

Infotox

Bulletin de la Société de Toxicologie Clinique

HTTP://WWW.TOXICOLOGIE-CLINIQUE.ORG

N°15 - JUIN 2002

Société de Toxicologie Clinique

Président :

Dr V. DANIEL

Vice Présidents :

Mme J. ARDITTI

Pr P. MAHIEU

Secrétaire général :

Dr F. FLESCHE

Secrétaire adjoint :

Dr J. MANEL

Treasorier :

Dr J.M DROY

Treasorier adjoint :

Dr R. GARNIER

Délégués

Dr P. HARRY

Dr R. DUCLUZEAU

Infotox

Rédaction :

Dr J.M DROY

Dr J.P LEROY

Téléphone :

02 32 88 80 50

Télécopie :

02 32 88 81 28

Courriel : (ou Email)

Infotox@chu-rouen.fr

Sommaire

Editorial.....p1

Dossier:.....p2
Le scorpionisme

Dates à retenir...p12

Bloc Notes

Paris, TIAFT 2002
27-30/08/2002

Paris,
Journée scientifique
STC, 29/11/2002

Editorial

Avant d'aborder le scorpionisme, au cœur de ce numéro, rendons hommage à nos amis et confrères Tunisiens pour avoir réussi à organiser à Djerba en mars dernier, un congrès parfait à tous points de vue, avec un accueil aussi chaleureux que les débats ne furent animés et les interventions passionnantes. Qu'ils trouvent ici l'expression d'une satisfaction et d'une gratitude unanimes.

Un scorpion veut traverser un fleuve, mais ne sait comment s'y prendre. Il avise une grenouille : "Hé, grenouille, je ne sais pas nager, veux-tu me prendre sur ton dos pour traverser ?" "Scorpion," répond le batracien, "je ne veux pas. Tu es un drôle d'animal, et ta piqûre est mortelle". Devant l'insistance du scorpion et sa promesse de se tenir tranquille, la grenouille accepte, et les voilà partis, le scorpion agrippé au dos de sa bienfaitrice par ses pinces. Au milieu de leur traversée, la grenouille ressent une brûlure fulgurante : le scorpion l'a piquée. "Malheureux", s'écrie-t-elle, "tu es fou ! Je vais mourir, et toi aussi ! Pourquoi as-tu fait cela ?" "Je n'en sais rien", répond le scorpion, "c'est dans ma nature..."

Nous connaissons tous cette fable qui illustre, non sans un certain fatalisme, la dangerosité de la piqûre de scorpion. Cet Arthropode a, à juste titre, mauvaise réputation. Les Egyptiens de l'Antiquité l'associaient au dieu Seth, frère indigne d'Osiris, ange déchu, personnification du mal. Le zodiaque attribue au signe du Scorpion des tendances perverses et destructrices, en quelque sorte une "venimosité" morale exercée tous azimuts et particulièrement redoutable. Ces croyances millénaires trouvent leur fondement dans une réalité incontournable que certains

éminents spécialistes et confrères de Paris, de Tunis ou de Rabat connaissent bien. Bien que la famille des scorpions soit moins foisonnante que celle des serpents, les piqûres des premiers sont à l'origine d'une létalité plus importante, notamment dans les pays d'Afrique du Nord, où le scorpionisme constitue un problème de santé publique d'une ampleur préoccupante. Pour la plupart des pays ou des zones concernées, faute de connaître dans leur ensemble les multiples variables (arachnologiques, géographiques, sanitaires) en jeu, il est impossible d'établir des statistiques fiables et exhaustives. De nombreuses études ont permis de décrypter la composition des venins de scorpions et d'élucider leurs mécanismes d'action, l'une et l'autre fort complexes. Dans les cas les plus graves d'envenimation, l'expérience a prouvé que la rapidité de la prise en charge est déterminante pour le pronostic vital. La sérothérapie a longtemps été le traitement spécifique le plus communément employé. Elle est inutile en France, exempte d'espèces de scorpions dangereuses. On l'estime plus ou moins facile à utiliser mais, surtout, des études cliniques et expérimentales viennent aujourd'hui la remettre en question. Elle est vivement controversée, voire abandonnée selon les écoles, comme c'est le cas au Maroc. Là encore, ce n'est pas le rôle d'INFOTOX de prendre position, ni *a fortiori* d'apporter une réponse quelle qu'elle soit, ni d'"envenimer" ou de clore le débat ; en revanche, notre mission reste de vous informer en proposant des bases à la réflexion. Bonne lecture.

La rédaction

Le Dossier : le Scorpionisme

Au cours du congrès de la STC à Djerba du 24 au 27 mars 2002, plusieurs grands thèmes ont été abordés : Envenimations, Soumission chimique, Caustiques, Solvants et Pesticides. Nous avons retenu pour ce numéro le thème du scorpionisme en raison de son originalité, de la qualité et la compétence des intervenant et des nombreux problèmes que soulève la sérothérapie, dont l'indication même est remise en cause par plusieurs auteurs.

Plan du dossier :

1. Epidémiologie du scorpionisme
2. Données biochimiques et pharmacologiques des venins de scorpions
3. Controverse au sujet de l'immunothérapie antiscorpionique : arguments cliniques défavorables
4. Controverse au sujet de l'utilité de l'immunothérapie antiscorpionique : faits et perspectives
5. Epidémiologie des piqûres de scorpion au maroc : étude prospective
6. Stratégie marocaine 2001 contre les piqûres et les envenimations scorpioniques

EPIDEMIOLOGIE DU SCORPIONISME

M. GOYFFON¹ et M. EL AYEB²

¹Muséum National d'Histoire Naturelle, LERAI, 57, rue Cuvier, 75005 Paris, France - ² Institut Pasteur de Tunis, Tunisie

INTRODUCTION

Avec moins de 1 500 espèces, toutes venimeuses, les scorpions constituent au sein des Arthropodes un ordre numériquement mineur, mais de grande importance médicale. En effet, si dans le cadre des envenimations humaines la mortalité par morsures de serpent est, à l'échelle de la planète, la plus élevée, la létalité par piqûre de scorpion, c'est-à-dire la fréquence des décès rapportée au nombre de cas, paraît atteindre un niveau supérieur. Ce constat montre bien la sensibilité de l'espèce humaine aux venins de scorpions. Morphologiquement très semblables, les scorpions constituent deux ensembles considérés parfois comme des sous-ordres, celui des Buthoïdes d'une part, monofamilial, comprenant la seule famille des Buthidés, et celui des Chactoides, d'autre part, rassemblant les autres familles, au nombre de six à huit selon les auteurs. La famille des Buthidés contient 40 % des espèces environ et, à de très rares exceptions près, les espèces dangereuses pour l'homme, c'est-à-dire responsables chaque année d'un certain nombre de piqûres mortelles.

