



Available online
<https://www.atrss.dz/ajhs>



Article Original

Commentaires sur l'Utilisation de l'Immunothérapie Antiscorpionique en Algérie

Commentary on Scorpion Antivenom Immunotherapy in Algeria

Kerboua Kheir Eddine^{1*}, Soualhi Islem², Djilani Salma³, Delma El kilani², Sadine Salah Eddine⁴, Athman Mohammed Amine², Ghezal Mohammed², Bechouni Tamadhor¹, Guedda Hicham⁵, Echikh Mohammed⁶, Abidi Lakhdar⁷, Djennouhat Kamal⁸

¹Laboratoire de Médecine Saharienne, Faculté de Médecine, Université Kasdi Merbah-Ouargla, Algérie

²Service de Réanimation, Etablissement Public Hospitalier Mohammed Boudiaf, Ouargla, Algérie

³Département de Soutien, Direction de Production, Institut Pasteur d'Algérie, Alger, Algérie

⁴Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la terre, Université de Ghardaïa, Ghardaïa, Algérie.

⁵Unité de Cardiologie, Service de Médecine Interne, Etablissement Public Hospitalier Mohammed Boudiaf, Ouargla, Algérie

⁶Laboratoire des Urgences Médico-chirurgicales, Etablissement Public Hospitalier Mohammed Boudiaf, Ouargla, Algérie

⁷Service des Urgences Médico-chirurgicales, Etablissement Public Hospitalier Mohammed Boudiaf, Ouargla, Algérie

⁸Laboratoire d'Immunologie, Faculté de Médecine, Université Benyoucef Benkhedda, Alger, Algérie

RESUME

Suite au décès de l'enseignante-chercheur *Aicha Aouisset* par envenimation scorpionique (ES/CIM-10 T63.2) à Ouargla et les perturbations sociétales que cet événement a pu engendrées dans cette zone énergétique et stratégique, la Direction Générale de la Recherche Scientifique et du Développement Technologique (DGRSDT) a ordonné une investigation scientifique sur le phénomène de scorpionisme en Algérie. Nous avons mené une étude opérationnelle par séjour au Sahara dans le chef-lieu d'Ouargla durant la période Avril 2019-Octobre 2020. L'Analyse Corrective Comparée a été utilisée pour déceler les points critiques de notre stratégie de lutte antiscorpionique comparée aux pays ayant réduit drastiquement la mortalité par ES. Nous avons réalisé des analyses techniques de la documentation adoptée ainsi que des analyses biologiques des échantillons sanguins des piqués scorpioniques (PS) et de l'Immunothérapie antiscorpionique utilisée (Ipascorp[®]). L'étude clinico-biologique des 600 PS recrutés au niveau de l'EPH-Ouargla a montré que la fréquence du syndrome d'envenimation systémique n'était présent que chez 3,5% des PS. La principale étiologie associée à la sévérité de l'ES était l'atteinte cardiaque à 80% suivie de l'œdème aigue pulmonaire lésionnel à 20%. Aucune réaction allergique immédiate à l'Ipascorp[®] n'a été signalée et seulement 0,5% d'hypersensibilité retardée a été noté. Ce travail a pu concevoir des outils de type « Matrice d'Aide à la Décision » nécessaire au montage des stratégies de prévention primaire et secondaire et « la Table de Scorpions » indispensable au calcul de la posologie de l'Ipascorp[®]. L'introduction de « la dose de neutralisation effective » de l'Immunothérapie dans la conduite à suivre ainsi que l'intervention thérapeutique guidée par les deux biomarqueurs « glycémie et taux de lymphocytes » a pu redresser le taux de survie de 66,66% à 80% dans l'ES-stade 3. Ces données non seulement sont essentielles aux décideurs et aux thérapeutes mais aussi à la recherche pharmacologique et expérimentale.

MOTS CLES: Envenimation scorpionique, Immunothérapie passive, Ipascorp®, DL₅₀, Algérie

ABSTRACT:

Following the death of the researcher Aicha Aouisset by scorpion envenomation (SE/CIM-10 T63.2) in Ouargla and the societal disturbances that this event caused in this strategic area, the Directorate General of Scientific Research and Technological Development (DGRSDT) ordered a scientific investigation into the phenomenon of scorpionism in Algeria. We conducted an operational study in Ouargla during the period April 2019-October 2020. The Comparative Corrective Analysis was used to detect the critical points in our national strategy of antiscorpionic control compared to the countries having reduced drastically mortality from SE. We performed technical analyzes of the official documentation as well as biological analyzes of the blood samples from stung patients (SP) and the antiscorpionic immunotherapy Ipascorp[®]. The study of the 600 SP admitted at the EPH-Ouargla showed that the frequency of the systemic envenomation syndrome was only present in 3.5% of SP. The main etiology associated with the severity of the SE was cardiac injury (80%) followed by acute pulmonary edema (20%). No immediate allergic reaction to Ipascorp[®] has been reported and only 0.5% delayed hypersensitivity has been noted. This work was able to design some tools such as "Decision Support Matrix" which is important to conceive the primary and secondary prevention strategies and "the Scorpion Table" that is essential for calculating the dosage of Ipascorp[®]. The introduction of the "effective neutralization dose" of Immunotherapy in the SE management as well as the therapeutic intervention guided by the two biomarkers "blood glycemia and lymphocyte levels" have helped to improve the survival rate from 66.66% to 80% within SE-stage 3 patients. These data are not only essential for decision-makers and Saharan doctors but also for pharmacological and experimental research.

KEYWORDS: Scorpion envenomation, Passive Immunotherapy, Ipascorp[®], LD₅₀, Algeria,

* Auteur Corredpondant. Tel.: +213 659 806 740; fax: +0-000-000-00.
Adresse E-mail: kheireddinekerboua@yahoo.fr

Date de soumission : 16/07/2020
Date de révision : 22/07/2020
Date d'acceptation : 31/08/2020

1. Introduction

L'obtention du premier Prix Nobel de médecine pour la France par Alphonse Laveran en Algérie a poussé le gouvernement colonial d'Algérie de s'investir dans la recherche en médecine au plus près du malade avec la création dans la même année du premier laboratoire de recherche en médecine à Beni-Ounif de Féguig, au Sahara, dirigé par Dr. Henry Foley depuis 1907 [1]. Le deuxième Laboratoire de recherche en médecine saharienne fut créé à Biskra en 1922 et inauguré en avril 1928 par le membre de l'Académie des Sciences, le Professeur F. Mesnil [1]. Cet investissement scientifique fédérant les efforts des services de Santé Militaire et les compétences de l'Institut Pasteur d'Algérie (IPA) a été couronné par plus de 30 innovations en médecine humaine et animale. Pour ne citer que celles de grandes ampleurs internationales, l'identification du pou dans la transmission du typhus par le médecin Henry Foley et l'innovation de l'Immunothérapie (IT) antiscorpionique par Etienne Sergent au début des années 1930s, inspiré par les travaux mexicains de Vergara Lope, De La Pena et Venzor entre 1905 et 1938 [2]. Les avancées dues à l'équipe pasteurienne

des frères Sergents (Etienne et Edmon) ont été décisives pour le développement des antivenins scorpioniques. Elles remontent à la période précédant la seconde guerre mondiale, avant que ne soit connue la structure des immunoglobulines (1959), bien antérieure aux premières études cliniques sur les antivenins (années 60), à l'isolement des toxines létales de scorpion et à la description de leur mode d'action (années 70 et 80), à l'identification des mécanismes de l'intolérance (années 60 à 80), à la pharmacocinétique des toxines de scorpion (années 90) et à celle des antivenins (années 90 et 2000).

Par la suite, l'IPA a introduit des modifications dans les années 50s sur cette IT antiscorpionique grâce au Dr Lucien Balozet, suivi par le renforcement des procédés d'immunisation et l'introduction de la technique de dialyse par Irunberry et Pilo-Moron dans les années 60s et 70s, l'introduction de la technique de pepsinisation et de purification par Dr. Koubi dans les années 80s. La période de 1995 a connu un changement de procédure de fabrication qui a abouti au développement de l'actuelle génération d'antivenins. Entre autres, l'hyperimmunisation des

chevaux avec du venin pur (sans détoxification et avec un minimum d'adjuvants), la digestion enzymatique des IgG pour obtenir des F(ab')₂ et la purification poussée des fragments anticorps. En 2010 l'immunologiste Abbadi M.C. a mis au point un nouveau procédé de production de cette IT en introduisant l'appareil de cytophérèse. Actuellement, chaque lot d'IT antiscorpionique préparée à l'IPA est validé pour un pouvoir de neutralisation minimal de 15 DL₅₀ du venin de l'*Androctonus australis* par millilitre [3,4].

Depuis 2002, la mortalité par scorpionisme en Algérie est passée de 100 à 50 décès sur 50 000 piqures annuellement et reste maintenue à ce taux malgré le grand investissement déployé par l'Etat pour combattre ce fléau. L'indicateur de létalité utilisé en Algérie « Le Taux de létalité (TL) » ne traduit pas fidèlement les résultats des stratégies nationales de la prise en charge des envenimés graves car il utilise comme dénominateur tous les piqués scorpioniques malgré que plus de 95% d'entre eux ne représentent que des stades 1 et non pas des situations cliniques d'une vraie envenimation scorpionique (ES). Globalement, ce TL est de 0,1 en Algérie, mais recalculé sur l'ensemble des envenimés graves seulement, pour mesurer l'efficacité du protocole thérapeutique appliqué, il s'élève aux alentours de 30% malgré l'utilisation de l'IT antiscorpionique passive dont l'efficacité dépassait les 90% durant les 12 années de l'expérience algérienne d'Etienne Sergent [1, 2].

De ce fait, une solution scientifique fiable s'imposait en urgence contre le scorpionisme en Algérie sur deux fronts : (i) Réduire le taux de mortalité des patients ayant la possibilité d'être évacués vers les hôpitaux de deuxième ligne dotés de services de soins intensifs et de réanimation toute en réduisant l'incidence de l'insuffisance cardiaque chez les survivants (ii) Réduire le taux de mortalités des patients dans le grand désert qui ne peuvent pas bénéficier d'une évacuation à temps vers les hôpitaux de deuxième ligne et dont la survie dépendra du développement d'une alternative thérapeutique fiable qui peut être administrée aux victimes dans le grand désert sans la limitation de la chaîne de froid.

Ce travail s'intéressait uniquement au premier front et s'applique aux patients de grades 2 et 3 et surtout ceux traités dans les hôpitaux de 2^{ème} ligne. Il visait à identifier les manquements qui contribueraient à cette persistance de mortalité chez les envenimés graves

hospitalisés et de proposer et évaluer des actions correctives soutenues scientifiquement.

2. Matériels and Méthodes

1. Patients et Matériels

La population étudiée dans les 4 mois de l'année 2019 était représentée par tous les piqués scorpioniques admis au niveau des urgences médico-chirurgicales (UMC) de l'Etablissement Public Hospitalier (EPH) Mohammed Boudiaf-Ouargla du 16 juin au 23 octobre. Par contre, la population étudiée durant les 3 mois de l'année 2020 était surtout composée des envenimés scorpioniques sévères de stade 2 et 3 recrutés du 14 Mai au 14 Juillet.

