

Les envenimations scorpioniques graves : physiopathologie et rôle de l'inflammation dans la défaillance multiviscérale

Severe scorpion envenomation: pathophysiology and the role of inflammation in multiple organ failure

Bahloul M.¹, Regaieg K.¹, Chabchoub I.², Kammoun M.¹, Chtara K.¹, Bouaziz M.¹

¹ Hôpital Habib Bourguiba, service de réanimation médicale, route El Ain Km 1, 3029 Sfax, Tunisie

² Hôpital Hedi Chaker, service de pédiatrie générale, route El Ain Km 1, 3029 Sfax, Tunisie

Article accepté le 24/11/2016

Résumé. L'envenimation scorpionique (ES) est un accident relativement fréquent dans les zones tropicales et subtropicales des cinq continents. La corrélation entre le jeune âge et la sévérité des manifestations cliniques après l'ES a été bien établie. De plus, plusieurs études ont démontré que l'envenimation scorpionique grave est associée à une réaction inflammatoire systémique. En effet, il a été démontré que le taux des cytokines dans le sang est bien corrélé avec la gravité du tableau clinique et le pronostic vital. L'intensité de cette réaction inflammatoire va aggraver les lésions engendrées par l'action toxique directe du venin et la décharge massive des neurotransmetteurs.

Mots clés : envenimation scorpionique, inflammation, cytokines, physiopathologie.

Correspondance : Bahloul M <bahloulmab@yahoo.fr>

Abstract. Scorpion stings occur on every continent except Antarctica. The correlation between young age and severity of clinical manifestations after this envenomation is well-established. Several studies have emphasized the relevance of pro-inflammatory mediators in the pathophysiological manifestations of human scorpion envenomation. Moreover, there is a significant association between pro-inflammatory cytokine levels in the blood and the severity of scorpion envenomation. Release of these cytokines increases the severity of the visceral damage induced by the direct action of the venom and the activation of both the sympathetic and parasympathetic nervous systems.

Key words: *scorpion envenomation, inflammation, cytokines, pathophysiology.*

Introduction

L'envenimation scorpionique (ES) est un accident relativement fréquent dans les zones tropicales et subtropicales des cinq continents [1]. Elle est un problème de santé publique et une vraie menace dans plusieurs pays du monde, en particulier en Amérique du Sud et centrale, en Afrique du Nord, au Moyen-Orient et en Inde [2, 3].

Les formes graves nécessitent l'admission en réanimation et sont souvent associées à une mortalité élevée. De plus, la corrélation entre le jeune âge et la sévérité des manifestations cliniques après l'ES a été bien établie [4, 5]. La gravité est plus importante chez les enfants de moins de 15 ans et la mortalité particulièrement importante chez les enfants de moins de 6 ans [6, 7].

Plusieurs études ont démontré que l'ES grave est associée à une réaction inflammatoire systémique (SIRS) [8, 11]. Nous avons démontré que la présence d'un SIRS était significativement corrélée avec le développement de défaillances cardiaque, respiratoire et neurologique [11]. De même, il a été

prouvé que le taux des cytokines plasmatiques est corrélé avec la gravité du tableau clinique et le pronostic vital [9, 11].

Pour ces différentes raisons, nous avons réalisé cette revue de la littérature médicale afin d'analyser la place de la réaction inflammatoire dans les formes graves d'envenimation scorpionique.

Nous avons recherché sur Medline et Google Scholar, les articles publiés en français ou en anglais comportant les mots clefs suivants : « *scorpion envenomation* », « *intensive care unit* », « *inflammation* », et « *cytokines* ».

Rappel zoologique

Les scorpions sont un ordre d'arthropodes de la classe des arachnides. Leur classification présente des difficultés comparables à celles rencontrées dans les autres groupes d'arthropodes [12].

À l'échelle mondiale, environ 1500 espèces de scorpions appartenant à 18 familles ont été décrites. Cependant, seulement une trentaine d'entre eux est considérée comme

potentiellement dangereuse pour l'homme. Ils appartiennent tous, sauf *Scorpionidae*, à la famille de *Buthidae* qui comprend près de 80 genres répartis entre les deux mondes, ancien et nouveau. Moins d'une douzaine d'entre eux sont responsables de l'envenimation grave ou de décès chez l'homme. Cependant, la taille du scorpion semble jouer un rôle important. En effet, pour les genres considérés comme dangereux (surtout *Tityus*, *Leiurus*, probablement aussi *Androctonus*, *Centruroides*, *Buthus*, et d'autres), une taille de plus de 5 cm doit être considérée comme potentiellement dangereuse pour l'homme [2, 13].

Le scorpion est un animal particulièrement résistant que ce soit au froid, au chaud, au jeûne ou même aux radiations. Il est considéré comme l'un des représentants typiques des zones désertiques chaudes et capable de coloniser les milieux terrestres les plus divers : forêts, savanes, littoral maritime, mais aussi les régions montagneuses jusqu'à 5000 m d'altitude (Cordillère des Andes, massifs himalayens) [1]. Il a une activité essentiellement nocturne et se nourrit uniquement de proies vivantes qu'il paralyse à l'aide de son venin. Sa croissance se fait par mues successives et sa durée de vie est de 2 à 8 ans. Sa taille varie entre 1,2 cm et 25 cm.

L'appareil venimeux des scorpions est constitué d'une vésicule à venin incluse dans le telson (dernier anneau du post-abdomen, correspondant en langage commun à la fin de la queue [1, 14]. Elle contient deux glandes accolées pourvues chacune d'un fin canal excréteur situé à l'intérieur d'un aiguillon fin et recourbé et s'abouchant à un orifice de sortie subterminal par où s'évacuent leurs contenus. La vésicule contenant les glandes à venin est entourée d'une forte couche musculaire striée, permettant au scorpion d'expulser le venin, mais aussi de contrôler cette expulsion [1, 14].

Venin scorpionique

Composition

Le venin se compose de mucopolysaccharides, d'oligopeptides, des nucléotides, des amines biogènes (sérotonine, l'histamine), d'inhibiteurs de protéase, d'acides aminés et d'autres composés organiques de faibles activités enzymatique (à l'exception de la hyaluronidase) et essentiellement des protéines de faible poids appelées peptides neurotoxiques [1, 15]. Ces peptides neurotoxiques sont caractérisés par leur diversité qui s'exprime non seulement dans leur polymorphisme moléculaire, mais aussi dans la diversité de leurs récepteurs cibles au niveau des canaux ioniques membranaires neuronaux [15, 16]. Ainsi en fonction de la cible, on distingue actuellement les quatre grandes familles des toxines suivantes [15, 16].