DISTRIBUTION DES SCORPIONS

Les scorpions vivent dans des territoires ne s'étendant pas au-delà du 50^{ème} 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 *Orobo-*

thrius 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 Buthidé 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 Chactoides, à la seule exception de l'Italie, qui héberge seulement des Chactidés du genre *Euscorpis*. Ce constat implique que tout territoire où l'on note la présence de scorpions peut compter une ou plusieurs espèces dangereuses. De 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 *Leiurus quinquestriatus* sur le continent africain, 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 parthénogénétique 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 (*Tityus bahiensis*, *Tityus fasciolatus*), les autres inoffensives (*Ananteris balzani*).

LES ESPECES DANGEREUSES

Les principales espèces dangereuses, dont on dénombre une vingtaine, appellent un certain nombre de commentaires.

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*, grand scorpion jaune, est largement plus répandu, de l'Algérie à l'ouest à l'Egypte et au nord de l'Arabie à l'est. Plusieurs sous-espèces ont été décrites, dont le venin est inégalement toxique. La sous-espèce dominante en Tunisie est *A. 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 est capable de coloniser de proche en proche de nouveaux territoires. *A. 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. mauretanicus* est endémique du Maroc où il représente, et de loin, la principale espèce responsable des accidents scorpioniques graves. 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 *Leiurus quinquestriatus*.

Buthotus sp. : Ce 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. franzweneri*, espèce de grande taille endémique du Maroc, dont on a décrit deux sous-espèces, a été longtemps considéré comme inoffensif. Une récente enquête de Touloun, rapportant cinq décès en quatre ans dus à cette espèce, conduit à la classer parmi les espèces dangereuses.

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 à l'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. La systématique de cette espèce est complexe et non encore résolue. L'hypothèse d'un complexe d'espèces a été suggérée. De nombreuses sous-espèces ont été décrites. En Tunisie, et jusqu'en Egypte et Israël, vit la sous-espèce *B.o. tunetanus*. *Leiurus quinquestriatus* : le genre *Leiurus* est monospécifique, et l'espèce est l'une des plus dangereuses qui soient. Son aire 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.

Hemiscorpio lepturus est un Scorpionidé d'Irak et d'Iran. C'est le seul Chactioïde d'importance médicale. Les effets de son venin sont retardés, et les réactions cutanées généralisées peuvent être intenses.

Espèces du Nouveau Monde

Les espèces dangereuses du Nouveau Monde sont des *Buthidæ* 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. La principale 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.

FACTEURS ETIOLOGIQUES DES ACCIDENTS D'ENVENIMATION

Les scorpions ne sont vraiment actifs que pendant les mois les plus chauds de l'année, soit d'avril à septembre ou octobre dans l'hémisphère nord : plus de 80 % des piqûres surviennent au cours des mois de juin à septembre. D'un naturel craintif, peu agressifs, lucifuges, les scorpions piquent lorsqu'ils sont dérangés ou malmenés par inadvertance. Les piqûres, qui siègent presque toujours aux extrémités des membres supérieurs (main) et inférieurs (pied, malléole), ont lieu de façon prédominante en fin de journée et durant la première partie de la nuit, mais on peut en observer à toute heure de la journée de même qu'à toute époque de l'année, même au plus fort de la saison hivernale, alors que les scorpions hibernent. Les piqûres hivernales, rares, jouissent d'une réputation de moindre gravité qui n'est pas vraiment justifiée. Quelles que soient les conditions, les sujets jeunes seraient majoritairement frappés : en Tunisie, 71 % des victimes sont âgées de moins de 15 ans.

Les piqûres surviennent le plus souvent à l'exté-

rieur des habitations. Dans certaines circonstances, on peut observer une proportion importante de morsures domestiques, dans le cas d'espèces s'adaptant aux milieux anthropisés qui, indirectement, fournissent des proies aisément accessibles (entretien insuffisant de la voirie ou des immeubles). Selon Lourenço, dans un milieu modifié, trois facteurs convergents font émerger un scorpionisme : une expansion démographique humaine importante, l'expansion d'une espèce dangereuse dans le milieu modifié, parfois au détriment d'une espèce inoffensive, avec éventuellement une acquisition de mœurs domiciliaires, un recouvrement dans ces milieux modifiés de l'expansion simultanée de l'espèce humaine et du scorpion dangereux. Lourenço dresse ainsi une carte des régions du globe à taux élevé de scorpionisme : zone Pacifique du Mexique, Etat de Sao Paulo, Brésil, pays du Maghreb, Egypte. On pourrait sans doute ajouter d'autres secteurs, en Colombie, au Venezuela, en Afrique du Sud, en Inde, ou encore dans le sud de la péninsule Arabique.

DONNEES STATISTIQUES

Le plus souvent, les statistiques sont fragmentaires, dans l'espace et dans le temps. La déclaration des accidents d'envenimation, quelle que soit l'espèce venimeuse incriminée, est très rarement obligatoire. Les chiffres publiés sont le plus souvent des statistiques de consultations hospitalières et d'hospitalisations, de sorte que l'évaluation épidémiologique est quasi systématiquement sous-estimée d'un facteur éminemment variable et difficile à déterminer. Quelques pays s'efforcent d'obtenir un recueil systématique des piqûres de scorpions, comme par exemple le Brésil, l'Algérie, le Maroc, dans certains états ou certaines régions ou globalement, comme la Tunisie. La létalité varie d'un facteur 10, de 0,15-0,2 à 2 % (voire davantage) selon les espèces dangereuses en cause et la rapidité de la prise en charge médicale.

LES VENINS DE SCORPIONS

Composition et mode d'action

Les venins de scorpions sont caractérisés par le grand nombre et la diversité des neurotoxines actives sur les canaux ioniques. Cette diversité s'exprime dans le polymorphisme moléculaire de chaque famille de toxines, toutes de nature protéique, mais aussi dans les récepteurs-cibles des canaux ioniques membranaires des cellules dites excitables (système neuromusculaire). En fonction de la cible, on distingue quatre familles de neurotoxines, celles qui agissent sur les canaux sodium (toxines longues), les plus abondantes dans le venin, celles qui agissent sur les canaux potassium (toxines courtes), celles qui agissent sur les canaux calcium et celles qui agissent sur les canaux chlore. Les deux premières familles ont fait l'objet de très nombreux travaux. Il a été établi en effet que les neurotoxines actives sur les canaux sodium sont les responsables quasi exclusives de la symptomatologie de l'envenimation. Les toxines actives sur les canaux potassium pourraient potentialiser l'effet des premières. Toxines actives sur les canaux sodium, toxines actives sur les

canaux potassium et défensines anti-bactériennes possèdent en commun un motif consensus à trois ponts disulfure en position conservée.