L'IT étudiée est celle fabriquée à l'IPA (Ipascorp®) qui est le seul antivenin disponible en Algérie. Elle est fournie par l'IPA sous forme monovalente (issue d'une immunisation des chevaux avec du venin d'*Androctonus australis* seulement) à un titre de neutralisation de 15 DE₅₀ par ml, sous une présentation liquide avec un volume de 05 ml, soit un pouvoir neutralisant affiché de 75 DE₅₀ contre le venin d'*A. australis*.

Les scorpions étaient collectés des différentes régions d'Ouargla et acheminés au Laboratoire de Médecine Saharienne (LMS) de la Faculté de Médecine à l'Université Kasdi Merbah Ouargla pour élevage et extraction du venin et hémolymphe.

Les prélèvements sanguins de tous les piqués scorpioniques étudiés ont été conservés dans la bio banque à -40°C du laboratoire LMS pour des études ultérieures de la veninémie, biodisponibilité médicamenteuse et analyse des indicateurs du syndrome de la réponse inflammatoire systémique (SIRS).

Les réactifs chimiques et biologiques nécessaires à la réalisation de cette étude étaient obtenus auprès du laboratoire LMS.

2. Méthodes

Notre travail a été élaboré selon une approche opérationnelle par séjour au Sahara dans le chef-lieu de Ouargla programmée pour la période Avril 2019 jusqu'au Octobre 2020. Ce travail de terrain a été réalisé en Trois phases :

Phase 1 : nous avons procédé à l'Analyse Corrective Comparée (ACC), axée sur les points suivants :

a. Analyse opérationnelle, médicale et technique de la prise en charge des 600 victimes de PS recrutés durant la période allant du 17-06-2019 au 23-10-2019 au niveau des UMC et services de soins intensifs de l'EPH Mohammed Boudiaf de Ouargla, en vue de comprendre le phénomène de scorpionisme en Algérie et détecter les facteurs impliqués dans la persistance de la mortalité par scorpionisme dans le but d'être exploités pour améliorer la performance de la stratégie nationale de lutte anti-scorpionique.

b. Revue scientifique des expériences des pays qui ont réduit considérablement le taux de mortalité par scorpionisme et tirer les solutions les plus adaptées au contexte algérien.

c. Proposition d'actions correctives justifiées par les pratiques médicales et soutenues par les recherches scientifiques et les expériences pratiques des autres pays touchés par ce fléau.

Phase 2 : Etudier les caractéristiques des envenimés scorpioniques chez les piqués scorpioniques pris en charge au niveau de l'EPH-Ouargla durant les 4 mois de l'année 2019. Etant donné que le syndrome d'envenimation scorpionique (ES) est défini par la manifestation des symptômes provoqués par l'activation du système nerveux autonome parasympathique et/ou sympathique, les patients exprimant uniquement des signes locaux de douleurs, paresthésie, engourdissement ou brûlures ne sont pas considérés comme des envenimés dans cette étude car leurs scorpions piqueurs ne leurs injectaient que le pré-venin riche en sérotonine et sels potassiques.

Cette phase était axée sur les points suivants :

- a. Calcul de la fréquence de la vraie ES chez les PS.
- b. Dresser le tableau clinique des envenimés graves.
- c. Calcul du taux de mortalité réel dans la catégorie des envenimés graves, un paramètre qui constitue une nécessité absolue pour les chercheurs et les décideurs.
- d. Déterminer la cause principale responsable de la mortalité élevée afin d'orienter les protocoles thérapeutique et guider la recherche fondamentale dans le développement des modèles animaux et de développement pharmacologique.
- e. Mettre au point des biomarqueurs prédictifs de l'ESsévère ou même de mortalité.
- f. Recenser les réactions allergiques immédiates et tardives à l'IT antiscorpionique chez les 600 patients

ayant reçu au moins une dose par voie intramusculaire (*i.m.*) grâce à un système de veille mis en place au niveau des UMC avec l'aide des étudiants en médecine de la Faculté de Médecine de Ouargla et les médecins urgentistes affectés à la salle de triage.

g. Extraction du venin des différentes espèces mortelles et étude de la réaction croisée (pouvoir de paraspécificité) de l'IT de l'IPA (Ipascorp®).

Phase 3 : Conception et évaluation des solutions scientifiques à intégrer dans le protocole thérapeutique chez les ES recrutés durant la période du 14-04-2020 au 14-07-2020.

Le logiciel SPSS (IBM version 17) a été utilisé dans les analyses statistiques. La comparaison de moyenne a été réalisée pour les valeurs continues, le *Khi-Deux* pour les valeurs discontinues et les courbes ROC pour la détermination des seuils des biomarqueurs. La valeur $p < 0,05$ a été retenue comme valeur seuil pour juger la significativité de nos conclusions scientifiques.

3. Résultats et Discussion

Etape 1 : Analyse opérationnelle

Cette première étape visait à étudier les points problématiques majeurs dans la stratégie nationale de lutte antiscorpionique. Le fléau du scorpionisme sévit en Algérie depuis toujours, dans les rapports des missions Flatters au Sahara Algérien, on peut lire que les chefs des tribus d'El-Hjirats à Ouargla demandaient aux officiers de cette mission des médicaments pour sauver leurs populations des PS [3]. L'Algérie connaît annuellement entre 45 000 et 50 000 cas de PS avec une mortalité au alentour de 50 cas [4].

Ce problème de santé publique qui concerne surtout le sud des Hauts Plateaux et le Sahara constitue une priorité nationale pour le gouvernement algérien. Malgré que la première cause de scorpionisme dans les zones les plus touchées soit la construction urbaine sur les gîtes de scorpions et les plans d'extension urbaine mal étudiés qui ne laissent pas les scorpions s'installer en *extra muros*; d'autres facteurs favoriseraient ce fléau comme le déséquilibre écologique de la biodiversité animale contre la famille des Scorpionida dont les prédateurs sont les espèces utiles à l'agriculture. Malheureusement, cette faune diurne et nocturne a été détruite dans les zones les plus concernées. En somme, le scorpionisme résulte de la superposition

spatio-temporelle de multiples facteurs relevant non seulement de l'animal lui-même (le scorpion) mais aussi de l'homme. Ceci crée le risque de scorpionisme qui ne peut pas se traduire en accident que lorsque d'autres éléments se surajoutent à cette équation scorpionique si complexe. De même, l'accident scorpionique ne se transforme en maladie scorpionique qu'après la réunion d'autres anomalies et manquements relatifs à différents domaines allant de la psycho-sociologie des populations jusqu'aux approches de la prise en charge des PS, passant par les plans de prévention primaire et secondaire. La figure 1 explique l'inter-connectivité des différents éléments et leurs sciences et théories explicatives pour puiser des solutions soutenues scientifiquement.

A l'issue de notre mission d'analyse au niveau de l'hôpital principal de Ouargla, nous nous sommes rendu compte que le phénomène de la persistance de mortalité est multifactoriel impliquant de nombreux organismes étatiques faisant intervenir différents acteurs à de multiples échelles. Ceci nous a permis de dresser la liste des principaux acteurs impliqués dans les actions hiérarchisées contre le scorpionisme en Algérie. La figure 2 montre ces différents intervenants qui pourraient être affectés de manquements ou de dysfonctionnements sur les trois niveaux : tactique, opérationnel et stratégique. Nous avons constaté que l'IT antiscorpionique pourrait être affectée sur ces trois niveaux.

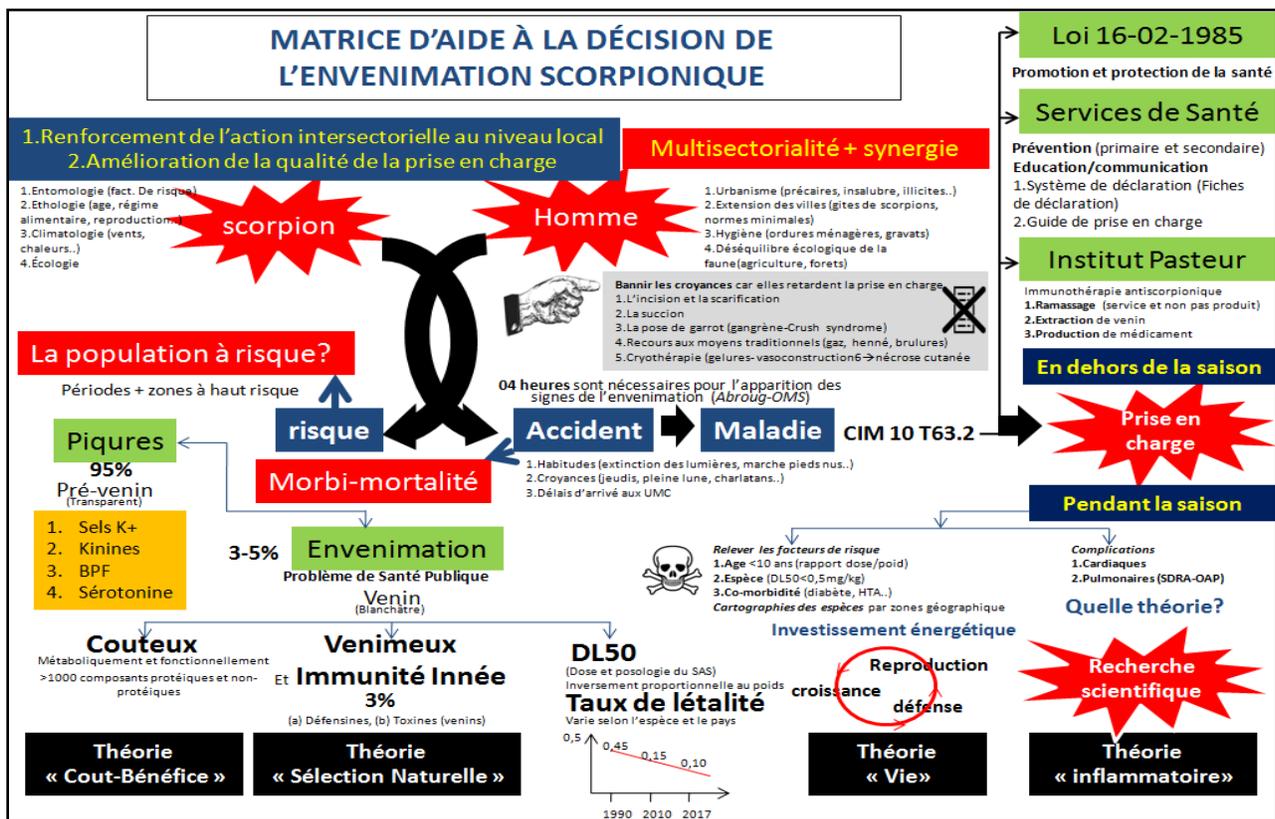


Figure 1 : Matrice d'aide à la décision dans l'élaboration de stratégies nationales de lutte antiscorpionique montrant les différents éléments intriqués dans la recrudescence du scorpionisme en Algérie.

