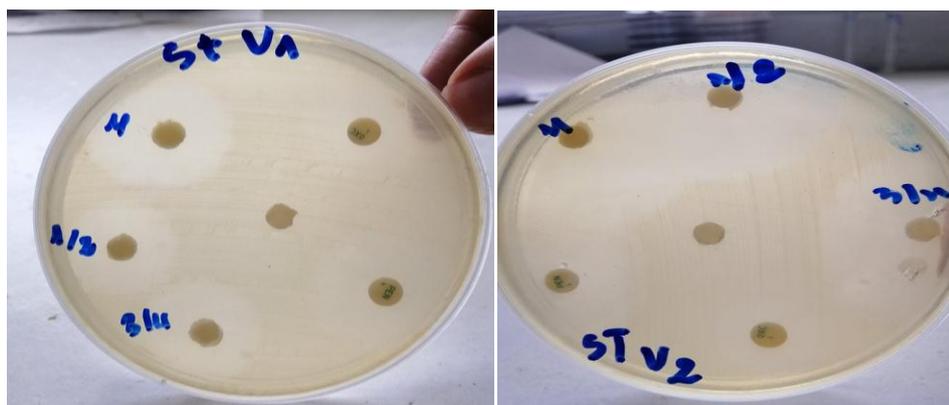


Figure 20. Evaluation de l'activité antibactérienne de V1/V2 sur *Staphylococcus aureus* .

Tableau 04. Activité anti - bactérienne de V1/V2 pour *Staphylococcus aureus*.

Disques	<i>Staphylococcus aureus</i>	
	V1	V2
T	Absence de diamètre d'inhibition	Absence de diamètre d'inhibition
OXA	22mm	23mm
Pen	32mm	30mm
VM	21mm	33mm
V1/2	20mm	25mm
V3/4	18mm	21mm

Les mêmes remarques sont notées pour l'activité sur *Staphylococcus aureus*, même si les diamètres sont inférieurs à ceux obtenus pour *Escherichia coli*.

Il faut noter aussi que sur *Staphylococcus aureus*, V2 plus efficace (les diamètres d'inhibition sont supérieurs pour la solution mère).

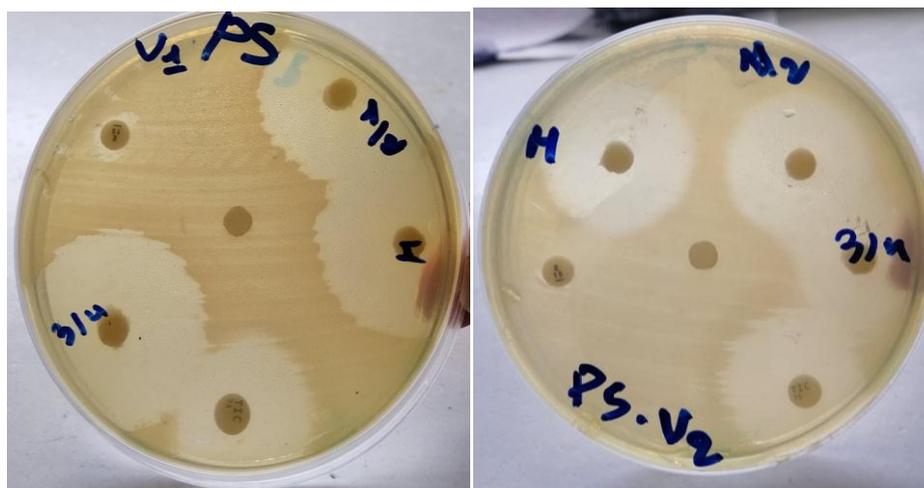


Figure 21. Évaluation de l'activité antibactérienne de V1/V2 sur *Pseudomonas aeruginosa*.

Tableau 05. Activité antibactérienne de V1/V2 sur *Pseudomonas aeruginosa*.

Disques	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
	V1	V2
T	Absence de diamètre d'inhibition	Absence de diamètre d'inhibition
PIP	24mm	26mm
TIC	22mm	25mm
VM	37mm	27mm
V1/2	36mm	23mm
V3/4	26mm	21mm

Pour *Pseudomonas aeruginosa*, les remarques sont notées que pour les deux autres bactéries. le V1 est beaucoup plus efficace, surtout pour VM et V1/2.

Résultats toxicologiques

Après injection, nous avons procédé à l'observation de l'état des souris dans le but d'évaluer le temps létale pour chaque produit injecté.

Pour la solution témoin, l'injection de 0.2ml d'eau physiologique n'a donné lieu à aucune mort ni manifestation particulière après 24h.