A l'heure actuelle, plus d'une cinquantaine de toxines actives sur les canaux sodium ont été purifiées et séquencées. Il s'agit de petites protéines basiques monocaténaires contenant une soixantaine de résidus d'acides aminés et réticulées par quatre ponts disulfure. Leur similarité n'empêche pas une spécificité de cible : les unes sont actives sur les mammifères, d'autres sur les insectes, d'autres sur les crustacés. Leur fixation spécifique sur le site 3 ou le site 4 du canal sodium entraîne deux types de réponse pharmacologique. Les toxines de type alpha qui se fixent sur le site 3 ralentissent la phase d'inactivation du potentiel d'action (toxines dites potentiel-dépendantes). Elles sont caractéristiques des venins des scorpions de l'Ancien Monde. Les toxines de type bêta qui se fixent sur le site 4 activent les canaux à des potentiels plus bas et déclenchent des trains de potentiels d'action. Elles ne sont présentes que dans les venins des scorpions du Nouveau Monde.

Toxicité

La toxicité du venin varie selon l'espèce et parfois, pour une espèce donnée, selon la sous-espèce ou une population particulière de l'espèce. Cette toxicité est généralement évaluée en DL 50 chez la souris, en conditions standardisées. Les venins les plus toxiques sont ceux de *Leiurus quinquestriatus*, *Androctonus australis*, *A. ænas* : leur toxicité est de l'ordre de 0,25 à 0,30 mg/kg. Pour *Buthus occitanus*, la DL s'élève à 0,9 mg/kg. L'envenimation expérimentale chez la souris provoque rapidement un syndrome de type muscarinique : sialorrhée, larmoiement, hypersécrétion nasale, diarrhée, émission d'urine, dyspnée, contractions musculaires, paralysie spastique, et décès rapide. On sait maintenant que les toxines du venin de scorpion ne franchissent pas la barrière hémato-méningée, même chez l'animal nouveau-né. L'accumulation préférentielle de ces toxines au niveau du poumon pose la question de leur effet direct sur cet organe, et donc de la nature lésionnelle, au moins pour une part, de l'œdème pulmonaire fréquemment observé dans le scorpionisme grave.

LA SEROTHERAPIE

La sérothérapie, ou immunothérapie passive, est à l'heure actuelle le seul traitement spécifique. Indispensable pour les uns, elle est peu efficace voire inefficace pour d'autres. On peut se demander quelles sont les raisons d'un tel désaccord persistant alors que, dans d'autres envenimations comme les envenimations ophidiennes, un consensus s'est dégagé sur l'intérêt de cette thérapeutique plus que centenaire.

Rappelons que les sérums antivenimeux (SAV) disponibles sur le marché se présentent sous plusieurs formes : immunoglobulines G ou IgG, fragments F(ab')₂, fragments Fab. Dans tous les cas, les SAV sont désalbuminés et décomplémentés. IgG et F

(ab')₂ possèdent des caractéristiques fonctionnelles et pharmacocinétiques voisines, mais les fragments F(ab')₂, dépourvus de fragments Fc, sont sensiblement mieux tolérés. La présentation sous forme de Fab est plus rare et ne semble actuellement exister sur le marché que pour les SAV antiophiidiens. Les caractéristiques de ce type d'anticorps sont sensiblement différentes : en particulier, leur faible masse molaire, de l'ordre de 50 kDA, leur permet de franchir le filtre rénal et d'être éliminés dans les urines. En tenant compte de l'efficacité, de la tolérance et du coût, les F(ab')₂ constituent probablement le meilleur compromis possible actuel.

En ce qui concerne la sérothérapie antiscorpionique, on s'accorde généralement à admettre qu'elle perd rapidement de son efficacité lorsque le délai d'administration s'accroît : elle serait déjà moins efficace au bout de deux heures après l'envenimation, et deviendrait peu efficace, voire inefficace, au-delà de six heures. On a pu noter, par exemple, dans une statistique tunisienne, que les patients décédés avaient tous reçu une administration de SAV plus d'une heure et demie après la piqûre. Expérimentalement, on a bien démontré que les doses nécessaires pour protéger l'animal vis-à-vis d'une dose létale de venin de scorpion augmentent nettement avec le délai qui sépare l'inoculation de venin de l'administration de SAV. Diverses tentatives d'explication de ces phénomènes ont été proposées :

* la grande diffusabilité des neurotoxines et leur haute affinité pour leurs récepteurs conduiraient à une disparition rapide du venin circulant, et le SAV, administré trop tardivement, ne serait plus à même d'intercepter les neurotoxines circulantes. D'autre part, et contrairement à ce qui s'observe avec les neurotoxines de venins de serpents, le SAV n'aurait pas la capacité d'atteindre et de neutraliser les neurotoxines de venins de scorpions fortement fixées sur leurs récepteurs membranaires. Cependant, les données toxicocinétiques sur la diffusion des venins des scorpions restent insuffisamment connues. Les tests ELISA mis au point pour doser le venin circulant après envenimation sont encore peu utilisés. Des travaux complémentaires doivent donc être entrepris pour valider cette hypothèse.

* des résultats récents montrant que les neurotoxines ne diffusent pas jusqu'aux centres nerveux, mais qu'au contraire leur action est avant tout périphérique, méritent une attention toute particulière. Les effets viscéraux des venins de scorpions, notamment pulmonaires, s'apparentent à une réaction de type inflammatoire qui, une fois déclenchée, va évoluer pour son propre compte, et le SAV n'aura pas plus d'action, dans cette hypothèse, que sur une nécrose locale telle qu'on en observe avec certains venins d'araignée ou de serpent. Divers travaux ont du reste montré que l'administration préventive d'antagonistes de récepteurs de tachyline NK1 empêche la survenue de l'œdème pulmonaire, ou encore que l'administration d'héparine après injection de venin de scorpion

prévient un "*Acute Lung Injury*" dont le mécanisme serait lié à une activation locale de la coagulation. Ces résultats laissent penser que l'administration précoce d'un anti-inflammatoire convenablement choisi devrait sensiblement améliorer les résultats thérapeutiques de l'envenimation scorpionique grave. Un travail expérimental a d'ailleurs montré l'effet potentialisateur de l'aspirine sur l'activité du SAV.

* Enfin, un autre facteur doit aussi être pris en compte. Empiriquement, il semble bien qu'un SAV dont le titre protecteur est inférieur à 12-15 DL 50 de venin par ml est peu efficace cliniquement. Une bonne activité thérapeutique semble requérir un titre protecteur de l'ordre de 25 DL 50 par ml ou davantage. Ce facteur demande incontestablement une étude spécifique.

En résumé, il convient d'instruire avec prudence le procès de la sérothérapie antiscorpionique. De nombreuses vérifications, tant cliniques qu'expérimentales, manquent encore. On gardera en mémoire que les pays qui ont obtenu la diminution la plus nette de la létalité par piqûres de scorpion sont ceux où la prise en charge médicale, dont la rapidité est, on le sait, un gage de succès, prévoit la mise en œuvre d'une sérothérapie. Les SAV antiscorpioniques sont d'autant plus intéressants qu'ils possèdent un pouvoir protecteur paraspécifique, à un moment où précisément les fabrications de SAV diminuent singulièrement. En effet, la disponibilité des SAV sur le marché devient un problème préoccupant pour un ensemble de causes qui ne seront pas développées ici. Signalons seulement qu'en 1983, on dénombrait 70 fabricants de SAV et plus de 140 SAV différents, dont de nombreux monovalents et qu'en 2000, le nombre de fabricants ne dépassait pas 25, pour un nombre de fabrications de l'ordre de 70 SAV, les SAV monovalents étant peu nombreux.