Cette figure explique comment le risque scorpionique est créé suite à la superposition des facteurs liés à l'homme et au scorpion et quand est ce risque se transforme en accident tout en montrant les facteurs associés à la transformation de l'accident en maladie rare (CIM 10 T63.2). La diversité des facteurs expliquant l'ampleur du scorpionisme en Algérie et concernant autant le scorpion que l'humain avec leurs interactions complexes. L'habitat et l'urbanisme défaillant autant que la disparition des prédateurs de scorpions sont des aspects importants, mais la colonisation des sites par les scorpions – sujet très bien étudié au Brésil – a une part de responsabilité considérable : les scorpions se nourrissent de cafards et l'on conçoit l'impact que cela peut avoir dans les zones périurbaines et les cités mal gérées. Egalement, les mesures de la prévention primaire et secondaire et les tâches des différents acteurs nationaux dans la stratégie nationale de lutte antiscorpionique ainsi que les conseils et les gestes à bannir sont résumés dans la figure. De même, les différentes théories expliquant pourquoi la maladie d'envenimation systémique se manifeste uniquement chez un petit pourcentage des blessés scorpioniques et les indicateurs principaux à prendre en considération dans la prise en charge.

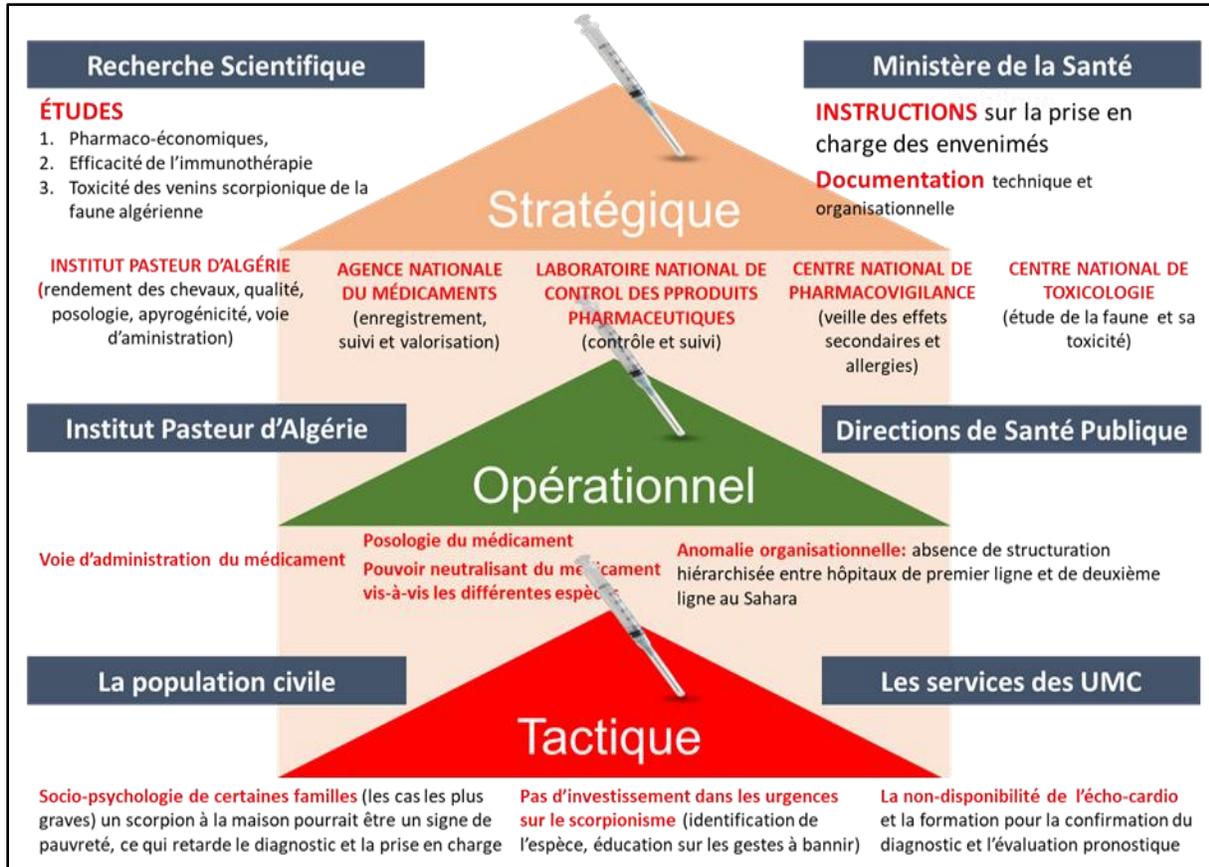


Figure 2 : Différents acteurs de la lutte antiscorpionique en Algérie.

Cette figure montre les différents acteurs impliqués dans la réussite de la stratégie nationale de lutte antiscorpionique où tout manquement aboutira à une défaillance fatale depuis le niveau tactique en contact avec les blessés scorpioniques et leurs thérapeutes, passant par le niveau opérationnel qui doit garantir la disponibilité de traitement étiologique répondant à toutes les exigences de la voie d'administration et du pouvoir neutralisant et paraspécifique ainsi que la répartition des tâches médicales entre les établissements de santé de première ligne et de deuxième ligne, jusqu'au niveau stratégique qui est assuré par les institutions hospitalo-universitaires.

En outre, notre analyse sur l'efficacité de l'utilisation de l'IT en Algérie s'est déroulée en deux analyses documentaires, une analyse de laboratoire et une analyse organisationnelle de santé publique :

1. Analyse de la qualité de l'immunothérapie antiscorpionique préparée à l'IPA

La règle en vigueur dans l'ES est de recommander d'utiliser un antivenin polyvalent. Cependant, le protocole d'immunisation des animaux producteurs doit être rigoureux car le venin de scorpion est faiblement immunogène. Actuellement, les protocoles recommandés utilisent du venin pur à faible dose, injecté simultanément en une dizaine de points de l'animal immunisé. Les rappels sont fréquents (une fois par mois en moyenne) pendant une longue période (15 à 18 mois) afin d'obtenir un titre de neutralisation suffisant. Ce dernier est

supérieur à 30 DE₅₀ par ml et atteint souvent 50 DE₅₀ par ml [5].

Pour les antivenins monovalents, la qualité de ce type d'IT passive se mesure par son pouvoir neutralisant effectif et son pouvoir paraspécifique. Pour l'IT de l'IPA, la plupart des études réalisées dans des laboratoires militaires américains et français et quelques laboratoires universitaires français ont démontré sa qualité par quatre différentes méthodes (**Tableau 1**) [6-10]. Brièvement, ces études démontrent que 1 ml de l'IT monovalente préparée à l'IPA par l'immunisation des chevaux de race arabe par le venin brute de l'*Androctonus australis* possède un pouvoir neutralisant >9DL₅₀ du venin d'*Androctonus australis* [7], 9DL₅₀ du venin du *Leiurus quinquestriatus* [10] et seulement 6 à 8 DL₅₀ du venin du *Buthus occitanus* [7]. En utilisant une autre méthode, 1 ml de l'IT monovalente de l'IPA possède un pouvoir neutralisant de 1-1,2 mg du venin

d'*A.australis*, mais seulement 0,4mg de celui du *Buthacus arenicola* et du *Buthus occitanus* [8]. Par ailleurs, 200µL de l'IT neutralise 100µg de celui de l'*A. australis* et 50µg du *B.occitanus* [9]. Le médecin français M. Goyffon a montré en 1984, que 01ml de l'IT algérienne neutralise 0,09 (0,07-0,11) mg de venin de *Leiurus quinquestriatus*. 0,17 (0,14-0,19) mg de venin d'*A. australis* et. 0,11 (0,09-0,13) mg de venin de *B. occitanus* [10].

Ces données nous ont permis de recalculer approxi-

mativement les doses de l'IT à injecter selon l'espèce de scorpion et de concevoir la table de calcul des doses nécessaires dans les établissements de santé des zones à risque (**Figure 3**). A titre d'exemple ; sachant que 1 ml de l'IT monovalente préparée à l'IPA par le venin de l'*Androctonus australis* neutralise >9 DL₅₀ du venin de l'*Androctonus australis*, alors qu'il ne neutralise que 6 DL₅₀ de celui du *Buthus occitanus*. 1 ml de ce médicament est moins efficace de 35% contre cette deuxième espèce.

Tableau 1 : Etudes de la potence de l'immunothérapie de l'IPA

Auteur (s)	Sérum antiscorpionique algérien	Efficacité selon la notice IPA	Efficacité prouvée
PRÉCIPITINES William G. Glenn & W. Whittemore et Lieut.-Col. H. L Kreegan 1962 [6] W. Whittemore et Lieut.-Col. H. L Kreegan 1961 [7] (l'estimation de pouvoir neutralisant)	Antivenin: commercialisé par IPA Venin: <i>A. australis</i> Antivenin: Ampoule 10 mL Venin: <i>A. australis</i> & <i>Buthus occitanus</i>	1mL neutralise 1mg du venin de l' <i>A australis</i>	Nombre de système de précipitines : Antivenin algérien précipite 4 lignes de A.a contre un avec le sudafricain et le brésilien 1) PD50 (médiann protective dose): 1 ml neutralise >9 DL₅₀ (A.a), 6<8 DL₅₀ (B.o) (si on multiplie xDL50 de l'A.a → 1mL neutralise 0,4mg) 2) l'antivenin turque (<i>A. crassicauda</i>): >17DL₅₀ (>> antivenin algérien vis-à-vis A.a) malgré que <i>Androctonus Crassicauda</i> est moins venimeux que l' <i>Aandroctonus auralis</i> La méthode de IPSEN : pouvoir neutralisant contre le venin d' <i>A.australis</i> = 1-1,2mg/ml , mais contre le <i>Buthacus arenicola</i> et <i>Buthus occitanus</i> seulement 0,4mg/ml et aucune protection contre le Tityus.
Lucien Balozet 1971[8] (La méthode de IPSEN)	8 mois d'immunisation avec 400-500 telsons de l' <i>A. australis</i>		La Courbe De Neutralisation de venin de l'A..a et B.o est la plus faible pour le sérum algérien suivi par le Tunisien. Le marocain est le meilleur malgré produit par la partie toxinique de l'espèce marrocaïne (α (mg venin/ml antivenin) Algérie=0,54 , tunisie=1,04, marroc=1,74 200µL SAS neutralise 100µg deA;a et 50µg de B.o (si on multiplie x5 → 1mL neutralise 0,5mg)
P&H Rochet et J. Van Rietschoten 1980 [9] (meilleure méthode dans l'estimation de pouvoir neutralisant)	Antivenin: Batch N°4220 (moins concentré en protéines que le tunisien et le marocain) Venin: <i>A. australis</i> (Chellala ou Mechria), <i>Buthus occitanus</i> (Mecheria)	1mL neutralise au moins 25DL₅₀ (contre 10DL ₅₀ pour le SAS Tunisien et 40-50 pour le SAS marocain)	Le SAS turque est plus efficace contre A. a d'Algérie car produit par des telson d'une autre espèce d' <i>Androctonus</i> (cassicauda) (protection paraspécifique est supérieure que l'antivenin homologue) Le SAS tunisien est meilleur contre le venin du L quinquistratus car produit par le mélange de A. a. et B.o. le SAS algérien e turque sont comparables contre le venin de le B.o SAS algérien plus de 0,3 mL pour neutraliser 3DL₅₀ de L. quinquestriatus alors que le tunisien plus potent (moins de 0,3mL) (si on multiplie x3,3 → 1mL neutralise 10DL₅₀)
M. Goyffon 1984 [10] Méthode de Litchfield & Wilcoxon (1949)	Ampoule 10mL , lot N°4369 VENIN/ DL ₅₀ <i>L. quinquestriatus</i> =0,48mg/kg <i>A. australis</i> =0,55mg/kg, <i>B. occitanus</i> 0,9mg/kg	1mL neutralise 25DL₅₀ (selon Koubi, in litt.) contre le tunisien 1mL neutralise 10DL ₅₀	

IPA : Institut Pasteur d'Algérie. A.a : *Androctonus .australis*, B.a : *Buthacus arenicola*, B.o: *Buthus occitanus*, DL₅₀ : Dose Létale Médiane, PD₅₀ : Dose Protectrice Médiane, SAS : ancienne dénomination de l'Immunothérapie antiscorpionique et veut dire sérum antiscorpionique.