Toxines actives sur les canaux sodiques

Elles furent les premières à être isolées et purifiées [16]. Leur similitude est rapidement constatée et confirmée [16, 17]. Elles ne constituent que 5 % du poids sec de venin tout en étant la famille de toxines la plus abondante de celui-ci [17]. Elles ont une masse molaire de l'ordre de 7200 Daltons et comptent une soixantaine de résidus aminoacides réticulées par quatre ponts disulfures [16]. La grande similitude des canaux sodiques n'empêche pas leurs spécificités des espèces cibles : les mammifères, les insectes, les crustacés [16, 17].

En ce qui concerne les toxines actives sur les mammifères, deux modes distincts d'activité pharmacologique ont été décrits les toxines α potentiel-dépendantes qui induisent le ralentissement du potentiel d'inactivation des canaux sodium des cellules excitables et les toxines β qui agissent sur le potentiel d'ouverture du canal de sodium [16-18]. Quel qu'en soit le type, les toxines sodiques sont responsables des signes cliniques de l'ES chez l'homme [16, 17].

Toxines actives sur les canaux potassium

Elles sont présentes en faible quantité dans le venin (< 1 % du poids sec). Leur séquence comporte environ trente toxines très courtes et quarante toxines courtes, résidus d'acides aminés, réticulés par trois ponts disulfures. Elles n'ont pas de rôle pathogène évident [19]. Chez les mammifères, leur action proconvulsivante ne se manifeste que par l'inoculation intracérébroventriculaire [19].

Toxines actives sur les canaux chlore

Elles sont composées de petites chaînes de peptides « insecto-toxine-like » de 36 acides aminés, avec 4 ponts disulfures qui inhiberaient les canaux chlores [17-19].

Toxines actives sur les canaux calciques

Ce sont des peptides qui modulent les canaux calciques sensibles à la ryanodine [20].

Ainsi, les composantes du venin du scorpion sont complexes et diffèrent entre les différents genres [14]. Les venins de *Buthidae* contiennent plusieurs toxines, en nombre variables selon l'espèce [14]. Ces toxines sont des petites protéines basiques faiblement antigéniques, constituées par l'enchaînement d'une soixantaine de résidus aminoacides reliés par quatre ponts disulfures. Elles contiennent aussi des amines biogènes, notamment de la sérotonine, de l'histamine, de la kinine et des substances non protéiques [14]. Par contre, les venins des *Centruroides* sont principalement neurotoxiques. Ils bloquent la fermeture des canaux sodiques des cellules excitables et entraînent une prolongation du potentiel d'action et de la dépolarisation spontanée des nerfs du système autonome. Le mécanisme inflammatoire n'est pas prépondérant chez ce genre de scorpions [16]. Le venin des espèces de *Buthus* et *Parabuthus* de l'Inde et de l'Afrique possède une phospholipase A qui entraînent des troubles hématologiques [14]. Les venins de *Chactoides*, qui sont riches en enzymes (hyaluronidase, protéase, phospholipase, coagulase...) sont responsables d'algies importants. Par contre, les espèces ayant un venin dépourvu d'enzymes sont responsables de piqure peu douloureuse [14]. *L'Hemiscorpius lepturus* est le seul scorpion dont le venin a une action exclusivement cytotoxique et non pas neurotoxique. Ces cytotoxines, encore mal connues, s'attaquent directement aux tissus et causent des nécroses irréversibles [14].

Pharmacocinétique

Plusieurs études expérimentales ont essayé d'éclaircir la cinétique du venin scorpionique dans l'organisme depuis son injection jusqu'à son élimination [21]. Elles ont pour principe d'injecter une quantité de toxine marquée par un produit radioactif à des rats d'âges différents et de suivre sa concentration dans la circulation sanguine et dans différentes organes

(cerveau, cœur, poumons, foie, reins, rate, thyroïde), ceci par des prélèvements faits à des intervalles de temps réguliers [21, 22]. 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. Celle-ci diminue ensuite progressivement pour devenir indétectable au bout de 8 à 9 heures, ceci étant dû à une élimination essentiellement rénale (45%) [21]. De plus, la comparaison de la cinétique du venin par rapport à l'âge des rats [21] a montré que :

- la concentration tissulaire maximale en venin, quel que soit l'organe étudié, est significativement plus élevée chez les jeunes que chez les adultes ;
- le pic de concentration est plus rapidement atteint chez les jeunes rats ;
- le rapport concentration tissulaire/concentration sérique est beaucoup plus élevé chez les jeunes rats.

Cette affinité tissulaire beaucoup plus importante chez les jeunes est expliquée essentiellement par :

- le rapport dose/poids qui est plus élevé chez les jeunes rats ;
- une densité en canaux de sodium voltage dépendant plus importante chez les jeunes qui représentent le site d'action des toxines longues (alpha) [21].

L'ensemble de ces différences explique en partie que le tableau clinique est généralement plus grave dans la population pédiatrique.

Mécanisme d'action des venins scorpioniques

Malgré les différences entomologiques entre les différentes espèces, il existe une grande homologie entre les effets toxiques de leurs venins et leurs structures antigéniques [19, 23]. Ceci permet de résumer la physiopathologie de l'ES en 3 points essentiels :

- une action toxique directe ;
- une décharge massive des neurotransmetteurs ;
- une réaction inflammatoire systémique.