Pour les lots 2 et 3, l'injection de 0.2 ml de V1 et V2 a donné lieu aux résultats rapportés sur le tableau 06.

Tableau 06. Résultats toxicologiques.

Temps	Manifestation sur témoin	Manifestation / V1	Manifestation / V2
10 min	RAS	RAS	RAS
30 min	RAS	Agitation	Agitation
60 min	RAS	Catatonie	Raidissement
90 min	RAS	1 mort	2 morts
2h	RAS	3 morts	5 morts
3h	RAS	4 morts	9 morts
4h	RAS	6 morts	10 morts
6h	RAS	7 morts	/
8h	RAS	8 morts	/

NB : Pour V1, les deux souris restantes sont mortes en moins de 24 h (pendant la nuit). C'est pour cette raison que n'avons pas pu noter l'heure de la mort.



Figure 22. Souris morte après injection de venin.

L'activité toxique a été démontré dans notre travail par la mort de plus de 80 % des souris en moins de 6h ce résultat a été obtenu par la plus part des études faites à travers le monde dans le cadre de ce travaux sur la toxicité des venins, aussi 100 114

Pour l'activité antibactérienne, V1 et plus efficace que V2 sur *Escherichia coli* ATCC 25922 pour la solution mère Alor que même note le contraire pour les deux dilutions $\frac{1}{2}$ et $\frac{3}{4}$.

Sur *Staphylococcus aureus* sensible, ATCC 25923 , V2 et est plus efficace puisque les diamètres d'inhibition sont plus important que *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, c'est V1 qui est plus efficace cette activité antibactérienne a été rapportée par de nombreux travaux sur venins de serpents par Torres et al en 2010, Vergas et al en 2013 [125], Laraba et al en 2018 [126], Abdelkafi-Koubaa, Jebali et al [128].

Il faut noter, que les publications sur l'activite antibactérienne des venins sont rares, d'où la difficulté de comparer nos résultats a ceux d'autres travaux à travers le monde.

Les venins de scorpion font l'objet de beaucoup d'études pharmacologiques, structurelles et moléculaires que pharmacologique.

Ils sont douée d'activités diverses, plus de leur activité toxique, ils sont une activité antiproliférative sur des cellules cancéreuses humaine, provoque des douleurs aux point d'injection, et sont responsable de coagulation de sang.

De plus, ils sont doté d'une activité antibactérienne ainsi, dans notre travaille, nous avons noté que diamètre V1 et V2 sur les trois souches de référence parfois les diamètres d'inhibition des venins plus actifs sur la bactérie étudiée.

Le travail mérite d'être poursuis avec un nombre plus important d'antibiotiques et aussi de souches bactérienne étudier nous avons teste les venins sur des souches de référence, aux antibiotiques.

Ils servent intéressant de teste les venins sur des souches, isolées de molécules pathologique, résistantes aux antibiotiques comme c'est le cas de souches retrouvés au niveau des unités de soin intensif comme la réanimation et le centre de brûlés

Résumé

A travers le monde et surtout en période estivale, l'envenimation scorpionique constitue un vrai fléau de santé publique. Au Algérie et Maroc, sa gravité est due à la diversité des genres de la famille des Buthidae dont le venin est potentiellement létal, essentiellement le genre *Androctonus*, *Buthus*.

La létalité du venin de scorpion touche en priorité les enfants. Il est riche en polypeptides neurotoxiques qui ont pour cibles les canaux ioniques membranaires Na^+ , K^+ activés ou non par le Ca^{++} . Le polymorphisme des toxines entraîne. La douleur faisant suite à la piqûre, intense et persistante, restera souvent le seul symptôme. L'apparition de signes digestifs au bout de quelques heures marque l'entrée du patient dans une forme grave de l'envenimation, qui peut dès lors se compliquer de signes pulmonaires (œdème) et cardiovasculaires (troubles du rythme, hypotension). L'évolution est rapide, et passé vingt-quatre heures, le malade récupèrera rapidement et sans séquelles. Traitements spécifique (sérothérapie) et symptomatique doivent être entrepris aussi vite que possible après la piqûre, mais la diminution des fabrications de sérums antivenimeux est une question préoccupante.

De nouvelles approches sur l'activité de ses venins a permis développer l'idée « guérir le mal par le mal ».