Donc, pour atteindre la dose effective (DE) on doit rajouter au moins 0,35 ml à ce patient. Mais la réaction Anticorps-toxine n'est pas linéaire ce qui impose de doubler les doses. Nous tenons à préciser que l'utilisation de cette table d'identification des espèces permet de s'abstenir thérapeutiquement devant les sujets piqués par l'*Orthochirus innesi* et d'économiser du temps et d'argent pour améliorer la prise en charge des vrais ES.

Cette table d'identification et de posologie supporte les compétences en identification des espèces toxiques pour l'homme par les personnels médicaux et paramédicaux, chose déjà maîtrisée par nos voisins tunisiens depuis les années 80s [10].

De nombreuses études ont montré les avantages et limites des antivenins monovalents et polyvalents. Si le premier présente généralement une capacité

neutralisante plus élevée contre le venin qui a servi à le fabriquer, la paraspécificité est réduite, ce qui explique une faible neutralisation des venins des autres espèces de scorpion. L'identification correcte

du scorpion est une étape cruciale et la victime ou ses parents doivent apporter de l'aide de sa reconnaissance dans la table de scorpion ou bien en apportant l'individu scorpionique aux UMC.

TABLE DE SCRPIONS & DE CALCULE DE LA POSOLOGIE							
Genre	<i>Androctonus</i>			<i>Buthus</i>		<i>Buthacus</i>	
Espèce	<i>australis</i>	<i>ameurexi</i>	<i>aneas</i>	<i>tunetanus</i>	<i>arenicola</i>	<i>innesi</i>	<i>punicus</i>
Localisation*	endémique en Algérie	Sahara et Hauts plateaux	Sahara Sud-est	Littoral Hauts plateaux Sahara	Sahara-zones non urbaines	endémique Oasis	Littorale et Hauts plateaux + Sahara
DL ₅₀ (mg/kg)	0,32	0,5	1,21	0,9	3,25		9,37
Dose affichée de l'Ipascorp® (IM, 15 DL ₅₀ /mL)	4 à 6 ampoules de 75 DL ₅₀ **			6 à 8 ampoules de 75 DL ₅₀ **		Traitement symptomatique	
	Si par voie IM/SC: Viser une dose neutralisante de plus de 300 DL ₅₀ **						
	Si par voie IV: Viser une dose neutralisante de 150 DL ₅₀ **						
* Veuillez SVP nous transmettre l'identification du scorpion, sa zone géographique et le phénotype clinique du patient dans la fiche de renseignement pour accélérer les recherches scientifiques							

Figure 3 : Table de scorpion pour identification des scorpions et réajustement des doses de l'Ipascorp® à injecter.

Les doses mentionnées dans la figure (**) sont des les doses affichées. Dans les calculs des ampoules Ipascorp® à injecter, deux phénomènes pharmacologique sont pris en considération (i) Le phénomène de la perte de la moitié de la substance active de l'IT par la voie intramusculaire et de deux tiers par la voie sous-cutanée qui était bien étudié par Vasquez et al. 2010 [11], (ii) La méthode calcul du pouvoir neutralisant Ipascorp® par une incubation préalable de l'antivenin avec du venin avant son injection au souris ce qui surestime le pouvoir neutralisant par 100% comme l'a déjà montré Krifi et al. 1995 [12]. Prenant ces deux points en considération, le pouvoir réel de neutralisation de l'Ipascorp® est la moitié du pouvoir affiché. Le pouvoir neutralisant effectif est la moitié du pouvoir réel la biodisponibilité par la voie intraveineuse est la moitié de la dose injectée. Donc, pour atteindre un pouvoir neutralisant effectif minimal nous serons obligés de multiplier la dose indiquée sur la notice par 4. Exemple, sin on vise une cible thérapeutique de neutralisation effective de 75 DL₅₀ par Ipascorp® en utilisant la voie *i.m.* nous serons obligé d'injecter 4 ampoules d'Ipascorp®. NB : la méthode « Ipsen » est ancienne mais garde son intérêt dans les laboratoires sahariens. Aussi le terme « précipitine » est peu utilisé et représente le complexe anticorps antigène précipité dans un milieu semi-solide. Notons que l'étape de l'identification de scorpion piqueur a un intérêt pharmaco-économique colossal car certains scorpions ne sont pas toxiques pour l'homme et leurs victimes ne nécessitent pas une prise en charge spécialisée. Le coût de la prise en charge d'un piqué scorpionique en stade 0/1 est aux alentours de 60 milles dinars algériens.

Nous avons étudié la paraspécificité de l'IT monovalente de l'IPA préparée uniquement par le venin de l'*Androctonus australis* contre les venins des autres espèces mortelles en Algérie.

Nos résultats par la technique d'Ouchterlony confirment que l'Ipascorp® possède les trois qualités de l'immunothérapie passive: (i) Excellente Potencegrâce aux arcs de précipitation montrant un bon pouvoir neutralisant, (ii) pouvoir paraspécifique par la précipitation des protéines des venins des autres espèces, (iii) Bonne valence immunologique car nous avons pu mettre en évidence les quatre systèmes anticorps-antigènes (Figure 4).

Les 4 arcs antigéniques que nous avons trouvés avec le scorpion algérien *Androctonus australis*, montrent la présence de 4 types d'anticorps (Ac) dans le l'IT Ipascorp® (Figure 4). L'étude de la valence de l'antivenin par El Ayeb et Delori a décrit la présence de 4 épitopes d'une même toxine de ce scorpion nécessitant 4 types d'Acs pour une bonne neutralisation immunopharmacologique [13].

Malheureusement notre technique révèle aussi une mauvaise pepsinisation de l'IT car une thérapie bien pepsinisée ne donne aucun arc par la technique d'Ouchterlony. Ceci pourrait être à l'origine des réactions allergiques de type 3 et perturber la pharmacocinétique de l'Ipascorp® par la diminution de la vitesse de diffusion et la capacité de distribution tissulaire [14]. Toute de même, l'évaluation de la paraspécificité par les tests de précipitation

(Ouchterlony, immunoélectrophorèse) ou même ELISA) doit être complétée par des tests de neutralisation pour pouvoir prédire l'efficacité de l'antivenin, et fournir une réponse qualitative en identifiant les antigènes du venin reconnus par les anticorps contenus dans l'antivenin. En effet, le venin contient aussi des protéines non létales –voire non toxiques– et l'animal immunisé développe des anticorps indistinctement contre toutes les protéines toxiques ou non.

2. Analyse organisationnelle de santé publique concernant l'administration de l'Immunothérapie antiscorpionique

Cette étape visait l'évaluation de l'efficacité de l'approche organisationnelle dans la prise en charge des PS.

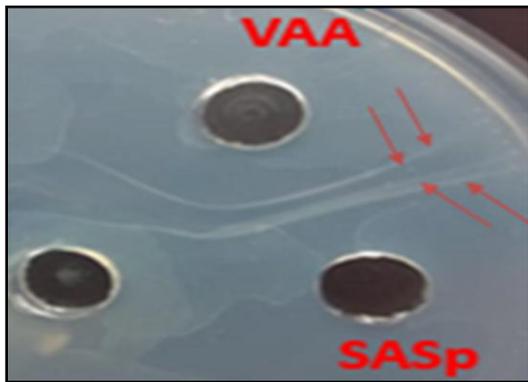


Figure 4: Les quatre systèmes Anticorps-antigènes de l'immunothérapie Ipascorp® avec le venin de l'Androctonus australis.

Les flèches rouges indiquent les systèmes anticorps-antigène. VAA : venin de l'Androctonus australis, SASp : Ipascorp®.

Durant notre mission à l'Hôpital principal de Ouargla, nous avons constaté le manque d'approche organisationnelle permettant aux établissements de santé de première ligne (dépourvus de services de soins intensifs) de maximiser les chances de guérisons de leurs patients évacués aux Hôpitaux de deuxième ligne dotés de services de soins intensifs et de réanimation. Les PS évacués des structures sanitaires distantes de plus d'une heure de route impose le screening des vrais cas d'envenimation par de simple test de la glycémie qui permet d'identifier plus de 50% des cas et si possible le taux de lymphocytes par la numération formule sanguine (voir la section « Etape 3 »). Ensuite, l'acharnement thérapeutique par de multiples injections de l'IT antiscorpionique au niveau des établissements de première ligne et/ou durant l'évacuation. Un

conditionnement fiable du PS se résume à l'injection de l'hémisuccinate d'hydrocortisone (HHC) pour un double objectif thérapeutique : l'immunosuppression de l'éventuel syndrome de la réponse inflammatoire systémique (SIRS) et l'immunosuppression des réponses immuno-allergiques contre les protéines de cheval, ceci est suivi de l'injection *i.m.* et/ou sous-cutanée de l'IT antiscorpionique à pouvoir neutralisant affiché d'au moins 200 DL₅₀ dans ce cas de la non disponibilité de la formulation *i.v.* [15].

3. Analyse documentaire de l'Immunothérapie antiscorpionique

a. Utilisation de l'IT antiscorpionique.

Le pouvoir neutralisant d'une immunothérapie donnée peut varier selon les lots de fabrication et le producteur ainsi que les espèces de scorpions utilisées dans sa fabrication. L'Institut Pasteur d'Algérie (IPA) fabrique l'IT antiscorpionique Ipascorp® sous un conditionnement de 5 ml par ampoule à injecter en *i.m.*, contenant des fragments d'immunoglobulines F(ab)₂ avec un pouvoir neutralisant affiché de 15DL₅₀ du venin d'*Androctonus australis* dans chaque millilitre. Le pouvoir neutralisant nécessaire dans la prise en charge d'un envenime sévère est de 150 DL₅₀ par voie *i.v.* [16, 17].