Action toxique directe

La distribution et la répartition du venin du compartiment sanguin vers les organes est un processus rapide pouvant engendrer des altérations histopathologiques et métaboliques très importantes [21]. Des études expérimentales réalisées sur les effets histopathologiques causés par les venins de scorpions ont montré plusieurs changements au niveau du myocarde, du foie, des alvéoles pulmonaires, de la rate et des reins. Le venin de *Centruroides sculpturatus* semble provoquer chez le rat une désorganisation générale des fibres myocardiques avec des œdèmes et une hémorragie dans l'espace interstitiel [23]. Des altérations tissulaires ont également été observées par Mohammed *et al.* [24] et par El Asmar *et al.* [25] au niveau du foie, des poumons et des reins de souris et de rats envenimés avec le venin de *Leiurus quinquestriatus*. L'intensité des modifications tissulaires a été démontrée dans d'autres études expérimentales [26]. Ainsi, le venin de *Tityus serrulatus* induit chez les rats des nécroses et des hémorragies au niveau des poumons, des reins, du foie et du cœur [26]. Les toxines de venin de scorpion ont également une action sur le myocarde, le foie et les poumons des personnes envenimées. L'examen anatomopathologique

montre une congestion pulmonaire, un œdème alvéolaire et interstitiel, des hémorragies, une dégénérescence des fibres musculaires ainsi qu'une nécrose hépatocytaire [26]. Des modifications métaboliques qui sont des marqueurs de certaines lésions tissulaires ont été rapportées. Le venin de *Tityus serrulatus* provoque une élévation importante du taux des transaminases, de lactate déshydrogénase, de phosphatase alcaline et de créatine kinase dans le sérum [26]. L'élévation du taux de créatine kinase et de transaminases dans le sang a été également observée chez les personnes envenimées par le venin de *Leiurus quinquestriatus* et le venin de *Tityus serrulatus* [27, 28].

Action sur le système nerveux : rôles des catécholamines

Les neurotoxines scorpioniques ont un tropisme particulier pour les cellules excitables. Elles activent les canaux cellulaires sodiques, potassiques et calciques des cellules nerveuses et probablement des fibres musculaires striées. Cette action conduit à une dépolarisation prolongée des membranes cellulaires responsables d'importantes perturbations du système nerveux autonome. La conséquence directe de cette activation est une libération massive des neuromédiateurs : catécholamines [29], acétylcholine [29], glutamate et GABA [30]. C'est une stimulation neuronale de type présynaptique suivie d'un blocage de la transmission des potentiels d'actions [30]. La libération excessive de ces neuromédiateurs est à l'origine d'une défaillance cardiaque, respiratoire, neurologique et digestive [4, 5, 11].

Rôle de la réaction inflammatoire systémique dans l'ES grave

• Corrélation entre la sévérité de l'ES et l'intensité de la réaction inflammatoire

Sofer *et al.* ont été les premiers, en 1995, à signaler l'implication des systèmes inflammatoires au cours de l'ES chez l'homme par le suivi des taux plasmatiques d'IL-6 dans le sérum d'enfants piqués par *Leiurus quinquestriatus* ou *Butbotus judaicus* [31]. Ces résultats ont été semblables à ceux trouvés ultérieurement par d'autres auteurs qui ont décrit la production de multiples cytokines après l'envenimation causée par des différentes espèces scorpioniques (*tableau 1*) [32-38].

Plus récemment, il a été démontré que le taux des cytokines plasmatiques est bien corrélé avec la gravité du tableau clinique et ce chez les enfants [9, 10] ou les adultes [39]. En effet, il a été démontré que les patients piqués par un scorpion avec des manifestations systémiques, présentent une réaction inflammatoire massive et précoce en rapport avec la sécrétion de quantités anormales de cytokines (IL-1 β , IL-8, IL-6, TNF α [15, 39], INF γ et d'IL-1 α [31, 39]). Il a été prouvé qu'il existe une corrélation positive entre la sévérité du tableau clinique, la concentration sérique en venin et la concentration sérique en cytokines telles que l'IL-1 β et l'IL-6 aussi bien à l'admission qu'à réanimation que 6 heures plus tard [9, 39]. Cette corrélation est plus marquée dans la population pédiatrique [39].

Ces cytokines peuvent simultanément ou consécutivement induire la production d'autres médiateurs pro-inflammatoires : les kinines [39], les prostaglandines (PGs) [39], les leucotriènes

Tableau 1. Médiateurs impliqués dans la réaction inflammatoire lors des envenimations scorpioniques graves.

Table 1. Mediators involved in the inflammatory reaction accompanying severe scorpion envenomation.

Scorpions	Cytokines	Références
<i>Centruroides noxius</i>	IL-1 β , IL-1 α , IFN- γ , IL-6, IL-10, et TNF- α .	[32]
<i>Androctonus australis hector</i>	IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10 et TNF- α .	[33]
<i>Mesobuthus martensii</i>	NO	[34]
<i>Leiurus quinquestriatus</i>	IL-6, IL-8, NO et TNF- α .	[35, 36]
<i>Tityus serrulatus</i>	IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, NO, TNF- α , IL-1 α , IL-1 β , IFN- γ et GM-CSF.	[36-38]

[39], les facteurs activateurs des plaquettes (PAF) [39] et le monoxyde d'azote (NO) [39]. Ces derniers vont activer les leucocytes pour induire des lésions tissulaires et un œdème interstitiel [39].

Dans une étude plus récente chez une population infantile il a été démontré que l'ES sévère s'accompagne aussi :

- d'une défaillance multiviscérale dans 54 % des cas ;
- d'un taux très élevé du facteur apoptotique (« *apoptotic markers* ») ;
- d'un taux très élevé de monoxyde d'azote [10].

Par ailleurs, des taux élevés de facteur apoptotique et de NO étaient corrélés avec un mauvais pronostic [10, 40].

Dans une étude réalisée dans notre hôpital faute de moyens, ces médiateurs de l'inflammation n'ont pas été dosés [11]. Cependant, on a constaté des stigmates clinicobiologiques traduisant l'existence d'un état inflammatoire chez nos patients. En effet, sur le plan clinique, une fièvre a été constatée chez 351 patients (51,2 %). De plus, un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) a été observé chez 555 patients (81 %) et 2 patients ont développé un tableau de défaillance multiviscérale.

• Mécanismes de la réaction inflammatoire au cours de l'ES

Mobilisation et activation des cellules de l'inflammation

L'activation des cellules inflammatoires est l'événement clé de la réaction inflammatoire [39, 40]. Ainsi dans une étude expérimentale chez le rat, Adi-Bessalem *et al.* ont démontré que l'injection du venin d'*Androctonus australis* stimule la mobilisation et le recrutement des monocytes, des polynucléaires neutrophiles et des fibroblastes avec un maximum atteint au bout de 2 à 4 heures [41]. Ces dernières cellules expriment les molécules d'adhésion cellulaire stimulant l'adhésion et l'agrégation plaquettaires [41]. De plus, leur activation entraîne la libération des nombreux médiateurs, essentiellement les cytokines et les médiateurs lipidiques qui vont, à leur tour, agir sur d'autres cellules pour amplifier la réaction inflammatoire à l'origine des lésions d'ischémie cellulaires [40, 41].