CONCLUSION

La vision du scorpionisme reste encore fragmentaire, notamment sur le continent africain. Il apparaît aussi que le nombre d'espèces est sous-estimé. De nouveaux foyers de scorpionisme grave peuvent apparaître là où les espèces de scorpions dangereuses s'adaptent aux milieux anthropisés, et où la densité de la population humaine augmente. On y observe alors une progression des accidents d'envenimation, notamment des accidents domestiques, par piqûre de scorpion mais aussi par morsure de serpent. Dans de telles situations, les mesures préventives sont capitales (hygiène urbaine). D'un point de vue thérapeutique, la sérothérapie reste un traitement spécifique indispensable des piqûres graves, dont l'efficacité est conditionnée par un ensemble de facteurs qui restent à analyser plus complètement.

TABEAU 1

Espèces de scorpions dangereuses pour l'homme

Ancien Monde			
Genre	Espèce	Distribution	Remarques
<i>Androctonus</i>	<i>aeneas</i> <i>australis</i> <i>crassicauda</i> <i>mauretanius</i>	Afrique nord saharienne De l'Algérie à l'Egypte De l'Afrique du nord à l'Arabie saoudite Endémique du Maroc	Faible densité Plusieurs sous-sp. Plusieurs sous-sp.
<i>Buthotus</i>	<i>franzwernerii</i> <i>tamulus</i>	Endémique du Maroc Inde	Deux sous-sp. Parfois classé dans les genres <i>Mesobuthus/Buthus</i>
<i>Buthus</i>	<i>occitanus</i>	Pourtour méditerranéen et pays du Sahel	Dangerosité variable
<i>Leiurus</i>	<i>quinquestriatus</i>	Vaste répartition : Afrique, Moyen-Orient	Genre monosp.
<i>Parabuthus</i>	<i>granulatus</i> <i>sp. ?</i>	Afrique du sud Afrique de l'est Arabie	Dangerosité mal connue
<i>Hemiscorpius</i>	<i>lepturus</i>	Irak, Iran	Scorpionidé Dangerosité ?
Nouveau Monde			
Genre	Espèce	Distribution	Remarques
<i>Centrutoides</i>	<i>exilicauda</i> <i>infamatus</i> <i>noxius</i> <i>suffusius</i>	Etats-Unis Etats-Unis, Mexique Mexique Mexique	D'autres espèces du genre sont dangereuses
<i>Tityus</i>	<i>bahiensis</i> <i>serrulatus</i> <i>trinitatis</i>	Brésil, Argentine Brésil Trinité	Parthénogénétique

DONNEES BIOCHIMIQUES ET PHARMACOLOGIQUES DES VENINS DE SCORPIONS

SRAIRI N., KHARRAT R., EL AYE M., Institut Pasteur, Tunis

Les venins de scorpions contiennent des protéines de faible masse moléculaire, peu représentées, qui sont responsables de manifestations physiopathologiques de neurotoxicité chez les envenimés. Les toxines longues, comportant 60 à 70 résidus d'acides aminés, sont spécifiques des canaux Na⁺ voltage-dépendants des cellules excitables nerveuses ou musculaires. Elles sont réticulées par 4 ponts disulfure. L'alignement des séquences en acides aminés suivant les résidus de demi-cystines et leur antigénicité croisée permettent de les regrouper en 9 groupes d'homologie. Les toxines identifiées, purifiées, séquencées et caractérisées à partir des deux espèces *Androctonus australis* et *Buthus occitanus tunetanus* appartiennent à trois groupes structuraux et d'homologie antigéniques. Des anticorps préparés contre une toxine d'un groupe structural sont capables de neutraliser les toxines appartenant à ce groupe. De même, il a été démontré qu'un mélange d'anticorps dirigé contre une toxine représentative de chacun des trois groupes neutralise les venins d'*Androctonus australis* et *Buthus occitanus tunetanus*.

La toxine II d'*Androctonus australis hector*, la plus active des venins de scorpions, (DL 50=2 ng en ICV pour une souris de 20 g), compte parmi les mieux étudiées.

Sa structure tridimensionnelle a été déterminée par cristallographie aux rayons X avec une très haute résolution (0,8 Å). Cette protéine globulaire possède une structure composée d'une courte hélice *a* de deux tours et demi et de trois feuillets *b* antiparallèles, de laquelle émergent des boucles qui relient ces différentes structures secondaires. Deux ponts disulfure relient l'hélice *a* aux fragments en feuillet *b*. Un troisième pont se situe dans une boucle du deuxième feuillet *b*. Le quatrième pont rapproche le N-terminal du C-terminal.

Une seconde classe de toxines longues de 30 à 39 résidus d'acides aminés, faiblement représentées dans les venins (4-5 %), réticulées par trois ou quatre ponts disulfure, agissent sur les canaux K⁺. Très peu actives, elles ne semblent pas être directement impliquées dans la toxicité globale des venins et n'engendrent probablement pas d'effet délétère dans les cas d'envenimation.

Les toxines longues des venins de scorpions se fixent avec une très bonne affinité (K_d~10⁻¹¹M) et induisent une prolongation du potentiel d'action en bloquant l'inactivation du canal sodique, qui se manifeste par une hyperexcitabilité du système nerveux suite à une augmentation de la perméabilité au Na⁺ et une libération accrue des neuromédiateurs.

CONTROVERSE AU SUJET DE L'IMMUNOTHERAPIE ANTISCORPIONIQUE :

ARGUMENTS CLINIQUES DEFAVORABLES

F. ABROUG, Réanimation Médicale, CHU de Monastir, Tunisie

L'envenimation scorpionique (ES) est un accident qui sévit à travers les cinq continents. En Tunisie, la moitié de la population est concernée. Selon la Direction des Soins de Santé de Base (DSSB), 30 à 40 mille personnes sont piquées chaque année ; il en résulte 600 à 1 000 hospitalisations. Si ces chiffres restent constants, la mortalité a tendance à décliner : une centaine de décès par an il y a dix ans contre une vingtaine ces deux dernières années. Certains auteurs y voient une conséquence de l'usage croissant d'un sérum antiscorpionique (SAS) dont les indications ont été affinées. Nous pensons que le SAS n'y est pour rien et que son usage, qui n'est ni inoffensif ni bon marché, devrait être arrêté.