Les 4 règles de base de toute IT passive (anciennement appelée sérothérapie) publiées dans la première thèse de Doctorat en médecine sur l'évaluation de l'IT réalisée à Touggourt en 1940 sont : (i) Rapidité d'injection du sérum antiscorpionique, (ii) Fortes doses sans limite supérieure (iii) Répétition d'injection selon l'évolution clinique et non pas selon un intervalle déterminé théoriquement [18]. De ce fait, la précocité de l'administration de l'antivenin est une nécessité évidente, en raison de la pharmacocinétique du venin de scorpion et de sa rapide distribution dans l'organisme. Il n'est cependant pas nécessaire d'administrer des doses élevées d'antivenin puisque la quantité de venin injecté par le scorpion est faible. Le rôle de l'antivenin est de précipiter le venin présent dans le compartiment vasculaire, puis le venin qui y retourne à partir des autres compartiments de l'organisme au fur et à mesure qu'il est éliminé du compartiment vasculaire grâce à l'action de l'antivenin. Ce phénomène de « vase communicant », répondant également à une loi d'action de masse, fonde aujourd'hui le principe de

l'IT. La cinétique des antiscorpioniques a été établie par les travaux de Pépin-Covatta et al. (1996), Sevcik et al. (2007, 2015), Krifi et al. (2005) et Vázquez et al. (2005, 2010) [11, 19-23].

En Algérie, Dr. Lucien Balozet conscient que la concentration plasmatique maximale n'est atteinte qu'au bout de deux jours quand on utilise la voie *i.m* contre une heure seulement par voie *i.v* [15,24,25], préconisait l'injection de grandes quantités, de l'ordre de 60 à 80 mL en *i.m* [26]. Malgré que l'efficacité de la voie *i.m*. dans la prise en charge des ES est souvent mise en question, la non disponibilité d'IT antiscorpionique injectable par voie *i.v* en Algérie ne doit pas être considérée une impasse incontournable.

La règle générale serait : « (i) L'obligation d'identifier l'espèce ou au moins le genre du scorpion, (ii) Identifier les cas d'envenimation sévères par l'association des deux biomarqueurs l'hyperglycémie et l'hyperlymphocytose, (iii) L'injection intraveineuse de 200 mg d'HHC (iv) Aux stades graves, après l'injection des deux premières ampoules qui permettent de vérifier l'absence de réactions allergiques immédiates (20min), l'IT antiscorpionique doit être administrée à fortes doses sans limitation d'intervalles de temps» (Figures 3 & 5).

b. Pouvoir neutralisant de l'IT antiscorpionique

La seule IT antiscorpionique passive disponible dans les établissements de santé en Algérie durant notre travail était l'Ipascorp®. Le grand étendu des populations sahariennes affecte leur prise en charge médicale. La communication écrite de l'information technique et médicale est d'importance capitale surtout dans certaines zones éloignées ou la prise en

charge des PS peut se faire uniquement par le corps paramédical. L'unité préférée dans l'expression et la communication du pouvoir neutralisant est unité conventionnelle de « Dose Efficace Médiane DE₅₀ » telle que définie par Litchfield et Wilcoxon basée sur la détermination du volume de sérum antiscorpionique qui permet d'obtenir 50% de survie chez les souris blanches de 20g [27], sinon, en nombre de DL₅₀ neutralisées par un 1ml comme le faisait Dr. Koubi dans la notice de l'IT de l'IPA dans des années 80s. Notons que la pré-incubation de l'immunothérapie avec le venin de scorpion pour calculer son pouvoir neutralisant génère une surestimation de la DE₅₀ par 100%. A titre d'exemple, une DE₅₀ affichée de 75DL₅₀ possède un

pouvoir neutralisant effectif de 37,5 DL₅₀ [12]. Par ailleurs, la limitation d'utiliser la voie *i.m*. devant tous les scénarios cliniques, même chez les patients présentant des arrêts cardiaques ou des troubles de rythme graves, reste problématique. Les études expérimentales et cliniques des différentes voies d'administration de l'IT ont révélé deux limitations de la voie *i.m*. et la voie sous-cutanée (*s.c.*) comparativement à la voie *i.v.* : (i) la perte de substance active à 75 en *s.c.* et 50% en *i.m.* et d'autre part (ii) le retard de sa biodisponibilité [11]. En somme, la méthode de calcul de la DE₅₀ ainsi que la biodisponibilité médicamenteuse de la voie *i.m.* doivent être expliquées aux thérapeutes pour qu'ils puissent calculer la dose effective qui serait de l'ordre de 25% de du pouvoir neutralisant affiché.

En plus, la notice mentionne que cette IT est active contre d'autre venins mais ne spécifie pas sa potence et sa paraspécificité contre les venins des autres espèces mortelles en Algérie comme le *Buthus tunetanus*, *Leirus quinquestratus* et *Buthacus arenicola* (Figure 3). Les doses mortelles de venins des trois espèces d'intérêt médical en Algérie sont connues depuis 1935 [28].

Nos résultats durant ce travail nous permettent de proposer la conduite suivant le modèle d'Etienne Sergent de l'année 1947 [29,30]. (Voir les détails dans la section « Phase 3 ») :

1. Si le patient présente des signes d'envenimation systémique provoqués par le système parasympathique (hypersudation et/ou vomissements et/ou Hyper-salivation et/ou priapisme) on procède ainsi :

- Injecter de l' HCC en *i.v.* suivi de l'injection intramusculaire de deux ampoules de l'Immunothérapie Ipascorp®, de préférence en une seule injection afin d'assurer une couverture thérapeutique d'un pouvoir neutralisant effective de 37,5 DL₅₀ (voir le calcul de la dose neutralisante dans la figure 3 et sa légende).

Lancer le bilan biologique de la glycémie et le taux de lymphocytes par Numération Formule Sanguine (NFS) et assurer la prise de tension chaque 10 minutes par scope ou tensiomètre manuel avec l'auscultation pulmonaire à la recherche de début d'un OAP (râles crépitants).

2. Si le bilan montre une hyperglycémie et/ou une augmentation de lymphocytes $\geq 4 \times 10^9/L$ (ou $4 \times 10^3/\mu L$), injecter immédiatement deux autres ampoules Ipascorp® (de préférence dans la même seringue). Ainsi, l'intervention thérapeutique assurera une couverture thérapeutique d'un pouvoir neutralisant effectif de $75 DL_{50}$ (voir le calcul de la dose neutralisante dans la figure 3 et sa légende).

3. Si le patient commence à développer une hypotension, préparer la seringue électrique avec la Dobutamine, appeler le médecin réanimateur et injecter deux autres ampoules d'Ipascorp® (de préférence dans la même seringue) pour atteindre l'objectif thérapeutique d'un pouvoir neutralisant effectif de $112,5 DL_{50}$ (voir le calcul de la dose neutralisante dans la figure 3 et sa légende).

4. Si le patient commence à développer un OAP avec pression artérielle conservée ou élevée, préparer les diurétiques par *i.v.*, appeler le médecin réanimateur et injecter deux autres ampoules de l'Ipascorp® (de préférence dans la même seringue) pour atteindre l'objectif thérapeutique d'un pouvoir neutralisant effectif de $112,5 DL_{50}$ (voir le calcul de la dose neutralisante dans la figure 6 et sa légende).

5. Devant les scénarios cliniques catastrophiques chez l'enfant de type arrêt cardiaque ou troubles du rythme grave, ou défaillance hémodynamique grave après 6 heures de l'administration de la Dobutamine à des doses au-delà de $10 \mu g/Kg/min$ les médecins traitants doivent envisager la voie expérimentale parentérale de l'IT antiscorpionique sur un consentement éclairé signé par les parents/tuteurs de l'enfant envenimé tout en considérant que le pouvoir neutralisant effective de chaque ampoule de l'Ipascorp® par cette voie serait $37,5 DL_{50}$.

Pour le stade 2, après avoir stabilisé le patient au niveau des UMC, assurer un monitoring biologique par glycémie et taux de lymphocytes chaque 8 heures. Il ne peut pas être libéré qu'après la normalisation de ces deux biomarqueurs.

Pour le stade 3, après son transfert au niveau du service de réanimation, en plus de l'évaluation régulière par échocœur, assurer un monitoring biologique par glycémie et taux de lymphocytes chaque 8 heures afin d'anticiper le phénomène de « vase communicant » qui nécessite le recours à

deux injections supplémentaires de Ipascorp®, de préférence en une seule injection.

Les PS présentant des tableaux typiques de stade 2 ou au niveau des hôpitaux de première ligne doivent recevoir un minimum de 4 ampoules d'Ipascorp® en *i.m.* avant leurs évacuations vers les hôpitaux de deuxième ligne».

Pour des raisons historiques nous citons ci-après la Conduite à suivre (2ème partie) de l'Instruction pour l'emploi du sérum antiscorpionique, Jointe à chaque ampoule de sérum en 1947 [30]:

1. Si les symptômes sont graves d'emblée, injecter, le plus tôt possible après la pique, au minimum 20 centimètres cubes (2 ampoules) de sérum, qu'il s'agisse d'un enfant ou d'un adulte.

Surveiller le malade pendant plusieurs heures. Si les symptômes ne s'amendent pas en moins d'une heure, répéter l'injection aux mêmes doses, et au besoin à plusieurs reprises. Même si l'état du sujet est redevenu normal après la première injection de sérum, surveiller le malade pendant plusieurs heures et se tenir prêt à faire une nouvelle injection de sérum en cas de réapparition des symptômes graves, survenant parfois plusieurs heures après une amélioration trompeuse.

2. Si les symptômes ne sont pas graves d'emblée, tenir en surveillance attentive pendant plusieurs heures la personne piquée, et si les symptômes d'envenimement s'accroissent, agir comme ci-dessus.

3. Même après un long délai après la pique de scorpion (de 9 à 24 heures), le sérum peut agir dans certains cas.

Etape 2 : Revue des expériences des pays ayant réduit fortement la mortalité par scorpionisme

1. L'expérience coloniale en Algérie

Elle constitue la première expérience mondiale réussie contre le scorpionisme et qui était le socle des stratégies des pays ayant réduit fortement la mortalité par scorpionisme, à leur tête l'Arabie Saoudite et le Mexique. L'expérience algérienne coloniale menée par les médecins des Services de Santé Militaire et coordonnée par l'IPA sur les 12 années, du 1936 au 1948 (l'année de la mort du *Dr. Etienne Sergeant*). Sur 3089 observations de PS traitées par l'IT, dont 655 cas mettant la vie en danger et 148 de gravité extrêmes : 592 ont guéris, soit 90,3% de réussite et le taux de réactions allergiques de type 3 (maladie

sérique) était à 2,7%. Le tableau 2 ci-dessous montre les deux premiers essais cliniques du Dr. *Dr. Etienne Sergent* de cette thérapie en Algérie. La recommandation annoncée par le Dr. *Dr. Etienne Sergent* de cette expérience princeps était « les cas de morts étaient dus au non-respect de l'instruction d'emploi de sérum antiscorpionique jointe à chaque ampoule, à savoir injection tardive et/ou doses insuffisantes » [29,31-42].

2. L'expérience saoudienne : de 5% à zéro décès en 1994

Cette expérience a été menée par le pharmacien M. Smail qui avait décidé de créer au début des années 90s un comité national de 11 spécialistes et dont la principale conclusion tirée était « si nous continuons à suivre les recommandations de la notice du fabricant nous n'obtiendrons rien dans le terrain » [43]. L'efficacité de l'IT rapportée par les saoudiens est due aux fortes doses d'antivenin utilisées en plus du changement de la voie d'administration (**Tableau 3**) [43]. Il est important de mentionner que M. Smail, après l'examen des notices des sérums antiscorpioniques (SAS), déclara en 1993 qu'à l'exception de l'Institut Lister (qui a arrêté la production de cette IT antiscorpionique), les informations disponibles dans les notices n'apportent que peu pour le thérapeute car la majorité des cas ne mentionnent pas les DL_{50} des venins de scorpions toxiques sensés être neutralisés, sa signification dans le scorpionisme humain et la quantité d'antivenin nécessaire à injecter [24].