Libération des médiateurs de l'inflammation

Une fois activées, les cellules inflammatoires (polynucléaires, macrophages) participent à l'amplification de la réaction inflammatoire par la libération des médiateurs pro-inflammatoires incluant les prostaglandines, les kinines, les leucotriènes, le PAF et essentiellement les cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α) [39-41]. Ces cytokines agissent par l'intermédiaire du NO reconnu comme un médiateur cytotoxique,

un puissant régulateur du tonus vasculaire et un inducteur de l'apoptose [14, 42, 43]. Une fois généré, il entraîne une vasodilatation par la baisse des résistances vasculaires périphériques. Il peut interférer directement et de façon réversible avec la respiration cellulaire en rentrant en compétition avec l'oxygène au niveau de la cytochrome-oxydase sur la chaîne de transport mitochondriale aboutissant à un stress oxydatif induisant des troubles d'utilisation de l'O₂ [43]. De plus, l'IL-6 stimule la synthèse hépatique des protéines de l'inflammation [39-41].

Dysfonction des cellules endothéliales

L'atteinte endothéliale se traduit sur le plan fonctionnel par des anomalies d'expression et de régulation des molécules d'adhésion des plaquettes et des neutrophiles (E-sélectine et ICAM) [42], de la production de dérivés de l'acide arachidonique (prostacycline et prostaglandine E₂), des substances vasoconstrictrices (endothéline, thromboxane A₂ et angiotensine II). La dysfonction endothéliale se traduit aussi par l'activation accrue de la coagulation suite à la réduction de la synthèse des facteurs anticoagulants essentiellement les inhibiteurs de la voie du facteur tissulaire et la thrombomoduline [43-45].

Entretien de l'inflammation

Il se fait essentiellement par l'intermédiaire du système kinine-kallicréine dont plusieurs études ont montré son implication dans la physiopathologie de l'ES [9]. Indépendamment de la quantité de kinine présente dans le venin scorpionique, l'organisme va activer le système kinine-kallicréine [39]. La kallicréine va transformer le kininogène de haut poids moléculaire en bradykinine, puissant vasodilatateur responsable d'une forte augmentation de la perméabilité capillaire. La kallicréine stimule aussi le chimiotactisme des neutrophiles et leurs fonctions [39]. Une étude a noté que plus la concentration sanguine en venin est haute, plus le taux de kininogène de bas poids moléculaire est bas, indiquant une consommation précoce de kininogène et une production précoce des kinines qui semble participer au processus inflammatoire en stimulant la synthèse des cytokines pro-inflammatoires [9]. L'activation du complément lors de l'ES a également été prouvée [39, 40]. Ainsi son action lytique contribue à l'entretien de la réaction inflammatoire par l'augmentation de la perméabilité vasculaire, l'attraction des leucocytes et la dégranulation des cellules phagocytaires [43].

• Rôle des cytokines anti-inflammatoire

La réaction inflammatoire déclenchée au cours de l'ES est contrebalancée par la sécrétion de médiateurs anti-inflammatoires essentiellement l'IL-10 et l'IL-4 dont le rôle dans l'ES a été

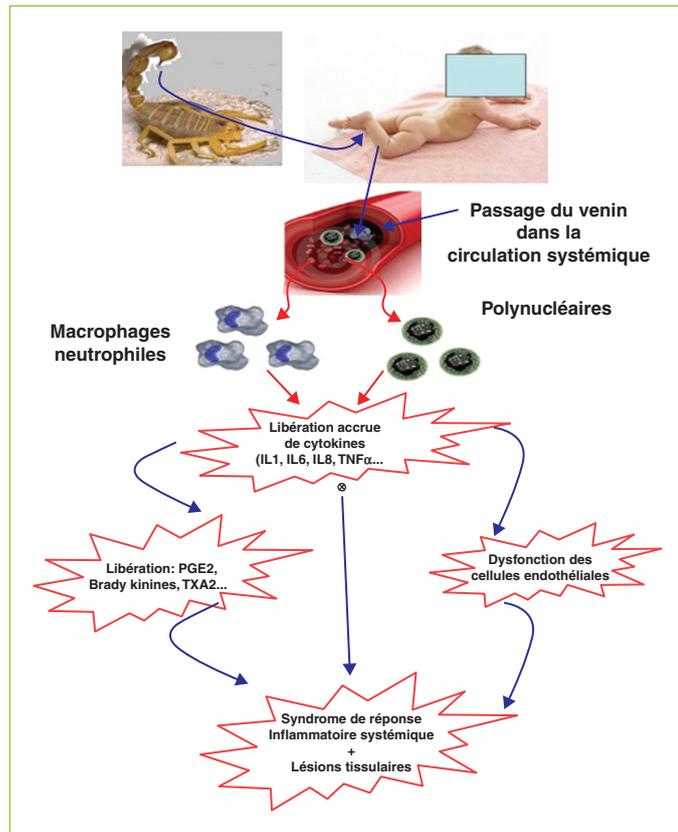


Figure 1. Activation et rôle de la cascade inflammatoire lors des envenimations scorpioniques graves.

Figure 1. Activation and role of the inflammatory reaction during severe scorpion envenomation.

bien prouvé [42]. Ils sont probablement impliquée dans la régulation de la production des cytokines pro-inflammatoires (IL-1, TNFα, IL-6) et l'inhibition de la cyclo-oxygénase et la NO-synthase [9]. De plus, l'IL-4 et l'IL-10 limitent l'activation de la coagulation en inhibant l'induction de l'expression du facteur tissulaire (TSPF) à la surface des monocytes et des cellules endothéliales [11, 43] qui finalement permettent une réduction de l'intensité des altérations pathologiques et tendent à contrebalancer le processus inflammatoire dans le but de rétablir l'homéostasie [9].

La *figure 1* résume l'activation et le rôle de la cascade inflammatoire lors des envenimations scorpioniques graves.

Association SIRS et défaillance multiviscérale

SIRS et envenimation scorpionique grave

Dans une étude brésilienne, Fukuhara *et al.* ont démontré une corrélation positive significative entre les taux plasmatiques de l'IL-1β et de l'IL-6 et la gravité du tableau clinique [39]. Ainsi, les patients classés comme ayant une ES grave présentaient des manifestations biologiques similaires à celles décrites

lors d'un SIRS induit lors d'un traumatisme ou d'un sepsis. Cette étude suggère aussi que le venin ou ses métabolites sont capables d'augmenter la production des cytokines proportionnellement à la gravité de l'envenimation. Cette augmentation des taux d'IL-1β, IL-6, IL-8, TNFα pourrait avoir une valeur pronostique lors de l'ES grave et modérée [39]. Un SIRS a été retrouvé chez 81 % des enfants hospitalisés pour envenimation scorpionique grave dans notre centre [11]. De plus celui-ci était significativement corrélé à de multiples défaillances viscérales et un mauvais pronostic.