Ainsi notre travail est de ramener des données bibliographique sur les venins aussi bien sur le plan toxicologique, mettre en évidence l'ampleur de l'envenimation scorpionique en décrivant ses caractéristiques épidémiologiques, d'élucider les effets physiopathologiques du venin de scorpions les plus dangereux au Algérie du genre *Androctonus*, *Buthus*, que sur le plan des activités bénéfiques (activité antibactérienne) qui était la source de notre travail pratique.

Mots clés

Scorpion, venin, effet bactéricide, effet toxique

Abstract

Throughout the world and especially during the summer, scorpion envenomation is a real scourge of public health. In Algeria and Morocco, its severity is due to the diversity of genera of the family Buthidae whose venom is potentially lethal, mainly the genus *Androctonus*, *Buthus*.

The lethality of scorpion venom primarily affects children. It is rich in neurotoxic polypeptides targeting Na⁺, K⁺ membrane ion channels activated or not by Ca⁺⁺. Polymorphism of toxins causes. Post-bite pain, intense and persistent, will often remain the only symptom. The appearance of digestive signs after a few hours marks the patient's entry into a serious form of envenomation, which can therefore be complicated by pulmonary signs (edema) and cardiovascular signs (rhythm disturbances, hypotension). The evolution is rapid, and spent twenty-four hours, the patient will recover quickly and without sequelae. Specific (serotherapy) and symptomatic treatments should be undertaken as soon as possible after the bite, but the decrease in the manufacture of antivenom is a matter of concern.

New approaches on the activity of its venoms allowed to develop the idea "to cure evil by evil".

Thus our work is to bring bibliographic data on poisons as toxicologically, to highlight the extent of scorpion envenomation by describing its epidemiological characteristics, to elucidate the physiopathological effects of the most dangerous scorpion venom in the world. Algeria of the genus *Androctonus*, *Buthus*, only in terms of beneficial activities (antibacterial activity) which was the source of our practical

في جميع أنحاء العالم وخاصةً خلال فصل الصيف، تعد ظاهرة العقرب بمثابة آفة حقيقية للصحة العامة. في الجزائر والمغرب، ترجع شدتها إلى تنوع أجناس عائلة البوثيديا التي قد تكون سمها مميتة، خاصة جنس أندروكتونوس، بوثوس.

Na قنوات تستهدف التي العصبية السمية بالبولىتيدات غني إنه. الأول المقام في الأطفال تصيب العقرب سم فتاكة يظل ما غالباً. السموم أشكال تعدد. Ca ++ بواسطة تنشيطها عدم أو تنشيطها يتم التي الغشائية أيون K + و + ساعات بضع بعد الهضمي الجهاز علامات ظهور يشير. الوحيد العَرَض هو، ومستمر شديد، اللدغة بعد الألم (الوذمة) الرئوية العلامات بسبب معقدًا يكون أن يمكن والذي، التشويش من خطير شكل إلى المريض دخول إلى أربع وقضى، سريع التطور. (الدم ضغط انخفاض، الإيقاع اضطرابات) الدموية والأوعية القلب وعلامات إجراء يجب. عقابيل ودون بسرعة المريض يتعافى وسوف، ساعة وعشرين

Références bibliographiques

- 1- Clot-Faybesse et al. Quantitative variability in the biodistribution and intoxicokinetic studies of the three main alpha toxins from *Androctonus Australis* Hector scorpion venom. *Toxicon* 2004; 43: 661-9.
- 2- Krifi MN.N., Kharrat H., El Ayeb M. Evaluation of antivenom therapy in children severely envenomed by *Androctonus australis garzonii* (Aag) and *Buthus occitanus tunetanus* (Bot) scorpions. *Toxicon* 1999; 37 (11): 1627-34.
- 3- Soulaymani B.R., Faraj Z., Semlali I. Epidémiologie des piqûres de scorpion au Maroc. *Revue Epidémio. Santé Pub* 2002; 50: 341-7.
- 4- Soulaymani B.R. et Al. Les piqûres et les envenimations scorpioniques au niveau de la population de Khouribga (Maroc). *Bull. Soc. Patho. Exot* 2005; 98 (5): 36-40.
- 5- Srairi N, Kharrat R. Données biochimiques et pharmacologiques des venins de scorpions. *Infotox*; n°15 p 7.
- 6- REM. *Revue épidémiologique mensuelle*. Algérie, 2000 vol XI; n° V; p : 9 -10.
- 7- Warell D. *Animal poisons in Masson's tropical diseases*. Masson Pec. Bahr. Bell DR. eds. London; Baillière tindall 1987: 889- 99.
- 8- SOULAYMANI B.R. et al. Situation épidémiologique des piqûres de scorpion au Maroc (2001-2004). Centre Anti-Poison et de Pharmacovigilance du Maroc (C.A.P.M), 2007
- 9- Maradei, Irastorza. Scorpion envenomation in Lara state, Venezuela: a historical perspective. *J. Venom. Anim. Toxins* 1999, Vol. 5, n°1, Botucatu.
- 10- Al Sadoon M. K., Jarrar B. M. *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases*. *J. Venom. Anim. Toxins incl. Trop. Dis* 2003; 9: 54-64.
- 11- Laid Y., Oudjhan R., Bachiri K. Envenimation scorpionique: rapport annuel sur la situation épidémiologique en Algérie. Rapport service santé- environnement, 2000.
- 12- Toureilles J.M. Premiers secours : piqûres de scorpions. *Sahariens, Info* 2002.
- 13- Goyffon M., Heurtault J. *La fonction venimeuse*. 1 vol, Masson Ed., Paris 1995, 284 p.
- 14- Goyffon M. Scorpion envenomation in the world: epidemiology and therapeutics. In: *Prec. 18t Symp. Rec. Adv. Serother.*, Riyadh, Saudi Arabia, Pasteur Vaccins, Marnes la Coquette 1988, p: 9-24.