I - CONSEQUENCES CLINIQUES DE L'ENVENIMATION SCORPIONIQUE

Dans les 4/5 des cas, l'envenimation scorpionique résulte en des signes localisés isolés, correspondant à des douleurs isolées. Dans moins de 20 % des cas (17 % dans notre expérience), on retrouve des manifestations d'envenimation systémique telles qu'hypertension artérielle, hyperhidration, hyperthermie, frissons, vomissements, ainsi que priapisme chez les enfants de sexe masculin. Dans de rares cas, ces manifestations systémiques représentent une réelle menace pour le pronostic vital des patients, à savoir un état de choc (1% des cas dans notre série), un œdème pulmonaire (1% des cas) et une altération de la vigilance (moins de 0,5 % des cas).

Une classification basée sur la sévérité croissante des manifestations cliniques de l'envenimation scorpionique a été proposée. Le Grade I correspond aux manifestations locales isolées, le Grade II aux manifestations systémiques d'envenimation ne comportant pas de menace pour le pronostic vital ; le Grade III correspond aux envenimations dont les manifestations cliniques peuvent mettre en jeu à court terme le pronostic vital des patients.

II - DONNEES EXPERIMENTALES DANS L'ENVENIMATION SCORPIONIQUE

1 - Conséquences hémodynamiques

Sur modèle canin d'envenimation scorpionique, l'injection de la fraction toxique d'*Androctonus australis hector* est suivie dans les premières minutes par une élévation très précoce de la pression artérielle systémique : un doublement de la pression artérielle moyenne est enregistré dès la 5ème minute. Une tendance au retour au niveau

de base est ensuite observée. Le niveau de base est atteint à la 60^{ème} minute. La tension artérielle continue ensuite à décroître pour atteindre à la 120^{ème} minute des niveaux très bas signifiant l'installation d'un état de choc. Le débit cardiaque, lui, chute de façon soutenue tout au long de l'expérimentation avec à la 30^{ème} minute une baisse de moitié du débit cardiaque. Cette baisse se poursuit tout au long de la durée de l'expérimentation. L'augmentation de la pression artérielle moyenne malgré la baisse du débit cardiaque est en rapport avec une élévation substantielle des résistances vasculaires systémiques qui doublent dès la 5^{ème} minute et triplent à la 30^{ème} minute. Les résistances vasculaires restent très élevées tout au long de l'expérimentation. La pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPo) s'élève dès la 5^{ème} minute en rapport avec la dysfonction cardiaque. Un retour progressif vers des pressions de remplissage normales est observé par la suite. Cette dysfonction cardiaque est la conséquence probable de l'élévation de la poste charge ventriculaire gauche. Une cardiopathie scorpionique s'installe par la suite.

2 - Conséquences hormonales

Au plan hormonal, l'envenimation scorpionique est caractérisée par une décharge très intense de catécholamines expliquant la vasoconstriction intense, l'élévation tensionnelle et très probablement la dysfonction ventriculaire gauche initiale. Ceci a été vérifié récemment sur modèle animal mis au point par Zeghal et col. Aussi bien l'adrénaline que la noradrénaline s'élèvent de façon substantielle après injection d'une dose sublétales du venin de *Buthus occitanus tunetanus* (15 et 25 fois le niveau de base respectivement). Nous avons pour notre part mis en évidence dans notre modèle animal une élévation d'un autre peptide vasoconstricteur, le neuropeptide Y. Celui-ci subit une élévation précoce dès la 5^{ème} minute avec un maximum de sécrétion atteint à la 30^{ème} minute. Parallèlement à l'augmentation des catécholamines, celle du NPY participe à l'élévation des résistances vasculaires systémiques caractéristiques de l'envenimation scorpionique. Sur notre modèle, nous avons également pu mettre en évidence une sécrétion de facteur atrial natriurétique (FAN). Cette sécrétion est détectée dès la 5^{ème} minute pour culminer à la 30^{ème} minute et baisser par la suite progressivement pour atteindre des niveaux normaux vers la 180^{ème} minute. Cette évolution est tout à fait parallèle à celle de la pression artérielle pulmonaire d'occlusion. Et, comme suggéré par les données physiopathologiques récentes, il existe une bonne corrélation entre l'élévation du FAN sécrété et l'élévation des pressions artérielles pulmonaires d'occlusion témoignant de l'activation de cette sécrétion par le biais d'une distension auriculaire.

III - IMMUNOTHERAPIE ANTISCORPIONI- QUE : DONNEES EXPERIMENTALES

L'immunothérapie est largement discutée dans la littérature entre adeptes acharnés et sceptiques quant à l'efficacité clinique de cette approche. Sur le plan expérimental, il est clairement établi que le sérum développé contre les venins de scorpions sévissant dans différentes contrées du globe a une capacité de neutralisation adéquate *in vitro*. Cependant, des données expérimentales et cliniques de plus en plus concordantes sont venues jeter un doute sur l'efficacité de l'immunothérapie et son indication dans le traitement de l'envenimation scorpionique. Sur un modèle canin d'envenimation, Tarasiuk et col montrent que les paramètres classiquement perturbés par l'envenimation scorpionique (débit cardiaque, tension artérielle et PAPo) demeurent non perturbés lorsque le sérum est administré simultanément avec le venin. Cependant, ces mêmes paramètres sont profondément altérés lorsque l'administration du sérum succède de 20 minutes seulement à l'injection du venin. Il s'agit là d'un délai difficile à obtenir dans l'exercice clinique, même dans les conditions les plus optimales. Les effets de l'envenimation sont présents et même plus intenses lorsque l'antivenin est administré 60 minutes après le venin.

Nous avons fait les mêmes constatations dans notre laboratoire avec le modèle canin d'*Androctonus australis*. L'administration simultanée du venin et de l'antivenin permet de maintenir le débit cardiaque, la pression artérielle, la PAPo et les résistances vasculaires constants. Aucune perturbation hormonale n'est observée non plus. Lorsque le sérum est administré 10 minutes seulement après l'envenimation scorpionique, l'importance des perturbations obtenues après ES et leur cinétique ne sont pas plus altérées par le SAS. L'évolution de ces paramètres est superposable à celle où le venin est injecté seul. L'effet de la dose de SAS a également été vérifié. L'administration à l'animal envenimé de 4 fois la dose de SAS préconisée en pratique clinique est sans effet sur les paramètres hémodynamiques et hormonaux perturbés dès lors que les délais d'injection de SAS sont de 10 mn seulement.