ES et défaillance multiviscérale

Physiopathologie générale

La réaction inflammatoire systémique s'accompagne d'une libération massive des cytokines, d'une activation de la coagulation, d'une altération de la réactivité vasculaire, de troubles de l'utilisation de l'oxygène qui aboutissent tous à une hypo-perfusion tissulaire à l'origine d'une ischémie tissulaire généralisée qui aura des conséquences plus ou moins graves selon l'intensité de l'inflammation associée [43]. Ceci explique en partie l'émergence d'un tableau typique de défaillance multiviscérale lors des envenimations scorpioniques graves (œdème pulmonaire, défaillance cardiaque, neurologiques...) [43, 44].

Mécanisme de la défaillance cardiovasculaire

La dysfonction cardiovasculaire au cours de l'ES grave est multifactorielle.

- **Myocardite adrénergique**

Elle survient sous l'effet d'une décharge massive de catécholamines par stimulation des terminaisons nerveuses [46-48].

- **Myocardite toxique**

Elle survient suite à une désorganisation générale de tissu myocardique visible à l'examen histologique (une agrégation plaquettaire et leucocytaire intravasculaire, un œdème interstitiel et capillaire) [47].

- **Cardiomyopathie ischémique**

Elle est la résultante de l'atteinte de la microcirculation coronarienne avec une souffrance myocardique localisée [48]. Cette hypothèse s'appuie sur des études cliniques [48, 49], électrocardiographiques [27, 28, 48, 49] et scintigraphiques [50].

- **Rôle du SIRS**

Cette hypothèse se base sur la libération lors de l'ES grave des médiateurs inflammatoires endogènes appelés médiateurs cardio-dépresseurs dont la liste est longue [39, 40, 43]. Elle inclut des métabolites du cycle de l'acide arachidonique (les prostaglandines et les leucotriènes), le PAF, l'histamine et des endorphines. Les deux cytokines les plus étudiées et probablement les plus importantes dans le contexte de SIRS sont le TNFα et l'IL-1β. Deux autres médiateurs récemment identifiés en tant que cardiodépresseurs sont le macrophage *migration inhibitory factor* (MIF) (retrouvée dans beaucoup d'organes, y compris le cœur), et l'IL-6 [51]. Ils induisent initialement un effet

inotrope positif modéré, causé par la libération de calcium à partir du réticulum sarcoplasmique, rapidement suivi par un effet inotrope négatif en raison d'une inhibition de l'afflux de calcium à travers les canaux de type L et par la relaxation du sarcomère due à une désensibilisation au calcium. De plus, ces cytokines stimulent l'adhésion des polynucléaires, responsable des lésions endothéliales, entraînant la détérioration de leurs fonctions y compris la synthèse réduite de facteurs anticoagulants tels que les inhibiteurs de la voie du facteur tissulaire (TSPI) et la thrombomoduline favorisant ainsi la formation des thrombus coronariens.

Les $\text{TNF}\alpha$, l'IL-1 β , l'IL-6 affectent aussi la régulation glycémique par la stimulation la sécrétion des catécholamines et l'altération de sensibilité cellulaire en insuline. Ils induisent une hyperglycémie de stress, un appauvrissement des myocytes en glycogène et une augmentation de la concentration plasmatique des acides gras libres cytotoxiques [11, 52, 53]. Ces acides gras libres représentent la source d'énergie de choix pour le myocarde sain. Ils sont nocifs pour le myocarde endommagé puisque capables de provoquer des lésions membranaires au niveau des cellules myocardiques, entraînant des perturbations des mouvements de calcium et des troubles du rythme cardiaque qui affectent le métabolisme cellulaire de myocarde [53].

Mécanisme de la défaillance respiratoire

La physiopathologie de l'œdème pulmonaire (OAP) secondaire à l'ES est complexe du fait de l'interaction de nombreux facteurs. Ainsi, on distingue actuellement deux mécanismes majeurs de la défaillance respiratoire : hémodynamique et lésionnel.

• OAP hémodynamique

La libération de catécholamines sous l'effet des neurotoxines scorpioniques induit une augmentation de la pression artérielle systémique et des résistances périphériques, une arythmie ventriculaire, une augmentation de la pression télédiastolique ventriculaire gauche et une baisse de la compliance ventriculaire gauche [48-50]. De plus, l'activité rénine et l'aldostérone plasmatiques sont augmentées [53], augmentant ainsi les résistances vasculaires périphériques en association avec un autre peptide vasoconstricteur, comme le neuropeptide Y (NPY) [53]. Ces phénomènes entraînent une dysfonction ventriculaire gauche tant systolique que diastolique expliquant ainsi la nature hémodynamique de l'œdème pulmonaire. En plus de cette théorie, deux autres mécanismes ont été largement démontrés dans la littérature médicale à savoir :

- la myocardite toxique [47, 53] ;
- le rôle de l'ischémie myocardique [50, 53].

• OAP lésionnel : syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA)

Sofer *et al.* rapportaient le cas d'une envenimation chez un patient avec une échocardiographie et une exploration hémodynamique normale, mais avec un profil de choc septique empêchant toute conclusion [54]. Le dosage augmenté de l'albumine dans le liquide d'OAP et des lésions histologiques pulmonaires semblables à celles observées au cours du syndrome de détresse respiratoire aigu sont en faveur

d'une étiologie lésionnelle [55]. Deux grands mécanismes sont impliqués dans l'augmentation de la perméabilité alvéolo-capillaire :

- l'inflammation pulmonaire par mise en jeu des médiateurs de l'inflammation (PAF, $\text{TNF}\alpha$, interleukines) et l'activation locale de la coagulation [55] ;
- la « fuite capillaire » faisant suite aux lésions endothéliales crée un œdème pulmonaire lésionnel riche en protéides et en cellules inflammatoires [55]. L'œdème pulmonaire qui en résulte altère les propriétés tensio-actives du surfactant. Les pneumocytes 1, qui recouvrent normalement la surface alvéolaire de leurs prolongements cytoplasmiques, sont détruits et la membrane basale est mise à nue [55]. La destruction des pneumocytes 2, qui synthétisent et relarguent le surfactant à la fin de chaque inspiration, conduit à une disparition progressive de celui-ci de l'espace alvéolaire. Les globules blancs et les macrophages commencent par affluer dans la circulation pulmonaire et l'espace alvéolaire sous l'effet de cytokines pro-inflammatoires. Ils sont alors activés localement et endommagent la paroi alvéolocapillaire.