3. L'expérience mexicaine : de 300 à zéro décès par an

Lourival D. Possani et ses collaborateurs ont décidé de donner avant l'année 1994 l'IT passive par voie *i.v.* à 20 293 sur 38 068 patients et aucun patient n'est décédé. Une ampoule de $F(ab)'_2$ neutraliserait 150 DL_{50} des venins scorpioniques mexicains. Cet antivenin est préparé avec du venin de trois espèces différentes de scorpion pour se protéger contre tous les scorpions dangereux du Mexique. Ce miracle mexicain a été réalisé en jouant simultanément sur 4 paramètres de l'IT antiscorpionique : la voie *i.v.*, IT à base de fragments $F(ab)_2$, augmenter la potence de l'ampoule afin de neutraliser 150 DL_{50} et sa polyvalence contre trois espèces différentes (**Tableau 3**) [17].

Toute de même, nous tenons à signaler que ces deux derniers pays ont commencé à enregistrer des décès dans ces deux dernières décennies mais qui restent nettement faibles comparés à la situation algérienne [5, 44].

Etape 3 : Conception et évaluation des solutions scientifiques appliquées à Ouargla

Sur 600 piqués scorpioniques recrutés durant les quatre mois de l'été 2019 (17-06-2020 au 23-10-2019) au niveau de l'EPH Ouargla, seulement 21 ont développé des signes d'ES (une fréquence de 3,5%) dont 9 patients avec complications sévères du système parasympathique (stade 3), soit un pourcentage de 1,5 % qui nécessitait des soins intensifs avec hospitalisation au niveau du service réanimation. Malheureusement 3 de ces 9 patients sont décédés donnant un taux de mortalité de 33,33%. Ce taux reste anormalement élevé comparativement aux résultats obtenus par Etienne Sergent entre 1936 et 1948 en Algérie [29,31-42]. Ceci nous a poussé à réfléchir comment améliorer notre protocole d'intervention chez les ES (**Figure 5**).

Le taux de survie des patients admis en stade 2 était de 100% ce qui est réconfortant pour les thérapeutes car la prise en charge est essentiellement assurée par les médecins sahariens des services UMC.

L'atteinte cardiaque était la principale atteinte chez les envenimés de stade 3 à 77,77 % et cause le décès chez 2/3 des cas critiques (**Tableau 4**). La moyenne de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) chez les patients avec atteinte cardiaque était de $38,2 \pm 2,16$. L'écho-cœur de ces patients révélait des hypo-kinésies régionales de 3 segments ou plus indiquant ainsi que la myocardite ne serait pas l'unique explication de l'atteinte cardiaque dans l'ES mais d'autres étiologies comme l'ischémie d'origine inflammatoire et l'effet des catécholamines sont à envisager dans la recherche pharmacologique et fondamentale. La majorité de nos patients ont gardé des séquelles de FE altérée car ils n'ont pas normalisé leurs FE à J4 et J5 et ont nécessité un suivi et une thérapeutique de l'insuffisance cardiaque. La cardiologie de l'ES chez nos patients fera l'objet d'une publication séparée.

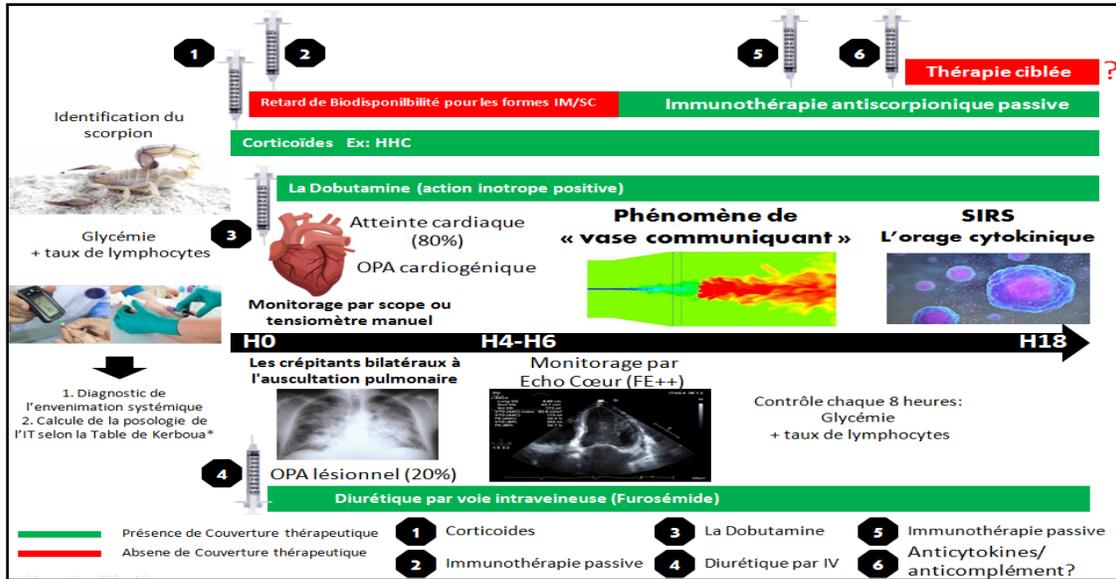


Figure 5 : Principales étapes des interventions thérapeutiques guidées par les biomarqueurs mises au point par notre équipe dans la médecine personnalisée des cas sévères d'envenimation scorpionique.

La figure montre les couvertures thérapeutiques des différentes molécules durant les premières 18 heures critiques dans la prise en charge des envenimés scorpioniques graves en précisant les phénomènes physiopathologiques à l'origine des cibles pharmacologiques. L'absence de la forme galénique en injection intraveineuse de l'immunothérapie passive (IT) provoque un retard de biodisponibilité médicamenteuse de quelques heures augmentant ainsi le délai d'action de l'IT, nous visons dans notre protocole à combler cette absence de couverture thérapeutique par l'injection intraveineuse de la corticothérapie et, selon les cas par certaines drogues à action inotrope positive ou des diurétiques. De même, l'injection intramusculaire de l'IT avec un objectif thérapeutique d'une neutralisation effective de 50 à 150 DL₅₀ pour les patients présentant la symptomatologie du syndrome d'envenimation scorpionique systémique et dont la glycémie et le taux des lymphocytes sont élevés. Le phénomène de « vase communicant » est considéré dans notre protocole en appliquant la loi d'action de masse par l'injection de doses supplémentaires de l'IT une fois le détachement des toxines des tissus et leur recirculation sanguine sont détectés par une élévation de la glycémie et des taux de lymphocytes. Cependant ce même phénomène pourrait être à l'origine du SIRS en cas d'absence de quantité optimale d'anticorps neutralisants dans la circulation du patient. A ce stade, la thérapie expérimentale à base d'anti-IL1/anti-TNFα/anti-IL6 ou thérapie ciblant le système du complément est fortement souhaitable pour sauver le patient devant l'impasse thérapeutique. L'atteinte neurologique n'est rapportée dans cette figure car elle est très rare chez nos patients. H : heure, OAP : œdème pulmonaire aigue, SIRS : Syndrome de la réponse inflammatoire systémique, IM : intramusculaire, SC : sous-cutanée, IT : Immunothérapie, FE : Fraction d'éjection ventriculaire gauche, HHC : l'hémisuccinate d'hydrocortisone. * : voir la figure 3.

Tableau 2 : La situation algérienne avant et après la mise au point de l'IT scorpionique à Bou Saada et à Biskra [31]

Année (s)	Région	Cas sérieux	Morts	Observation
1929-1935	El-Kantara		12	L'immunothérapie antiscorpionique non encore disponible
1936-1937	El-Kantara	51	0	Sauvés grâce à l'immunothérapie antiscorpionique
1932; 1933, 1934	Bou Saada		22	L'immunothérapie antiscorpionique non encore disponible
1936, 1937	Bou Saada	32	01	Sauvés grâce à l'immunothérapie antiscorpionique

L'atteinte pulmonaire non cardiogénique de type OAP lésionnel n'était qu'à 22,2% et ne représentait que 1/3 des causes de décès. L'atteinte neurologique de type convulsion a été signalé chez 33,33% qui est souvent associée à l'hyperthermie alors que le nystagmus n'a été retrouvé que chez 1/9.

Face à la gestion de flux massif des PS (plus d'une dizaine par jour) qui pourrait affaiblir les capacités d'intervention de l'équipe médicale et paramédicale des UMC surtout qu'ils s'occupent des toutes les UMC et non pas des PS seulement, le screening des patients à l'arrivée aux UMC avec le diagnostic fiable de l'ES systémique sont déterminantes pour réussir la prise en charge. A cet effet, nous avons

introduit deux étapes (i) l'identification de scorpion grâce à la « Table de Kerboua » qui permet non seulement d'écartier les cas piqués par des scorpions non mortels mais aussi de déterminer la posologie de l'IT Ipascorp® guidée par l'espèce de scorpion (**Figure 3**); (ii) la mise au point de biomarqueurs facilitant le diagnostic de l'ES. En effet, l'application de la courbe ROC a permis d'identifier l'hyperlymphocytose comme indicateur de l'ES systémique. La valeur de $5,5 \cdot 10^9/L$ permet d'identifier les patients nécessitant une prise en charge intensive avec une spécificité de 94,6% et une sensibilité de 75% ($p=0,006$) (**Figure 6**).