Ces données expérimentales comportent les résultats des études cliniques récentes. Les études contrôlées (contrôle rétrospectif dans l'étude de Sofer et col et celle de Belghith et col, contrôle concurrent parallèle dans l'étude de Abroug et col) ont toutes échoué dans la mise en évidence d'un quelconque bénéfice de l'administration de sérum antiscorpionique. Dans la dernière étude prospective randomisée contrôlée, deux groupes de patients ont été inclus (respectivement 422 malades ont reçu l'immunothérapie et 413 un placebo). Les patients appartenaient à deux grades de gravité de l'envenimation scorpionique (grade I, manifestations localisées : 82% des

patients dans chacun des deux groupes et grade II, manifestations généralisées : 18% dans les deux groupes). L'administration du sérum antiscorpionique dans des délais relativement courts, 2 heures en moyenne (moins de 30 minutes dans plus 70% des cas dans chacun des 2 groupes) n'a pas eu d'efficacité du point de vue préventif (capacité d'éviter l'apparition secondaire de manifestations généralisées d'envenimation scorpionique analysées chez le groupe I) et curatif (capacité de contrôler les manifestations cliniques initialement présentes analysées dans le Grade II de l'envenimation scorpionique). En effet, les effets curatifs étaient comparables dans les deux groupes (56 et 60% dans le groupe sérum antiscorpionique et placebo respectivement) et les effets préventifs l'étaient également (92% et 91% dans le groupe sérum antiscorpionique et placebo respectivement). Une des explications à l'inefficacité du sérum antiscorpionique tient aux différences pharmacocinétiques majeures entre le venin et les immunoglobulines totales du sérum antiscorpionique. Ismail et col ont comparé les cinétiques respectives du venin de *Leirus quinquestriatus* et les immunoglobulines globales contenues dans le sérum antiscorpionique dirigé contre le venin de ce scorpion ainsi que celles de leurs fragments Fab'2 et Fab. Cette étude a montré que le venin a une demi-vie de distribution de 32 minutes alors que les immunoglobulines globales ont une demi-vie de distribution 10 fois supérieure (313 minutes) (tableau 3). Des deux fragments d'immunoglobulines potentiellement actives sur le venin, les Fab'2 ont le profil le plus intéressant avec une demi-vie de 57 minutes. Ismail a montré également que la concentration maximale au niveau des deux compartiments (superficiel et profond) dans lesquels se distribue le venin, et qui doit être la cible des immunoglobulines, est également très différente entre venin et immunoglobulines totales ou fragmentées. Au niveau du tissu superficiel, le venin a une concentration de 78% (plus des $\frac{3}{4}$ du venin initialement présent dans le plasma se retrouvent au niveau de ce tissu superficiel) ; la concentration maximale n'est que de 28% pour les immunoglobulines totales ; elle est de 14% pour les fragments Fab et de 32% pour les fragments Fab'2. Au niveau du tissu profond, la concentration finale du venin est égale à 2,5 fois celle initialement retrouvée dans le plasma ; par contre, pour les immunoglobulines retrouvées dans les tissus profonds, 37 % des fragments Fab et 1,5 fois la concentration sérique des fragments Fab'2 y parviennent. Cette étude donne également des informations très intéressantes en matière de vitesse du transfert intercompartimental en comparant les propriétés du venin, des immunoglobulines totales et des fragments d'immunoglobulines. Le venin atteint la concentration maximale au niveau du compartiment superficiel en 10 minutes, les

immunoglobulines totales l'atteignent en 360 minutes. Ce temps est de 60 minutes et 270 minutes pour les fragments Fab'2 et Fab respectivement. Au niveau du compartiment profond, la concentration maximale est atteinte en 1,8 heure par le venin, en 30 heures par les immunoglobulines totales, 6 heures pour les fragments Fab'2 et 24 heures pour les fragments Fab. Il ressort donc de cette étude que le venin a une distribution très rapide et atteint au niveau des récepteurs tissulaires des concentrations beaucoup plus importantes que celles des immunoglobulines actuellement utilisées. Des deux fragments d'immunoglobulines utilisables dans le contexte clinique, les Fab'2 ont les propriétés les plus intéressantes et auraient potentiellement un intérêt dans ce domaine, au moins sur le plan théorique. Une fois ces conditions de développement réalisées, les propriétés pharmacocinétiques largement améliorées, il restera alors l'épreuve incontournable de l'essai clinique contrôlé. L'expérience clinique foisonne en effet de molécules actives *in vitro* mais dont l'évaluation clinique n'a permis de mettre en évidence aucun effet sur les paramètres cliniquement pertinents.

Il ne faudra pas non plus oublier l'évaluation de la balance coût-bénéfices.

Tant que les conditions à l'indication du SAS ne sont pas toutes réunies, il faudra continuer à faire un usage judicieux de traitements symptomatiques comme l'assistance ventilatoire et les drogues inotropes dont l'efficacité est bien démontrée.

CONTROVERSE AU SUJET DE L'UTILITE DE L'IMMUNOTHERAPIE ANTISCORPIONIQUE : FAITS ET PERSPECTIVES

KRIFI M., CHAUMET V., BON C., EL AYE M.

L'immunothérapie reste jusqu'à aujourd'hui le seul traitement spécifique des envenimations scorpioniques graves. Cependant, son efficacité clinique dépend directement des conditions de son application. Pour tenter d'améliorer progressivement l'immunothérapie antiscorpionique, nous avons développé une approche combinée qui repose sur les volets suivants :

1. Etude de la toxicité des venins et détermination de leurs caractéristiques toxicocinétiques
2. Amélioration de la qualité de l'immunsérum utilisé
3. Modélisation de l'envenimation scorpionique et optimisation des conditions d'application de l'immunothérapie
4. Evaluation de l'efficacité clinique de l'immunothérapie telle qu'elle est appliquée actuellement en Tunisie dans le traitement des envenimations graves.

Connaître la toxicocinétique d'un venin permet d'appréhender son mode de distribution et ses voies d'élimination. De même, l'on peut établir des corrélations éventuelles entre les paramètres cinétiques, les symptômes et le degré de gravité de l'envenimation. Enfin, il est possible d'évaluer et de comparer l'efficacité des différents traitements et des différentes voies d'administration, et de suivre l'évolution de la thérapie.

Suite à une injection intraveineuse chez le lapin, le venin de scorpion suit un modèle cinétique tri-compartmental, avec probablement un compartiment central, un compartiment tissulaire périphérique et un compartiment tissulaire profond. Il diffuse très rapidement et se distribue dans un grand volume. En effet, la demi-vie de distribution ($t_{1/2\alpha}$) est égale à 3-4 fois le volume sanguin. Après une injection sous-cutanée, le venin apparaît très rapidement dans la circulation sanguine et sa concentration plasmatique atteint sa valeur maximale entre 45 et 60 minutes après l'injection, indiquant une résorption rapide du venin à partir de son site d'injection. Cette concentration diminue ensuite progressivement pour devenir indétectable par ELISA après 8 à 9 heures. La modélisation mathématique des résultats expérimentaux montre que la distribution et l'élimination du venin suivent un modèle cinétique bicompartimental. La détermination des paramètres toxicocinétiques indique que la biodisponibilité (F) est supérieure à 90 %, ce qui traduit une résorption quasi totale du venin depuis son site d'injection. La demi-vie de distribution est faible et le volume de distribution à l'équilibre est élevé, indiquant une diffusion rapide et généralisée du venin dans l'organisme. La clairance totale, relativement élevée, et le temps de résidence moyen, quant à lui relativement faible, traduisent une élimination rapide du venin. En effet, celle-ci est quasi totale au bout de $6 \times t_{1/2\beta}$, soit 8 à 9 heures. Ceci corrobore l'apparition très rapide des symptômes de gravité chez l'homme suite à une envenimation scorpionique.