Bien que sur le plan physiopathologique, ces théories trouvent quelques arguments en leur faveur, les dernières études s'accordent que la nature cardiogénique de l'OAP chez les patients victimes d'une envenimation scorpionique grave est bien confirmée [46-50].

Mécanisme de défaillance neurologique

• Action toxique directe

Chez l'enfant, plusieurs auteurs ont démontré que l'immaturation de la barrière hémato-encéphalique la rend perméable aux toxines scorpioniques et donc expose les cellules nerveuses à des lésions directes prouvées par des études histologiques [5, 26]. L'atteinte centrale peut résulter donc d'un dysfonctionnement des cellules nerveuses suite à l'accumulation du calcium par action directe sur les canaux calciques [5].

• Rôle de l'hypertension artérielle

Plusieurs études ont prouvé que les perturbations du SNC peuvent être dues à la décharge des catécholamines dont la résultante est une hypertension artérielle qui peut dépasser parfois le plateau d'autorégulation cérébrale et peut entraîner un tableau d'encéphalopathie hypertensive et des lésions cérébrales à type d'ischémie et d'œdème (tableau de PRESS) [5, 48].

• Rôle des cytokines

Les cytokines et les métabolites des prostaglandines (prostaglandines et prostaglandine E2) participent au développement de l'encéphalopathie et entraînent des troubles de la conscience et une confusion [5, 48]. Ceux-ci sont induits par l'augmentation des résistances vasculaires et la diminution du flux sanguin cérébral déjà aggravé par le collapsus cardiovasculaire et l'œdème pulmonaire [5]. De plus, les cytokines (essentiellement IL-1, IL-2, IL-6 et le $\text{TNF}\alpha$), peuvent perturber la microcirculation par la synthèse réduite des facteurs anticoagulants et l'activation de la coagulation sources d'hypo-perfusion et d'ischémie cérébrale [5, 13, 30, 39]. D'autre part, ces cytokines vont agir au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire

entraînant une hypersécrétion d'ACTH et de cortisol et un dérèglement thermique à l'origine de fièvre [5].

Mécanisme de la défaillance digestive

Les deux mécanismes essentiels de l'atteinte digestive au cours de l'ES grave suivants ont été décrits.

- **Action neurovégétative de venin de scorpion**

En fait, les manifestations gastro-intestinales sont la conséquence d'une libération massive des neurotransmetteurs par les neurotoxines des venins de scorpions [4].

- **Ischémie gastro-intestinale et SIRS**

La souffrance intestinale semble être très précoce au cours du SIRS [4, 56]. Des anomalies de la perfusion de la muqueuse pourraient expliquer cette souffrance précoce. Les anomalies de perfusion, et l'hypoxie qui en résulte, sont favorisées par la structure très particulière de la microcirculation de la muqueuse intestinale [4, 56]. Les situations de bas débit et de dysrégulation de la vasomotricité, telles que rencontrées au cours du choc septique, et l'ES grave vont majorer le shunt de l'oxygène et favoriser l'apparition d'une hypoxie à l'apex des villosités intestinales. Les villosités sont détruites et un décollement épithélial est observé en histologie [57]. En plus, le NO dont la production est augmentée au cours du SIRS, apparaît également comme un médiateur cytotoxique [4]. Ces différents phéno-

mènes expliquent la corrélation entre ES grave et les signes digestifs associés. Dans une étude réalisée en 2005, nous avons démontré que la diarrhée et/ou l'élévation des enzymes hépatiques qui compliquent l'ES sont corrélées à un mauvais pronostic chez les enfants [4].

La *figure 2* récapitule les différents mécanismes de la défaillance multiviscérale observée lors des envenimations scorpioniques graves.

Conclusion

L'envenimation scorpionique est un accident relativement fréquent, il présente un sérieux problème de santé publique. La gravité de l'ES est plus importante chez les enfants de moins de 15 ans et la mortalité est particulièrement importante chez les enfants de moins de 6 ans. Récemment, plusieurs études ont démontré que l'envenimation scorpionique grave est associée à une réaction inflammatoire systémique (SIRS). De même, il a été démontré que l'intensité de cette réaction inflammatoire est corrélée avec la gravité du tableau clinique et le pronostic vital.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

1. Goyffon M, Vachon M, Broglio N. Epidemiological and clinical characteristics of the scorpion envenomation in Tunisia. *Toxicon* 1982 ; 20 : 337-44.
2. Chippaux JP, Goyffon M. Epidemiology of scorpionism: a global appraisal. *Acta Trop* 2008 ; 107 : 71-9.
3. Isbister GK, Bawaskar HS. Scorpion Envenomation. *N Engl J Med* 2014 ; 371 : 1557-60.
4. Bahloul M, Rekik N, Chabchoub I, et al. Neurological complications secondary to severe scorpion envenomation. *Med Sci Monit* 2005 ; 11 : CR196-202.
5. Bahloul M, Chaari A, Khlaf-Bouaziz N, et al. Gastrointestinal manifestations in severe scorpion envenomation. *Gastroenterol Clin Biol* 2005 ; 29 : 1001-5.
6. Abroug F, Elatrous S, Nouira S, et al. Serotherapy in scorpion envenomation : a randomised controlled trial. *Lancet* 1999 ; 354 : 906-9.
7. Bouaziz M, Ben Hamida C, Chelly H, et al. « L'envenimation scorpionique : étude épidémiologique, clinique et éléments de pronostic ». In : *Envenimations*. Paris : Arnette. pp. 11-35.
8. Abroug F, Nouira S, Haguiga H, et al. High-dose hydrocortisone hemisuccinate in scorpion envenomation. *Ann Emerg Med* 1999 ; 30 : 23-7.
9. Meki AR, Mohamed ZM, Mohey El-deen HM. Significance of assessment of serum cardiac troponin I and interleukin-8 in scorpion envenomed children. *Toxicon* 2003 ; 41 : 129-37.
10. Meki AR, Hasan HA, El-Deen ZM, Bakkar S. Dysregulation of apoptosis in scorpion envenomed children: its reflection on their outcome. *Toxicon* 2003 ; 42 : 229-37.
11. Bahloul M, Chabchoub I, Chaari A, et al. Scorpion envenomation among children: clinical manifestations and outcome (analysis of 685 cases). *Am J Trop Med Hyg* 2010 ; 83 : 1084-92.
12. Lourenço WR. Scorpion incidents, misidentification cases and possible implications for the final interpretation of results. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis* 2016 ; 2(22):1.
13. Prendini L, Wheeler WC. Scorpion higher phylogeny and classification, taxonomic anarchy, and standards for peer review in online publishing. *Cladistics* 2005 ; 21 : 446-94.
14. Goyffon M, Heurtault J. *La fonction venimeuse*, 1. Paris : Masson, 1995.
15. Rochat H, Kharrat R, Sabatier JM, et al. Maurotoxin, a four disulfide bridges scorpion toxin acting on K⁺ channels. *Toxicon* 1998 ; 36 : 1609-11.
16. Petricevich VL. Scorpion venom and inflammatory response. *Mediators Inflamm* 2010 ; ; 903295.
17. Bahloul M, Chaari A, Ammar R, et al. Severe scorpion envenomation among children : does hydrocortisone improve outcome? A case-control study. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2013 ; 107 : 349-55.