- 15- Von Eickstedt V.R.D., Ribeiro L.A., Candido D.M., Albuquerque M.J., Jorge M.T. Evolution of scorpionism by *Tityus bahiensis* and *Tityus serrulatus* Lutz and Mello and geographical distribution of the two species in the state of San Paulo, Brazil. *J. Venom. Anim. Toxins* 1996; 2: 92-105.
- 16- Mazzei de Davila G.A., Parra M., Fuenmayor A., Salgar N., Gonzalez Z., Davila D.E. Scorpion envenomation in Mérida, Venezuela. *Toxicon* 1997; 35 :1459-62.
- 17- Mebazaa M. Considérations sur l'envenimation scorpionique en Tunisie. *La Lettre de l'Anesthésiologiste* 1996 ; 3: 97-103
- 18- Touloun O., Slimani T., Boumezzough A. Epidemiological survey of scorpion envenomation in South-western Morocco. *J. Venom. Anim. Toxins* 2001; 7: 199-218.
- 19- 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.
- 20- Bert P. Contribution à l'étude des venins (venins de scorpions). *C. R. Soc. Biol* 1665; 7: 136-7.
- 21- Quinton, Loïc , Caractérisation de toxines peptidiques par spectrométrie de masse à haute résolution, 28-sep-2006
- 22- Dietrich Mebs (trad. Max Goyffon), Animaux venimeux et vénéneux [« Venomous And Poisonous Animals »], Tec&Doc, avril 2006, 345 p
- 23- R. Rosset, M. Catsaras ,Les poissons toxiques., *Bulletin de l'Académie vétérinaire de France* 68:33, 299-308, Académie vétérinaire de France, 1995.
- 24- Gonin Xavier ,les venins , Travail de recherche en Biologie , Université de Genève ,Département des Sciences, Décembre 1991
- 25- 1 RUSSELL F.E. - Snake venom poisoning. - J.8. Lippincott Cy, ed., Philadelphia. 1980.
- 26- VACHON M. - Etudes sur les scorpions. 1 vol. – Institut Pasteur d'Alger,
- 27- GOYFFON M., LAMY J., VACHON M. - Identification da trois asphces de scorpions du genre *Androctonus* B l'aide du prothogramme de leur hholymphe en gel de polyacrylamide. - *C.R. Acad. Sci.*, 1970, 270, 3315-3317.
- 28- JUNQUA C., VACHON M. - Les arachnides venimeux et leurs venins. 1 vol. - *Acad. Roy. iSc. OutreMer. Bruxelles*, 1968, 136 p.
- 29- MARETIC Z. - Latrodectism: variations in clinical manifestations provoked by *Latrodectus* species of spiders. - *Toxicon*,1983, 21, 457466.

30-Max GOYFFON, Jean-Philippe CHIPPAUX , « VENINS », Encyclopædia Universalis 2018

31- Jean-Philippe CHIPPAUX ,Composition et mode d'action des venins, Publié le 18/11/2007 Modifié le 10/01/2017

32-Bert P. Contribution à l'étude des venins (venins de scorpions). C. R. Soc. Biol 1665; 7: 136-7.

33-- 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.

34-- 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.

36-Rochat H., Rochat C., Kupeyan C., Miranda F., Lissitzky S., Edman P. Scorpions: a family of homologous proteins. *FEBS Lett* 1970 ; 10: 349-51.