L'efficacité de l'immunothérapie dépend en grande partie de l'immunsérum mais également des conditions de son application (dose injectée, voie d'injection, délai d'injection après envenimation etc.). Les expériences d'envenimation et d'immunothérapie réalisées chez le lapin nous ont permis d'aboutir aux conclusions suivantes :

* pour qu'une immunothérapie antiscorpionique soit efficace, il est nécessaire d'administrer précocement par la voie IV une dose suffisante d'immunsérum pour obtenir à la fois une neutralisation immédiate, complète et définitive du venin dans le compartiment vasculaire et une redistribution vasculaire rapide et maximale des

toxines des compartiments périphériques vers le compartiment central. La plus faible dose d'immunsérum permettant d'obtenir des résultats est appelée dose minimale neutralisante (efficace). La dose minimale efficace reflète mieux le pouvoir protecteur d'un immunsérum que la DP 50 ou le titre neutralisant. Elle varie en fonction de la qualité et de la nature de l'immunsérum, de la voie et du délai d'injection et de la gravité de l'envenimation.

* La voie IV est plus efficace que la voie IM lors de l'immunothérapie antivenimeuse, tout au moins pour les deux paramètres étudiés (i.e. : neutralisation immédiate et complète des toxines circulantes et redistribution rapide et maximale des toxines tissulaires vers le compartiment vasculaire)

* L'administration IV tardive de l'immunsérum reste efficace, d'un point de vue pharmacocinétique du moins, car elle permet de neutraliser rapidement les toxines circulantes résiduelles et d'induire leur redistribution depuis les tissus où elles sont encore fixées. En revanche, sur le plan pharmacodynamique, on note que les toxines ont la possibilité d'agir pendant plusieurs heures avant d'être neutralisées, ce qui aggrave parfois de manière irréversible l'état du patient. En effet, nous avons démontré chez la souris que la dose efficace d'immunsérum augmente avec le délai de prise en charge. Cependant, quand l'immunothérapie est appliquée dans un délai proche du temps limite fatal (TLF), il devient impossible de d'atteindre cette dose et par conséquent de sauver le patient envenimé.

* La dose minimale efficace d'immunsérum augmente d'une manière "non proportionnelle" avec la gravité de l'envenimation. Nous avons en effet démontré que, quand la gravité de l'envenimation augmente d'un facteur, la dose minimale efficace d'immunsérum augmente de trois facteurs. Il est donc nécessaire d'ajuster la dose d'immunsérum à injecter en fonction de la sévérité de l'envenimation pour que la méthode soit efficace.

L'analyse des informations cliniques a permis la classification des patients en grades cliniques différents (grade I, II et III) en fonction de la nature et de la sévérité des symptômes. Ces grades correspondent respectivement à une envenimation bénigne, modérée et grave. Le grade I inclut les patients présentant des signes locaux seulement. Le grade II concerne les patients qui, en plus des signes locaux, montrent des signes généraux sans défaillance vitale. La détermination par ELISA de la concentration sérique du venin de scorpions avant immunothérapie a permis d'établir une bonne corrélation entre ces concentrations et les grades clinique de l'envenimation scorpionique basés sur les symptômes de gravité.

L'analyse des dossiers cliniques des patients montre que les protocoles d'application de l'immunothérapie présentent de grandes disparités selon les régions mais aussi les cas traités. Nous observons que les patients hospitalisés ont reçu soit une dose unique d'immunsérum, soit une dose initiale suivie d'une ou plusieurs doses de rappel. Les doses d'immunsérum sont injectées par la même voie (IV ou IM) ou non. Aussi, le délai d'injection de l'immunsérum par rapport au moment de l'envenimation d'une part et au moment de la prise en charge d'autre part diffère d'un patient à un autre.

Pour évaluer l'efficacité de l'immunothérapie telle qu'elle est appliquée en Tunisie dans le traitement des cas graves d'envenimation scorpionique, nous avons ciblé les jeunes de moins de quinze ans qui présentent une envenimation de grade II ou grade III. Ces patients ont été répartis en six groupes en fonction du mode d'application de l'immunothérapie. La concentration plasmatique de venin dans les échantillons sériques prélevés au cours de l'hospitalisation, avec ou sans immunothérapie, a été déterminée par ELISA. Les résultats obtenus montrent que la cinétique de décroissance de la concentration des toxines plasmatiques est directement liée au protocole d'application de l'immunothérapie antiscorpionique. D'autre part, une bonne corrélation a été observée entre la cinétique de disparition des toxines circulantes et la durée de l'hospitalisation. Ceci indique clairement que l'efficacité de ce traitement dépend directement du protocole mis en œuvre. En effet, seule l'injection IV de doses suffisantes d'immunsérum permet la neutralisation immédiate et définitive des toxines circulantes et le raccourcissement significatif de la durée d'hospitalisation. Ces résultats cliniques corroborent ceux obtenus par une étude expérimentale.

EPIDEMIOLOGIE DES PIQURES DE SCORPION AU MAROC : ETUDE PROSPECTIVE

R. SOULEYMANI-BENCHEIKH

Centre Antipoison de Rabat - Maroc

Les piqûres et envenimations scorpioniques constituent un véritable problème de santé publique au Maroc. Afin d'analyser les données épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques, nous rapportons les résultats d'une étude prospective menée dans toutes les provinces du Maroc du 1^{er} avril au 30 octobre 1997. Notre étude prend en compte 4 327 cas de piqûre de scorpion, ce qui représente une incidence de 0,53 ‰ dans la population étudiée. Cet accident est le plus fréquemment dû au scorpion noir (67,9 % des cas). Il survient au domicile des victimes, pendant la nuit, et surtout en juillet et août. Les malades ne présentent une envenimation que

dans 21 % des cas. Les thérapeutiques utilisées par le personnel médical sont nombreuses ; notre étude montre qu'elles sont onéreuses et injustifiées. Le taux de létalité est de 8,2 ‰ et le décès survient chez des enfants de moins de 15 ans dans 90 % des cas. L'analyse statistique montre que l'espèce en cause, à savoir le scorpion noir, un âge inférieur à 15 ans et un délai entre la piqûre et la prise en charge médicale supérieur à une heure constituent des facteurs de risque épidémiologiques avec des risques relatifs très élevés. On observe aussi que des symptômes tels que le priapisme, les vomissements, l'hypersudation et la fièvre sont des facteurs de risque cliniques. Le sérum antiscorpionique est quant à lui à considérer comme un facteur de risque thérapeutique. Ce travail a fait l'objet d'une circulaire ministérielle définissant la stratégie nationale de lutte contre les piqûres de scorpion. Il est aussi à l'origine d'une campagne nationale au Maroc.