Copyright © 2017 John Libbey Eurotext. Téléchargé par BIB INTER DE SANTE / POLE le 24/07/2017.

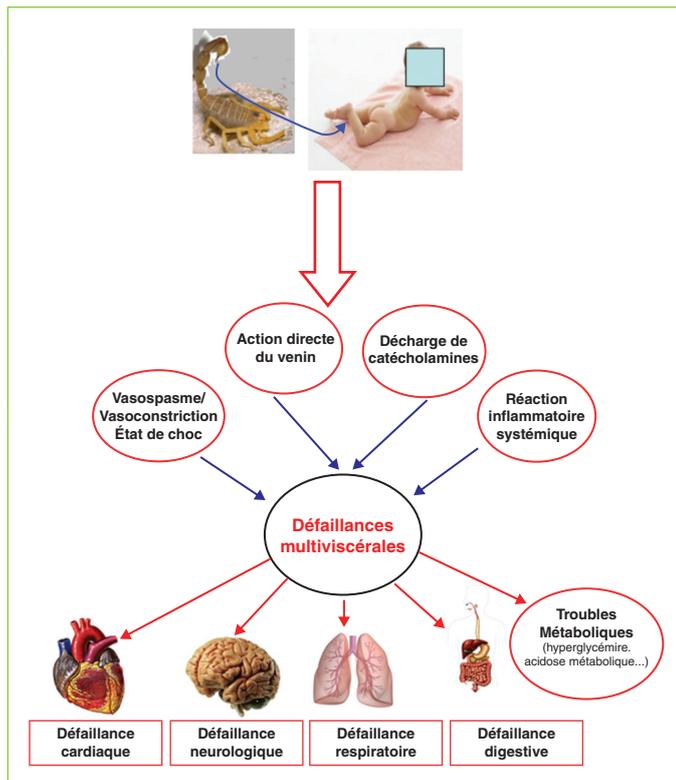


Figure 2. Les différents mécanismes et le rôle de l'inflammation dans le développement de la défaillance multiviscérale observée lors des envenimations scorpioniques graves.

Figure 2. The different mechanisms and role of inflammation in the development of multi-organ failure observed during severe scorpion envenomation.