Tableau 3 : Résultats des expériences des pays ayant réduit la mortalité par scorpionisme à zéro

Pays	Auteur (s)	Pouvoir neutralisant du sérum (SAS)	patients ayant reçu le SAS (n)	Décès (n)	Conclusions
Mexique	Manuel Dehesa-Davila et Lourival D Possani 1994 [17]	Une ampoule lyophilisée Alacramyn® produit par macérât de glande des 4 espèces de Centruroides F(ab)2 neutralisant 150 DL50	20293	Aucun (00) (alors qu'il était 400-1000/an)	Cette réussite est attribuée à la haute potence du SAS (titres élevés) et sa polyvalence
Arabie Saoudite	Ismail M 1994 [43]	Aumoins 5x1mL des ampoules commercialisées diluées dans 20-50mL de sérum salé injecté doucement en I.V. et répété si nécessaire jusqu'aux 20x1mL	18000 sur 9 mois dans 18 régions sanitaires	Aucun (00)	Résultats impressionnant: de 5% de décès à 00% sauf une fillette de 12 mois chez laquelle on n'a pas suivi le protocole. Cette réussite est expliquée « N'a pas suivi la notice du fabricant »

Tableau 4 : Profile clinico-épidémiologique des patients atteints d'envenimation systémique :

Caractéristiques clinico-épidémiologique	Année 2019 (17-06 au 23-10)	Année 2020 (14-04 au 14-07) *
Stade 2**		
Sexe ratio (M:F)	10 :3	5 :2
Enfant (%)	15,38 (2/13)	42,85 (3/7)
Hypersudation (%)	100 (11/11)	80 (4/5)
Vomissements (%)	54,5 (6/11)	60 (3/5)
Hyperthermie(%)	36,4 (4/11)	20 (1/5)
Hypersalivation(%)	9,1 (1/11)	20 (1/5)
Survie (%)	100	100
Stade 3		
Sexe ratio (M:F)	5 :4	4 :1
Enfant (%)	66,66 (6/9)	40 (2/5)
Atteinte cardiaque (%)	77,77 (7/9)	80 (4/5)
OAP lésionnel (%)	22,2 (2/9)	20 (1/5)
Atteinte neurologique associée (%)	33,3 (3/9)	0
Survie (%)	66,66 (6/9)	80 (4/5)

* l'année de l'introduction de l'IT guidée par les biomarqueurs.** : Données manquantes par absence de dossiers: 2 patients en 2019 et 2 patients en 2020.OAP : œdème aigue pulmonaire ;

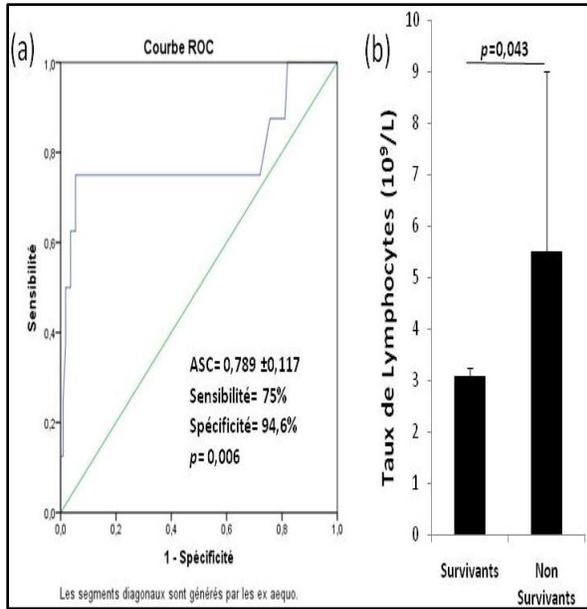


Figure 6 : Valeur clinique des taux de lymphocytes dans le syndrome d'envenimation systémique.

La courbe ROC a été appliquée sur 13 envenimés systémiques et 18 piqués scorpioniques en stade 1. (a) Le taux des lymphocytes $\geq 5,55 \cdot 10^9/L$ sur un prélèvement initial pris le moment de l'arrivée du patient permet de distinguer le stade 3 avec une Sensibilité de 75% et une Spécificité de 94,6% avec un $p=0,006$. (b) Les non survivants de l'envenimation scorpionique ont des taux élevés de lymphocytes à l'admission comparés aux survivants. ASC : Aire Sous la Courbe.

Nous continuons à améliorer la précision de ce résultats avec le recrutement continu des envenimés durant l'été 2020 à cause des facteurs de confusion comme l'âge du patient, la durée entre la piqure et le prélèvement sanguin ainsi que les antécédents pathologiques de la victime.

Par ailleurs afin de maximiser la fiabilité et la précision du diagnostic biologique de l'ES sévère, nous avons associé l'hyperglycémie, l'indicateur biologique de l'activation du système nerveux autonome, avec l'hyperlymphocytose. Notons que l'hyperglycémie a été retenue comme marqueur de l'ES scorpionique par le Dr Etienne Sergent depuis 1940 [45]. Nous n'avons pas pu l'objectiver chez PS de stade 0/1 alors qu'elle était détectée chez 60% des ES en stade 2 et 73% des patients en stade 3, insinuant que nous pouvons identifier plus de 50% des cas d'ES systémique rien que par un simple test de la glycémie.

Sur la base de ces données une nouvelle conduite a été adoptée pour les cas d'ES systémique au niveau des UMC et du service de réanimation (Figure 5) (voir section Pouvoir neutralisant de l'IT antiscorpionique)

L'introduction de l'intervention thérapeutique guidée par ces biomarqueurs a permis d'augmenter le taux de survie chez les ES critiques (stade 3) à 80% (Tableau 4). Le seul cas de décès durant la période d'étude de 2020 n'est survenu qu'après 4 jours d'une stabilisation parfaite du patient et le décès était provoqué probablement par une défaillance cardiaque provoquée par le phénomène de « vase communicant » après la neutralisation toxinique du compartiment vasculaire et la clearance sanguine des fragments $F(ab)'_2$ (Figure 5). De même la conduite proposée à l'issue de ce travail a pu reconforter l'équipe médicale, paramédicale ainsi que les patients et la population civile de manière spectaculaire surtout avec l'introduction des deux outils de screening, à savoir la l'identification des scorpions et les deux biomarqueurs qui ont nettement améliorer la prise en charge des PS et la communication avec les patients et leurs parents sur la présence ou l'absence de passage de venin dans le compartiment circulatoire et l'absence de gravité pour certains scorpions comme l'*Orthochirus innesi* et le *Scorpio punicus*.

Par ailleurs, aucun cas d'allergie immédiate à l'IT anticorpionique (IpscCorp®) n'a été signalé chez les 600 piqués traités et seulement 0,5% (3/600) sont revenus au bout de 24 à 48 heures aux UMC pour des réactions de type rash cutané au niveau de l'avant-bras et un cas au niveau du pied (hypersensibilité retardée à l'antivenin) et qui n'ont nécessité aucun traitement par corticothérapie. Nous signalons un cas d'allergie au venin scorpionique de type rush cutané au niveau de l'avant-bras rapidement réversible sous HCC chez une patiente adulte piquée par le scorpion non mortel *Orthochirus innesi* qui est endémique dans les oasis et les zones agricoles.

Conclusion & Perspectives

L'immunothérapie est le seul traitement étiologique de l'envenimation scorpionique mais son efficacité dépend de la précocité d'injection, la dose et la voie d'administration et la posologie basée sur la répétition d'injection sans limitation de doses ou de temps entre deux injections avec un objectif thérapeutique de neutralisation effective de $75DL_{50}$ (équivalent de 150 à 200 DL_{50} affichée). Chaque pays à risque est dans l'obligation d'établir les DL_{50} des venins de ses scorpions mortels et le pouvoir paraspécifique ainsi que les doses effectives médianes (DE_{50}) de toute immunothérapie utilisée dans le protocole thérapeutique contre les différents

venins de sa faune scorpionique. La persistance de mortalité enregistrée par la stratégie algérienne de lutte contre le scorpionisme serait due essentiellement à l'adoption des approches thérapeutiques non soutenues par des études cliniques contrôlées et de théories scientifiques actualisées.

L'introduction de l'approche organisationnelle de la hiérarchisation des soins médicaux au profit des PS depuis les établissements de santé de première à ceux de deuxième ligne est devenue une nécessité avec un screening des vrais envenimés par le dosage de la glycémie et le taux des lymphocytes afin de réajuster les doses de l'immunothérapie à injecter. De même, l'introduction de la prise en charge orientée par l'espèce de scorpion avec formation du personnel paramédical des services UMC sur l'identification des espèces facilitant ainsi une prise en charge rationnelle et pharmaco-économique. Des travaux scientifiques contrôlés, expérimentaux et cliniques, sont requis pour confirmer la valeur de l'immunothérapie antiscorpionique et réajuster nos protocoles thérapeutiques sur la base des données clinico-biologiques réelles de nos patients en Algérie

Conflits d'intérêt

Tous les auteurs déclarent qu'ils ne reçoivent aucune rémunération ou privilège sur les médicaments ou les organismes cités dans ce papier.

Contribution des auteurs : K.E. K. a mené l'étude et a rédigé l'article ainsi que le calcul de la paraspécificité de l'immunothérapie, les doses létales médianes (DL_{50}) et les doses effectives médianes (DE_{50}); S.D. a fourni l'immunothérapie antiscorpionique brute et pepsinisée; I.S., M.A.H. et E.D. assuraient la prise en charge des envenimés scorpioniques sévères en soins intensifs et fournissaient les données démographiques et clinico-biologiques nécessaires à cette étude; S.E.S. a identifié les individus de scorpions et a fourni l'appareil d'extraction de venin et le matériel de ramassage des scorpions; T.B. a assuré les contraintes des patients piqués scorpioniques; L.A. a organisé la prise en charge des patients au niveau des UMC; I.S., et H.G. ont fait les écho-cœurs chez les envenimés scorpioniques sévères; M.G. a assuré l'enregistrement des renseignements cliniques des patients; M.C. a assuré la conservation des échantillons biologiques durant les gardes; K.D. a supervisé le travail et il a apporté les corrections nécessaires.

Remerciements

Les auteurs de ce travail adressent leurs vifs remerciements à tous les patients et leurs parents pour la participation dans cette étude pilote en Algérie. Nos remerciements s'adressent aussi aux personnels de santé et administration de l'EPH-

Ouargla et celui de la Faculté de Médecine de Ouargla pour leurs précieuses collaborations durant la réalisation de ce travail. Nous tenons à remercier particulièrement : **Le corps paramédical : Service des UMC de l'EPH Ouargla** (Brik asma, Dehbi Thouiba, Tabbal Kaouther, Elhella Youcef, Erramli Noureddine, Korichi Ali, Benhnia Hadjer, Benadji Donia Achouak, Baba-ami said, Benkrima Bouyacer, Bouziane Chaima); **Pharmacie des UMC de l'EPH Ouargla** (Frouhat Ibrahim, Hafsi Abdekader, Benaichaoui Siman, Khanfar Khaled); **Laboratoire des UMC de l'EPH Ouargla** (Sehili safe, Guedoir Khaoula, Abidli Boubaker); **Service de Réanimation de l'EPH Ouargla** (Guenoun Djamel, Benmoussa Mostafa, Bedra Assia, Khemiss Bachir, Tadjine Abdelhak, Akchiche Azzeddine, Zahi Boubaker, Tabbeche Maroua, Badaoui Souhila, Ghueziz Kheira, Bassi Saida, Bourebha Alatra, Boumadda Abderraouf). **Le corps médical : Service des UMC de l'EPH Ouargla** (Dr. Bouafia Karima, Dr. Ait Mansour Houda, Dr. Lamsara Chadia, Dr. Frigaa Ibtissem, Dr. Bedri Houda, Dr. Senani Amra, Dr. Settou Insaf, Dr. Khalifaoui Safa, Dr. Bouchoukh Wafa, Dr. Belatrach Fatima, Dr. Berrai Imane, Dr. Menakh Afaf, Dr. Bouzelague Amira, Dr. Zouad Aicha, Dr. Zeghachou Soumia, Dr. Sedour Zineb, Dr. Zeghichi Afaf, Dr. Larit Khaoula, Dr. Zouad A, Dr. Dr. Lemsara CH, Dr. Lamri A, Benzouada ramla, Dr. Benalia Nassima, Dr. Benachour Marwa, Dr. Msadek Nourelhouda, Dr. Si Merabat Somia, Dr. Belhacine Somia, Dr. Kanfi Imane, Dr. Lahoual Ali, Boulesbaa Mohamed, Dr. Sassi Mounir, Dr. Maameri Abdelfattah, Dr. Lahlal Ali, Dr. Beddiar Rafik); **Service de Réanimation de l'EPH Ouargla** (Dr. Moussaoui Siham, Dr. Abdelmalek, Dr. Douech, Dr. Bensassi); **La Faculté de Médecine de l'Université de Ouargla** et à leurs têtes Monsieur le Doyen le Professeur Echahma Abdel Madjid, le vice-doyen Lyes Bradai, le secrétaire général Anis et le chef des moyens généraux Rabhi; **la bibliothèque de l'Institut Pasteur d'Algérie** et à leur tête madame Ait Ouamer et mademoiselle Sonia; **Laboratoire de Médecine Saharienne** de la Faculté de Médecine de l'Université de Ouargla : toutes les étudiantes et à leur tête Benchikh Asma; **Les étudiants en quatrième année** de médecine de l'année 2019-2020; **L'Annexe Pasteur-Ouargla** : l'agent d'extraction du venin Mr. Mohammed Ali.