37-Rochat C., Rochat H., Miranda F., Lissitzky S. Purification and some properties of the neurotoxins of *Androctonus australis hector*. *Biochemistry* 1967; 6: 578-85.

38-Rochat H., Bernard P., Couraud E. Scorpion's toxins: chemistry and mode of action. *Adv. Cytopharmacol* 1979; 3: 325-34.

39-Gordon D. Sodium channels as targets for neurotoxins. Mode of action and interaction of neurotoxins with receptor sites on sodium channels. In: Y. Gutman, P. Lazarovici, *Toxins and signal transduction*, Harwood Acad. Publ., Amsterdam 1997, p: 119-49.

40- Zlotkin E., Miranda E, Rochat H. Proteins in scorpion venoms toxic to mammals and insects, *Toxicon* 1972;10: 207-9.

41- Zlotkin E., Kadouri D., Gordon D., Pelhate M, Martin M.E, Rochat H. An excitatory and a depressant insect toxin from scorpion venom both affect sodium conductance and possess a common binding site. *Arch. Biochem. Biophys* 1985; 240: 877-87.

42- Abia A., Lobaton C.D., Moreno A., Garcia-Calvo J. *Leiurus quinquestriatus* venom inhibits different kinds of Ca^{2+} -dependant K^+ Channel, *Biochim. Biophys. Acta* 1986; 856: 403-7.

43- Drakopoulou E. et al. Chemical synthesis, structural and functional characterisation of noxiustoxin, a powerful blocker of lymphocyte voltage-dependent K^+ channels. *Biochem. Biophys. Res. Communic* 1995; 213: 901-7.

- 44- Wang X., Inukai T., Greer M.A., Greet S.E. Evidence that Ca^{2+} -activated K^{+} channels participate in the regulation of pituitary prolactin secretion. *Brain. Res* 1994; 662: 83-7.
- 45- Ménez A., Dauplais M. The diversity of toxins in scorpion venoms. *Sci. Spectra* 1997; 8: 44-50.
- 46-Park C.S., Hausdorff S.F., Miller C. Design, synthesis and functional expression of a gene for charybdotoxin, a peptide blocker of K^{+} channels. *Proc. Natl. Acad. Sci. US* 110
- 47- Sugg E.E., Garcia M.L., Reuben J.P., Patchett A.A., Kaczorowski GJ. Synthesis and structural characterization of charybdotoxin, a potent peptidyl inhibitor of the high conductance Ca^{++} activated K^{+} channel. *J. Biol. Chem* 1990; 265: 18745-18748.
- 48- Olivera BM EE. Just Lecture, 1996. Conus venom peptides, receptor and ion channel targets, and drug design : 50 million years of neuropharmacology. *Mol Biol Cell* 1997 ; 8 : 2101-9.
- 49-Terlau H, Shon KJ, Grilley M, Stocker M, Stühmer W, Olivera BM. Strategy for rapid immobilization of prey by a fish-hunting marine snail. *Nature* 1996 ; 381 : 148-51.
- 50- Olivera BM, Miljanich GP, Ramachandran J, Adams ME. Calcium channel diversity and neurotransmitter release : the ω - conotoxins and ω -agatoxins. *Annu Rev Biochem* 1994 ; 63 : 823-67. 51- Shon KJ, Grilley M, Jacobsen R, et al. A noncompetitive peptide inhibitor of the nicotinic acetylcholine receptor from *Conus purpurascens* venom. *Biochemistry* 1997 ; 36 : 9581-7.
- 52- Cruz LJ, Gray WR, Olivera BM, et al. *Conus geographus* toxins that discriminate between neuronal and muscle sodium channels. *J Biol Chem* 1985 ; 260 : 9280-8.
- 53- Harvey AL. Twenty years of dendrotoxins. *Toxicon* 2001 ; 39 : 15-26
- 54- Tu AT. *Scorpion Venoms: Chemistry and Molecular Biology*. New York: John Wiley and Sons, 1977.
- 55- Adam KR. Weiss C. The occurrence of 5-hydroxytryptamine in scorpion venom. *J. Exp. Biol* 1958; 35: 39-41. 111
- 56- Ismail M, El Asmar F, Osman H. Pharmacological studies with scorpion pulmonus gravimanus venom: evidence for the presence of histamine. *Toxicon* 1975; 13: 49-56.
- 57- Ismail M, Fatany AJY, Dabees T. Experimental treatment protocols for scorpion envenomation: a review of common therapies and effects of kallikrein-kinin inhibitors. *Toxicon* 1992; 30: 1257-79.