18. Zlotkin E, Miranda F, Rochat H. Proteins in scorpion venoms toxic to mammals and insects. *Toxicon* 1972 ; 10 : 207-9.
19. El Ayeb M, Martin MF, Delori P, Bechis G, Rochat H. Immunochemistry of scorpion alpha-neurotoxins. Determination of the antigenic site number and isolation of a highly enriched antibody specific to a single antigenic site of toxin II of *Androctonus australis Hector*. *Mol Immunol* 1983 ; 20 : 697-708.
20. Valdivia HH, Kirby MS, Lederer WJ, Coronado R. Scorpion toxins targeted against the sarcoplasmic reticulum Ca(2+)-release channel of skeletal and cardiac muscle. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992 ; 15 (89):12185-9.
21. Nunan EA1, Moraes MF, Cardoso VN, Moraes-Santos T. Effect of age on body distribution of Tityustoxin from *Tityus serrulatus* scorpion venom in rats. *Life Sci* 2003 ; 73 : 319-25.
22. Lourenço GA, Lebrun I, Dorce VA. Neurotoxic effects of fractions isolated from *Tityus bahiensis* scorpion venom (Perty, 1834). *Toxicon* 2002 ; 40 : 149-57.
23. Bertke EM, Atkins JH. Effect of *Centruroides sculpturatus* venom upon rat tissue: a histopathologic study. *Toxicon* 1964 ; 2 : 205-9.
24. Mohamed AH, Saleh AM, Ahmed S, Beshir SR. Histopathological effects of *Naja haje* snake venom and a venom gland extract of the scorpion *Buthus quinquestriatus* on the liver, suprarenal gland and pancreas of mice. *Toxicon* 1978 ; 16 : 253-61.
25. Asmar MF, Ibrahim SA, Rabie F. Fractionation of scorpion (*Leiurus quinquestriatus* H and E) venom. *Toxicon* 1972 ; 10 : 73-7.
26. Corrêa MM, Sampaio SV, Lopes RA, et al. Biochemical and histopathological alterations induced in rats by *Tityus serrulatus* scorpion venom and its major neurotoxin tityustoxin-1. *Toxicon* 1997 ; 35 : 1053-67.
27. Sofer S, Shahak E, Slonim A, Gueron M. Myocardial injury without heart failure following envenomation by the scorpion *Leiurus quinquestriatus* in children. *Toxicon* 1991 ; 29 : 382-5.
28. Gwee MC, Nirthanan S, Khoo HE, et al. Autonomic effects of some scorpion venoms and toxins. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2002 ; 29 : 795-801.
29. Massensini AR, Moraes-Santos T, Gomez MV, Romano-Silva MA. Alpha and beta-scorpion toxins evoke glutamate release from rat cortical synaptosomes with different effects on [Na⁺] and [Ca²⁺]. *Neuropharmacology* 1998 ; 37 : 289-97.
30. Purali N. Stimulation of GABA release by scorpion venom in an isolated synapse in the crayfish (*Astacus leptodactylus*). *Toxicon* 2003 ; 41 : 383-9.
31. Petricevich VL. Balance between pro- and anti-inflammatory cytokines in mice treated with *Centruroides noxius* scorpion venom. *Mediators Inflamm* 2006 ; 6 : 54273.
32. Adi-Bessalem S, Hammoudi-Triki D, Laraba-Djebari F. Pathophysiological effects of *Androctonus australis hector* scorpion venom: tissue damages and inflammatory response. *Exp Toxicol Pathol* 2008 ; 60 : 373-80.
33. Liu T, Pang XY, Jiang F, Ji YH. Involvement of spinal nitric oxide (NO) in rat pain-related behaviors induced by the venom of scorpion *Buthus martensi* Karsch. *Toxicon* 2008 ; 52 : 62-71.
34. Meki AR, El-Deen ZM, El-Deen HM. Myocardial injury in scorpion envenomed children: significance of assessment of serum troponin I and interleukin-8. *Neuro Endocrinol Lett* 2002 ; 23 : 133-40.
35. Abdoon NA, Fatani AJ. Correlation between blood pressure, cytokines and nitric oxide in conscious rabbits injected with *Leiurus quinquestriatus* scorpion venom. *Toxicon* 2009 ; 15(54):471-80.
36. Petricevich VL, Hernández Cruz A, Coronas FI, Possani LD. Toxin gamma from *Tityus serrulatus* scorpion venom plays an essential role in immunomodulation of macrophages. *Toxicon* 2007 ; 50 : 666-75.
37. Petricevich VL, Reynaud E, Cruz AH, Possani LD. Macrophage activation, phagocytosis and intracellular calcium oscillations induced by scorpion toxins from *Tityus serrulatus*. *Clin Exp Immunol* 2008 ; 154 : 415-23.
38. Fukuhara YDM, Reis ML, Dellalibera-Joviliano R, et al. Increased plasma levels of IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 and TNF- α in patients moderately or severely envenomed by *Tityus serrulatus* scorpion sting. *Toxicon* 2003 ; 41 : 49-55.
39. D'Suze G, Moncada S, Gonzalez C, et al. Relationship between plasmatic levels of various cytokines, tumor necrosis factor, enzymes, glucose and venom concentration following *Tityus* scorpion sting. *Toxicon* 2003 ; 41 : 367-75.
40. Adi-Bessalem S, Hammoudi-Triki D, Laraba-Djebari F. Pathophysiological effects of *Androctonus australis hector* scorpion venom: tissue damages and inflammatory response. *Exp Toxicol Pathol* 2008 ; 60 : 373-80.
41. Bhandari V, Elias JA. Cytokines in tolerance to hyperoxia-induced injury in the developing and adult lung. *Free Radic Biol Med* 2006 ; 41 : 4-18.
42. Bast A, Wolf G, Oberbäumer I, Walther R. Oxidative and nitrosative stress induces peroxiredoxins in pancreatic beta cells. *Diabetologia* 2002 ; 45 : 867-76.
43. Zayerzadeh EI, Koochi MK, Mirakabadi AZ, et al. Amelioration of cardio-respiratory perturbations following *Mesobuthus eupeus* envenomation in anesthetized rabbits with commercial polyvalent F(ab')₂ antivenom. *Toxicon* 2012 ; 59 : 249-56.
44. Boisramé-Helms J, Kremer H, Schini-Kerth V, Meziani F. Endothelial dysfunction in sepsis. *Curr Vasc Pharmacol* 2013 ; 11 : 150-60.
45. Abroug F, Ayari M, Nouira S, et al. Assessment of left ventricular function in severe scorpion envenomation: combined hemodynamic and echodoppler study. *Intensive Care Med* 1995 ; 21 : 629-35.
46. Nouira S, Abroug F, Haguiga H, et al. Right ventricular dysfunction following severe scorpion envenomation. *Chest* 1995 ; 108 : 682-7.
47. Bouaziz M, Bahloul M, Kallel H, et al. Epidemiological, clinical characteristics and outcome of severe scorpion envenomation in south Tunisia: multivariate analysis of 951 cases. *Toxicon* 2008 ; 52 : 918-26.
48. Bouaziz M, Bahloul M, Hergafi L, et al. Factors associated with pulmonary edema in severe scorpion sting patients: a multivariate analysis of 428 cases. *Clin Toxicol (Phila)* 2006 ; 44 : 293-300.
49. Bahloul M, Ben Hamida C, Chtourou K, et al. Evidence of myocardial ischaemia in severe scorpion envenomation. Myocardial perfusion scintigraphy study. *Intensive Care Med* 2004 ; 30 : 461-7.
50. Cain BS, Meldrum DR, Dinarello CA, et al. Tumornecrosis factor-alpha and interleukin-1beta synergistically depress human myocardial function. *Crit Care Med* 1999 ; 27 : 1309-18.
51. Chtara K, Bahloul M, Turki O, et al. Incidence and impact outcome of hyperglycaemia in severe scorpion envenomed children requiring intensive care admission. *Intensive Care Med* 2015 ; 41 : 1871-2.
52. Bahloul M, Kallel H, Rekik N, et al. Cardiovascular dysfunction following severe scorpion envenomation. Mechanisms and physiopathology. *Presse Med* 2005 ; 34 : 115-20.
53. Sofer S, Gueron M. Respiratory failure in children following envenomation by scorpion *Leirus Quinquestriatus*: hemodynamic and neurological aspects. *Toxicon* 1998 ; 26 : 931-9.
54. Amarel CFS, Barbosa AJA, Leite VHR, et al. Scorpion sting-induced pulmonary edema: evidence of increased alveolo-capillary membrane permeability. *Toxicon* 1994 ; 32 : 999-1003.
55. Sofer S, Cohen R, Shapir Y, et al. Scorpion venom leads to gastrointestinal ischemia in spite of increased oxygen delivery in pigs. *Crit Care Med* 1997 ; 25 : 834-40.
56. Mohamed AH, Ahmed S, El Fikey MS, Ibrahim MK. Gastric secretion and ulceration induced in the rat by an extract from scorpion (*B. quinquestriatus*) telsons. *Toxicon* 1980 ; 18 : 619-24.