STRATEGIE MAROCAINE 2001 CONTRE LES PIQURES ET LES ENVENIMENTS SCORPIONIQUES

R. SOULEYMANI-BENCHEIKH - Centre Antipoison de Rabat - Maroc

Les piqûres de scorpion sont au Maroc la première cause d'intoxication avec 50 à 60 % des cas déclarés au Centre Antipoison du Maroc (CAPM). Conscient de l'ampleur du problème, le CAPM s'est intéressé de très près à cette pathologie. A travers des études rétrospectives et prospectives, il a pu établir la cartographie des espèces de scorpions présentes au Maroc, déterminer les caractéristiques démographiques des victimes, la nature et la chronologie des événements cliniques dans l'envenimation scorpionique ainsi que les facteurs de gravité épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques. A partir de ces connaissances, le CAPM a élaboré une stratégie nationale de lutte contre les piqûres et envenimations scorpioniques. Celle-ci avait pour objectif de diminuer la morbidité et la mortalité induites par les piqûres de scorpion et de rationaliser les dépenses engagées à cet effet. La stratégie reposait sur la formation du personnel médical et paramédical, sur l'information, l'éducation et la communication par implication multisectorielle, sur l'identification des besoins et enfin sur le suivi et l'évaluation. Cette campagne a permis d'améliorer le recueil des cas, avec le recensement de 14 104 accidents, et de rationaliser les dépenses en bannissant certains traitements et en évitant l'hospitalisation des malades non envenimés.

NOTES DE LECTURE

Une étude cas-témoin a recherché les facteurs de risque de **sclérose latérale amyotrophique** chez 161 cas comparés à 321 témoins, dans l'état de Washington. Le risque est significativement élevé chez les fumeurs (OR : 3,5 ; 95 % IC : 1,9-6,4) ; il augmente avec le **tabagisme** cumulé et sa durée ($p < 0,001$) [Nelson et al. *Am. J. Epidemiol.* 2000 ; 151 : 156-163]. Il est également élevé dans le quart de la population dont la consommation de **glutamates** est la plus forte (OR : 3,2 ; 95 % IC : 1,2-8,0). En revanche, il est significativement plus faible dans le quart de la population dont la consommation de fibres est la plus importante (OR : 0,3 ; 95 % IC : 0,1-0,7) [Nelson et al. *Am. J. Epidemiol.* 2000 ; 151 : 164-173]

Le **diméthylformamide** (DMF) est principalement métabolisé par hydroxylation en N-hydroxyméthyl-N-méthylformamide (HMMF). Le dosage par chromatographie en phase gazeuse entraîne une dégradation thermolytique de ce métabolite qui est finalement mesuré sous forme de N-méthylformamide (NMF). C'est cet indicateur qui est utilisé pour la surveillance biologique des travailleurs exposés au DMF. La valeur guide française correspondant à une exposition à la VME de 10 ppm (30 mg/m³) est de 40 mg/g créatinine. Il existe une deuxième voie métabolique ; elle implique la biotransformation du DMF en une entité réactive (probablement l'isocyanate de méthyle), responsable des principaux effets toxiques du solvant et en particulier, de son hépatotoxicité ; ultérieurement la conjugaison avec le glutathion aboutit à la production de N-acétyl-S-(N-méthylcarbamoyle) cystéine (AMCC) qui est excrétée dans les urines. Une équipe allemande (Käfferlein Hu et al. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 2000 ; 73 : 113 - 120) vient de montrer que l'AMCC était un bon indicateur de l'exposition au DMF ; il a

l'avantage sur le NMF d'être corrélé aussi à la toxicité du solvant. Une exposition à la VME (10 ppm ; 30 mg/m³) entraîne une concentration de 69,2 mg/L d'AMCC dans les urines le lendemain matin avant la prise de poste. Par ailleurs, Käfferlein et collaborateurs proposent de revoir à la baisse la valeur limite du NMF dans les urines de fin de poste : dans leur étude, à une exposition de 8 heures à 10 ppm de DMF correspond une excrétion de 27,9 mg/L de HMF.

La néphrotoxicité des **produits de contraste** est une cause fréquente d'insuffisance rénale aiguë. C'est un accident observé chez 1 % des malades, 3 % de ceux qui ont une insuffisance rénale préexistante et 50 % de ceux qui sont porteurs d'une néphropathie diabétique. L'hydratation des malades et/ou l'induction d'une chasse tubulaire (par le mannitol ou le furosémide) avant l'examen ont un effet préventif, alors que les inhibiteurs calciques, la dopamine, la théophylline sont sans effet. Une étude allemande (Tepel M et al. *N. Engl. J. Med.* 2000 ; 343 : 180-184), vient de montrer que l'administration de N-acétylcystéine (1200 mg/j, en 2 prises orales, la veille et le jour de l'examen) avait un effet préventif. Un seul des 41 malades traités par la N-acétylcystéine a élevé sa créatinémie de plus de 44 mmol/L, alors que cet accident a été observé chez 9 des 42 témoins. Les deux groupes ont, par ailleurs, reçu 1 ml/kg/heure de sérum salé isotonique entre la 12^{ème} heure avant et la 12^{ème} heure après l'examen. Cet effet protecteur de la N-acétylcystéine indique que des espèces réactives de l'oxygène jouent probablement un rôle dans les effets néphrotoxiques induits par les produits de contraste.

Robert GARNIER

Congrès et Réunions

* **Congrès mondial des toxicologues de médecine légale TIAFT 2002, Paris, 27-30/08/2002**

Congrès extrêmement important rassemblant des toxicologues analystes du monde entier
Contact : TIAFT 2002, Marc DEVEAUX, institut de médecine légale, pl. Théo VARLET, 59000 LILLE.

Information :

<http://www.sfta.org/tiaft/paris2002.htm>

* **Journée scientifique de la STC, 29 Novembre 2002, Paris, Hôpital Fernand VIDAL**

Thème : Actualités en toxicologie : intoxications, traitements et analyses

Le même jour, assemblée générale annuelle STC

* **Congrès annuel de la STC, Nancy, Juin 2003**
Thème : Toxicologie Environnementale

* **Congrès annuel de la STC, Strasbourg juste avant le Congrès EAPCCT (association européenne des centres anti-poisons et des toxicologues cliniciens) Strasbourg, Juin 2004**

Bibliographie

Guide Pratique de toxicologie pédiatrique

R. Bedry, V. Danel, B. Llanas, M. Fayon, Édition Arnette, Paris, 2002, 1 vol. 303 pages

Ce guide, format poche, très complet, très pratique est le seul ouvrage de toxicologie pédiatrique de langue française paru à ce jour : 40 chapitres sur l'ensemble des intoxications chez l'enfant, rédigés chacun par un pédiatre et un toxicologue clinicien. Usage vivement recommandé ...

Le prochain numéro d'Infotox paraîtra en septembre 2002.