- 58- Zlotkin E, Shuiniv S. Recent studies on the mode of action of scorpion neurotoxins. A review. *Toxicon* 1969; 7: 217-21.
- 59- Freire-Maia L, Pinto G.I., Franco L. Mechanism of the cardiovascular effects produced by purified scorpion toxin in the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther* 1974; 188: 207-13.
- 60- Gajala Kshmi RS. Coagulation studies following scorpion venom injection. *Int. J. Med. Res.* 1982 76: 337-41. 17- Rochat H, Bernard P. Courand F. Scorpion toxins: chemisand mode of action. In: Ceccarelli B, Clementi F, eds. *Advances in Cytopharmacology*. New York: Raven Press, 1979:325-34
- 61- De Haro L. Animaux toxiques envenimation et intoxication. In *intoxications aiguës en réanimation Paris- Arnette*, 1999, p: 581-610.
- 62- De Haro L. Intoxications par animaux in *Toxicologie clinique*. Paris Flammarion, 2000, p : 459 –73.
- 63- Cahalan MD. Modification of sodium channel gating in frog myelinated nerve fibres by centruroides sculpturatus scorpion venom. *J. Physiol. (Lond)* 1975; 244: 511-34. 112
- 64- Osman OH, Ismail M, Wenger T. Hyperthermie response to intraventricular injection of scorpion venom: role of brain monoamines. *Toxicon* 1973; I 1: 361-8.
- 65- Almedia HO, Lima EG, Freire-Maia L. Mechanism of acute pulmonary oedema induced by intracerebroventricular injection of scorpion toxin (tityus toxin) in the unanaesthetized rat. *Toxicon* 1976 ;14: 435—40.
- 66- Poon King T. Myocarditis from scorpion stings. *Br. Med. J.* 1963;1: 374—7.
- 67- Ismail M, Osman H, Ibrahim S. El Asmar F. Cardiovascular and respiratory responses to the venom from the scorpion *Leiurus quinquestriatus*. *East. Afr. Med. J* 1972; 4: 273-81.
- 68- Freire-Maia L. Diniz CR. Pharmacological action of purified scorpion toxin in the rat. *Toxicon* 1970; 8: 132.
- 69-Grishin E. Polypeptide neurotoxins from spider venoms. *Eur J Biochem* 1999 ; 264 : 276-80.
- 70- Possani LD, Becerril B, Delepierre M, Tytgat J. Scorpion toxins specific for Na⁺ - channels. *Eur J Biochem* 1999 ; 264 : 287-300.
- 71-Escoubas P, Diochot S, Corzo G. Structure and pharmacology of spider venom neurotoxins. *Biochimie* 2000 ; 82 : 893-907.
- 72-Olivera BM, Hillyard DR, Marsh M, Yoshikami D. Combinatorial peptide libraries in drug design: lessons from venomous cone snails. *Trends Biotechnol* 1995; 13: 422-6.

73- Audebert, F. (1993). Analyse clinique et pharmacocinétique des envenimations par les vipères européennes. Thèse de doctorat présentée à l'université de Paris VII. 167 p.

74-Laraba-Djebari, F., Hammoudi, D. (1998). Utilisation de la fraction toxique majoritaire isolée à partir du venin d'*Androctonus australis hector* dans la valorisation du sérum antiscorpionique. Archives de l'Inst. Pasteur d'Algérie, T62: 254-266.

75-Alouf, S. (1984). La sérothérapie : passé, présent et future. Bull de l'IPA, volume 82, 209 p.

76- Grandgeorge, M., Véron, J.L., Lutsch, C., Makula, M. F., Riffard, P., Pépin, S., Schermann, J. M. (1996). Preparation of improved F(ab')₂ antivenoms. An example: New polyvalent European viper antivenom (equine). Envenoming and their treatments. Eds Bon, C., Goyffon, M. Fan edition Marcel Mérieux : 161-172.

77- Bon, C., Arocas, V., Braud, S., Francischetti, I., Leduc, M. (2000 a). Snake venom in thrombosis and haemostasis. XIII th world congress of the International Society of Toxinologie, Paris, September: 18-22.

78-Bessalem, S., Hammoudi, D., Laraba-Djebari, F. (2002). Biodistribution du venin d'*Androctonus australis hector* et modifications histopathologiques du pancréas. Toxines et recherche biomédicale, Edition scientifique et médicale, Elsevier : 236-242.

79-. Choumet, V. (2001). Sérums antivenimeux et immunotherapy. Institut Pasteur de Paris.