Financement

La Direction Générale de la Recherche Scientifique et du Développement Technologique (DGRSDT)

Références

1. Sergent, E.(1934) Venin de scorpion dans le chapitre Envenimement, Notice sur l'Institut Pasteur d'Algérie. Tome I: *Recherches scientifiques, enseignement et missions, applications pratiques. 1900-1934, Edition: Imprimerie La Typo-Litho & Jules Carbonel Réunies, Alger, 119*
2. Sergent, E. et Parrot, P. (1964) Envenimements (Venin de scorpion) in Apport de de l'Institut Pasteur d'Algérie à la connaissance humaine du Sahara (1900-1960). Edition J. Fiasson
3. Brosselard, M.H. (1889) Les deux missions Flatters au pays des Touareg Azdjer et Hoggar (2e éd.) édition Jouvet et G^{le}, Paris, 32-34
4. Hellal, H., Guerinik, M., Griene, L., Laid, Y., Mesbah, S., Merad, R., Alamir, B. (2012). Données épidémiologiques sur l'envenimation scorpionique en Algérie, *Bull. Soc. Pathol. Exot.*,105, 189-19
5. Chippaux, J.P. (2012). Emerging options for the management of scorpion stings. *Drug Des Devel Ther.*,6:165-173
6. Glenn, W.G., Whittemore, W., Lieut.-Col. Kreegan, H.L. (1962). Intergeneric Relationships among Various Scorpion Venoms and Antivenins, *Science*, 434-435
7. Whittemore, W., Lieut.-Col. Kreegan, H.L., Borowitz, JI. (1961). Studies of scorpion antivenins. 1. Paraspecificity. *Bull. World Health. Organ.*25,185-8
8. Balozet, L. (1971). Scorpionism in the Old World, Chapter 56 -Venomous Animals and their Venoms, *Venomous Invertebrates*, Edition Academic Press, 971, 349-371
9. Delori, P, Van Riets~Hoten, T., Rochat, H. (1981). Scorpion Venoms And Neurotoxins: An Immunological Study, *Toxicon*, 393,107
10. Goyffon, M. (1984). Scorpionisme et sérums antiscorpioniques *Revue Arachnologique*, 5, 4,311-319
11. Vázquez, H., Olvera, F., Paniagua-Solís, J., Alagón, A, Sevcik, C. (2010). Pharmacokinetics in rabbits and anti-sphingomyelinase D neutralizing power of Fab, F(ab')(2), IgG and IgG(T) fragments from hyper immune equine plasma. *Int Immunopharmacol.*10, 4, 447-454
12. Krifi, MN., Ayeb, ME., Dellagi, K. (1996) New procedures and parameters for better evaluation of *Androctonus Australis garzonii* (Aag) and *Buthus occitanus tunetanus* (Bot) scorpion envenomations and specific serotherapy treatment. *Toxicon.* 34, 2, 257-66
13. El Ayeb, M., Bahraoui, EM., Granier, C., Delori, P., Van Rietschoten, J., Rochat, H. (1984). Immunochemistry of scorpion alpha-toxins: purification and characterization of two functionally independent IgG populations raised against toxin II of *Androctonus australis Hector*. *Mol Immunol.* 21, 3, 223-232
14. H.Laustsen,A., Gutiérrez, J.M., Knudsen, C., Johansen, K. H., Bermúdez-Méndez,E.; Jürgensen, J.A.; Ledsgaard,L ; Martos-Esteban,A.; Øhlenschläger, M.; R.Andersen, M.; Lomonte, B. ; Engmark, M. ; Pucca, M. B. (2018).Pros and cons of different therapeutic antibody formats for recombinant antivenom development, *Toxicon.* 146, 151-175
15. Saganuwan S.A. (2018). Determiration of median effective dose (ED50) of scorpion antivenom against scorpion envenomation using a newly developed formula. *Animal models and experimental medicine*, 1(3), 228–234
16. Lien de l'Instruction ministérielle : <http://www.sante.gov.dz/images/Prevention/Instruccion-n-06-du-07.05.2020-relative--la-prvention-et--la-prise-en-charge-des-cas-denvenimation-scorpionique---Campagne-2020-.pdf> (Consulté le 16-07-2020)
17. Dehesa, M., Possani, D. (1994). Scorpionism and serotherapy in Mexico, *Toxicon*, (32) 9, 1015–101
18. Chaix, E. (1940) Les envenimements par piqûres de Scorpions dans l'annexe de Touggourt; intérêt de la sérothérapie (Alger : 1-46) (Thèse Faculté de Médecine)
19. Pépin-Covatta, S., Lutsch, C., Grandgeorge, M., Lang, J., Scherrmann, JM. (1996). Immunoreactivity and pharmacokinetics of

- horse anti-scorpion venom F(ab')₂-scorpion venom interactions. *Toxicol Appl Pharmacol.*141(1):272-277
20. Sevcik, C., Salazar, V., Díaz, P., D'Suze, G. (2007). Initial volume of a drug before it reaches the volume of distribution: pharmacokinetics of F(ab')₂ antivenoms and other drugs. *Toxicon.* 50(5):653-665
 21. Krifi, MN., Savin, S., Debray, M., Bon, C., El Ayeb, M., Choumet, V. (2005). Pharmacokinetic studies of scorpion venom before and after antivenom immunotherapy. *Toxicon.*;45(2):187-198
 22. Vázquez, H., Chávez-Haro, A., García-Ubbelohde, W., Mancilla-Nava, R., Paniagua-Solís, J., Alagón, A., Sevcik, C. (2005). Pharmacokinetics of a F(ab')₂ scorpion antivenom in healthy human volunteers. *Toxicon.* 46, 797-805
 23. Sevcik, C. and D'Suze, A. (2015). New Insights on the Pharmacokinetics of Venoms and Antivenoms. In: Gopalakrishnakone P., Possani L., F. Schwartz E., Rodríguez de la Vega R. (eds) *Scorpion Venoms. Toxinology*, 4. Springer, Dordrecht
 24. Ismail, M., Abd-Elsalam, MA., Al-Ahaidib, MS. (1998). Pharmacokinetics of ¹²⁵I-labelled *Walterinnesia aegyptia* venom and its distribution of the venom and its toxin versus slow absorption and distribution of IGG, F(AB')₂ and F(AB) of the antivenin. *Toxicon.* 36, 93-114
 25. El-Asheer, OM., Hammad, E.E.M., Mohamad, IL., Saad, K., Aziz, NA. (2019). A randomized comparative study between intravenous and intramuscular scorpion antivenom regimens in children. *Toxicon.* 159, 45-49
 26. Balozet, L. (1955). Venins de scorpions et sérum antiscorpionique [Scorpion venoms and antiscorpion serums]. *Arch Inst Pasteur Alger.* 33(2):90-100
 27. Litchfield and Wilcoxon, A. (1949). simplified method of evaluating dose-effect experiments. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 96, 99-113
 28. Sergent, E. (1935). Etude du venin des scorpions d'Algérie (Doses minima mortelles pour les animaux de laboratoires). *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie.* (13) 1, 39-41
 29. Sergent, E. (1940). Sérothérapie antiscorpionique (Quatrième note) Nouvelles observations de l'année 1940, *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie.*19, 291-303
 30. Sergent, Ed. (1949). Envenimements et intoxication (Toxicité du venin des différents scorpions nord-africains), Notice sur l'Institut Pasteur d'Algérie. Tome II: Recherches scientifiques, enseignement et missions, applications pratiques. 1935-1949, Edition: Imprimerie La Typo-Litho & Jules Carbonel Réunion, Alger. 287-304
 31. Sergent, E. (1938). Venin de scorpion et sérum antiscorpionique. *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie.* (14) 3, 258-277
 32. Sergent, E. (1938). Sérum antiscorpionique (Note préliminaire). *Bull/ Acad. Med.* 119, 9, 254-257
 33. Sergent, E. (1939). Sérothérapie antiscorpionique (Deuxième note) Nouvelles observations (1937), *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie.* 17,3, 412-419
 34. Sergent, E. (1940). Sérothérapie antiscorpionique (Troisième note) Nouvelles observations (1938), *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie.* 18,2, 248-274
 35. Sergent, E. (1942). Sérothérapie antiscorpionique (Cinquième note) Observations reçues pendant l'année 1941, *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie.* 20, 117-212
 36. Sergent, E. (1943). Sérothérapie antiscorpionique (Sixième note) Observations médicales reçues pendant l'année 1942, *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie.* 21,3, 186-202
 37. Sergent, E. (1944). Sérothérapie antiscorpionique (Septième note) Observations médicales reçues pendant l'année 1943, *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie.* 22,1, 18-39
 38. Sergent, E. (1945). Sérothérapie antiscorpionique (Huitième note) Observations médicales reçues pendant l'année 1944, *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie.* 23,2, 111-114

39. Sergent, E. (1946). Sérothérapie antiscorpionique (Neuvième note) Observations médicales reçues pendant l'année 1945, Arch. Inst. Pasteur d'Algérie. 24,2, 112-115
40. Sergent, E. (1947). Sérothérapie antiscorpionique (Dixième note) Observations médicales reçues pendant l'année 1946, Arch. Inst. Pasteur d'Algérie. 25,2, 94-97
41. Sergent, E. (1948). Sérothérapie antiscorpionique (Onzième note) Observations médicales reçues pendant l'année 1947, Arch. Inst. Pasteur d'Algérie. 26,3, 256-258
42. Sergent, E. (in memoriam) (1949) -Douze années de sérothérapie antiscorpionique. Arch.
43. Inst. Pasteur., 76,1, 50-52.- Document algérien (Service information du cabinet du Gouverneur Général de l'Algérie) Série sociale, N°31 du 25 mai 1950
44. Ismail, M. (1994). The treatment of the scorpion envenoming syndrome, the saudi experience with serotherapy, Toxicon. 32, 1019-1026
45. Chippaux, J.P. and Goyffon, M. (2008). Epidemiology of scorpionism: a global appraisal. Acta. Trop.107(2):71-79
46. Sergent, E. (1940). Recherches sur la glycémie chez les cobays envenimés par le venin de scorpion. Arch. Inst. Pasteur d'Algérie, (18) 2, 239-247.