80- .Léon, G., Stiles, B., Alape-Giron, Rajos, G., Gutiérrez, J.M. (1999). Comparative study on the ability of IgG and F(ab')₂ antivenom to neutralize lethal and myotoxic effects induced by *Micrurus nigrocinctus* (coral snake) venom. Am. J. Trop. Hyg 61: 266-271.

81-Dai, L.; Yasuda, A.; Naoki, H.; Corzo, G.; Andriantsiferana, M.; Nakajima, T. IsCT, a novel cytotoxic linear peptide from scorpion *Opisthacanthus madagascariensis*. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2001, 286, 820–825.

82-.Rivière, G., Choumet, V., Saliou, B., Debray, M., Bon, C. (1997). Absorption and elimination of viper venom after antivenom administration. J. Pharmacol. Exp. Ther. 285: 490-495.

83- Gueron M, Yaron R. Cardiovascular manifestations of severer scorpion strings: clinopathological correlations. Chest 1970; 57: 156-62.

84- Chippaux J-P. Livre : Venins de serpent et envenimation. IRD éditions, Paris 2002

85- SOFER S., GUERON M. Respiratory failure in children following envenomation by scorpion *Leirus quinquestratus*: hemodynamic and neurological aspects. Toxicon, 1988; 26: 931-39.

86 Kang T S et al. Enzymatic toxins from snake venom : structural characterization and mechanism of catalysis. *FEBS Journal* 278 (2011), p.4544-4576

87-Izidoro L F M. et al. Snake venom L amino acid oxidases : trends in pharmacology and in biochemistry. *BioMed Research International*, Volume 2014 (2014) article ID 196754, p.1-19

88- Larreché S et al. Troubles de l'hémostase induits par les venins de serpent .*Annales françaises d'anesthésie et de réanimation* 27, 2008, p.302-309

89- Arpornsuwan, T.; Buasakul, B.; Jaresitthikunchai, J.; Roytrakul, S. Potent and rapid antigonococcal activity of the venom peptide BmKn2 and its derivatives against different Maldi biotype of multidrug-resistant *Neisseria gonorrhoeae*. *Peptides* 2014, 53, 315–320.

90- Koh D C I et al. Snake venom components and their applications in biomedecine ; *Cellular Molecular Life Sciences* 2006, vol 63, p.3030-3041

91- Fox JW. A brief review of scinetific history of several lesser known snake venom proteins : L-amino acid oxidases, hyaluronidases and phosphodiesterases. *Toxicon* 62 (2013), p.75-82

92-Kini R M et al. Structure, function and evolution of three finger toxins : mini proteins with multiple targets. *Toxicon* 56 (2010), p.855-867

93-Almaaytah, A.; Albalas, Q. Scorpion venom peptides with no disulfide bridges: A review. *Peptides* 2014, 51, 35–45

94- Chhatwal, G.S.; Habermann, E. Neurotoxins, protease inhibitors and histamine releasers in the venom of the Indian red scorpion (*Buthus tamulus*): Isolation and partial characterization. *Toxicon* 1981, 19, 807–823.

95 Rodrgúez de la Vega, R.C.; Schwartz, E.F.; Possani, L.D. Mining on scorpion venom biodiversity. *Toxicon* 2010, 56, 1155–1161

96- Campos JA, Silva OA. Signs symptoms and treatment of severe poisoning in children in: Fakers. Wadstom eds. *Natural toxin*, Oxford, Pergamon, 1980, p: 61- 8. 116

97- Del Pozo EC. Famugotogla de los venenos de los cemruoides mexicanm. *Ray Invest Salad Ptéblica (Mexico)* 1968; 28: 51-66.

98- Fseise-Maia L, Azevedo AD, Costa-Val VP. Respiratory arrhythmias produced by scorpion toxin. *Toxicon* 1973; I 1:255-7.

99- El Amin EO., El Idrissy A., Hamid H., Sultan O., Safar R. Scorpion stings: A management problem. *Ann. Trop. Paediatric* 1991; 11: 143- 8.

- 100- Rimza ME, Zimmerman DR, Bergeson IS. Scorpion envenomation. *Pediatrics* 1980; 66: 289-302.
- 101- El Amin EO, Khan M. Haematological and biochemical findings in scorpion sting children. *Annals of Saudi Medicine* 1991; 11: 625-7.
- 102- Benoit PR, Mabryni J. Action du venin de scorpion sur la jonction neuromusculaire de la grenouille. *J. Physiol. (Paris)* 1967; 59: 348.
- 103 - Harrison, P.L.; Abdel-Rahman, M.A.; Miller, K.; Strong, P.N. Antimicrobial peptides from scorpion venoms. *Toxicon* 2014, 88, 115–137
- 104- Chippaux, J. P., Goyffon, M. (1983). Producers of antivenom sera. *Toxicon* 21: 739-752. [37].
- 105- Chippaux, J.P., Goyffon, M. (1997). Venoms, antivenoms and immunotherapy. *Toxicon* 36 (6): 823-846.
- 106- Abdelkafi-Koubaa, Z., J. Jebali, et al. (2014). "A thermoactive L-amino acid oxidase from *Cerastes cerastes* snake venom: Purification, biochemical and molecular characterization." *Toxicon* 89: 32-44.
- 107- Gauderault P. Qu'est ce qui m'a piqué ? Un scorpion ... *Bulletin d'information toxicologique* 2000 ; 2: 3-4.
- 108- Bawascar HS, Bawascar PH. Cardiovascular manifestations of severe scorpion stings in India (review of 34 children). *Ann. Trop. Paediatric* 1991; 11: 381-7.
- 109- Ismail M, Gumaa KA, Osman OH, El Asamar MF. Effect of *Buthus minax* (L koch) scorpion venom on plasma and urinary electrolyte levels. *Toxicon* 1978; 16: 385-92.
- 110- Hering SE, Jurca M. Vichi EL, Azevedo-Marques M, Cupo P. Reversible cardiopathy in patients with severe scorpion envenoming by *Tityus serrulatus*: evolution of enzymatic, electrocardiographic and echocardiographic alterations. *Ann. Trop. Paediatr* 1993; 13: 173-82.
- 111- Mohamed AH. Hani-Ayobe M. Reskharoun MA. El Damarawy NA. Glycemic responses to scorpion venom. *Toxicon* 1972; 10: 139-49.
- 112- Johnson DG. Ensinnck JW. Stimulation of glucagon secretion by scorpion toxin in the perfused rat pancreas. *Diabetes* 1976; 25: 645-9.
- 113- Efrati P. Poisoning by scorpion stings in Israel. *Ann. J. Trop. Méd* 1949 ; 29: 249-57.
- 114- Bouaziz M, Benhamida C. Envenimation scorpionique étude épidémiologique, clinique et éléments de pronostic. In *envenimation Paris-Arnette* 1996, p: 11 -35.
- 115- ABROUG F., NOIURA S., HAGUIGA H. L'envenimation scorpionique: avancées cliniques, physiologiques et thérapeutiques. *Monographie* 1994, p: 67.

116- El Atrous S, Belghith M. Traitement des perturbations cardio-circulatoires de l'envenimation scorpionique. In envenimation Paris- Arnette 1996, p: 69-79.

117- Krifi M.N., et al. Development of an Elisa for the detection of scorpion venoms in sera of humans envenomed by *Androctonus australis garzonii* (Aag) and *Buthus occitanus tunetanus* (Bot): correlation with clinical severity of envenoming in Tunisia. *Toxicon* 1998;38: 887-900.

118- Torres-Larios, A.; Gurrola, G.B.; Zamudio, F.Z.; Possani, L.D. Hadrurin, a new antimicrobial peptide from the venom of the scorpion *Hadrurus aztecus*. *Eur. J. Biochem.* 2000, 267, 5023–5031

119- Quintero-Hernández, V.; Jiménez-Vargas, J.M.; Gurrola, G.B.; Valdivia, H.H.; Possani, L.D. Scorpion venom components that affect ion-channels function. *Toxicon* 2013, 76, 328–342

120 - 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.

121- Anatomie externe du scorpion (www.terrario-centre.forumsactifs.com).

122- Sites d'action des phospholipases Chippaux J-P. Livre : Venins de serpent et envenimation. IRD éditions, Paris 2002

123- : Mode d'action du venin de scorpion (Martin-Eauclaire et coll., 1995)

124- . Harvey AL. Twenty years of dendrotoxins. *Toxicon* 2001 ; 39 : 15-26.

125-Abdelkafi-Koubaa, Z., I. Aissa, et al. (2016). "Interaction of a snake venom l-amino acid oxidase with different cell types membrane." *Int J Biol Macromol*

126- Laraba-Djebari Fatima Ziad Meziane Hanane-Fadila (2018) Purification et d'une molécule bactéricide issue du venin de serpent *Cerastes cerastes*

127-Abdelkafi-Koubaa, Z., J. Jebali, et al. (2014). "A thermoactive L-amino acid oxidase from *Cerastes cerastes* snake venom: Purification, biochemical and molecular characterization." *Toxicon* 89: 32-44.