

Pharmacologie, toxicologie / Pharmacology, toxicology

## Effets de l'envenimation par *Buthus occitanus tunetanus* sur un modèle expérimental murin de gestation

Hmed Ben Nasr<sup>a,b,\*</sup>, Serria Hammami<sup>b</sup>, Georges Mion<sup>c</sup>, Zoheir Sahnoun<sup>b</sup>,  
Fakher Chouaiekh<sup>d</sup>, Tarek Rebaï<sup>e</sup>, Mondher Kassis<sup>f</sup>, Max Goyffon<sup>g</sup>, Khaled Zeghal<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Département de biologie, faculté des sciences de Bizerte, Jarzouna 7021, Bizerte, Tunisie

<sup>b</sup> Laboratoire de pharmacologie, faculté de médecine de Sfax, rue Magida-Boulila, 3029 Sfax, Tunisie

<sup>c</sup> Hôpital d'instruction des armées du Val-de-Grâce, 74, bd de Port-Royal, 75230 Paris cedex 05, France

<sup>d</sup> Service de l'exploration fonctionnelle, hôpital Habib-Bourguiba, 3000 Sfax, Tunisie

<sup>e</sup> Laboratoire d'embryologie et d'histologie, faculté de médecine de Sfax, rue Magida-Boulila, 3029 Sfax, Tunisie

<sup>f</sup> Service de médecine communautaire et d'épidémiologie, hôpital universitaire Hédi-Chaker, 3000 Sfax, Tunisie

<sup>g</sup> Laboratoire d'études et de recherches sur les arthropodes irradiés, Muséum national d'histoire naturelle, 57, rue Cuvier, 75005 Paris, France

Reçu le 29 mars 2007 ; accepté après révision le 5 septembre 2007

Disponible sur Internet le 23 octobre 2007

Présenté par Pierre Buser

### Résumé

L'envenimation par piqûre de scorpion est peu étudiée chez des victimes en état gravidique. Dans ce travail, l'effet du venin brut de *Buthus occitanus tunetanus* sur la parturition a été étudié sur un modèle expérimental murin. Quatre lots de six rattes primigestes, toutes au 22<sup>e</sup> jour de la gestation, ont été utilisés. Les lots 1 et 2 ont reçu une injection intrapéritonéale de 500 µg/kg de venin brut de *Buthus occitanus tunetanus* ou d'une solution physiologique, et ont été laissés jusqu'à la délivrance de tous les fœtus. Le temps écoulé à la délivrance du premier fœtus et celui séparant celle du premier et du dernier ont été alors mesurés. Les deux autres lots ont été anesthésiés et artificiellement ventilés et utilisés pour l'exploration électrophysiologique de la contractilité utérine après une injection intrapéritonéale de 500 µg/kg de venin brut ou d'une solution physiologique. Nos résultats ont montré une augmentation significative du temps écoulé à la délivrance du premier fœtus et celui du travail, et de l'activité contractile de l'utérus, chez les rattes envenimées comparées aux témoins. Ces signes sont communément observés en cas de dystocie dynamique. L'envenimation par piqûre de *Buthus occitanus tunetanus* pourrait alors induire une dystocie dynamique en fin de gestation. **Pour citer cet article :** H. Ben Nasr et al., *C. R. Biologies 330 (2007)*.

© 2007 Académie des sciences. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

### Abstract

**Effects of *Buthus occitanus tunetanus* envenomation on an experimental murine model of gestation.** Scorpion envenoming is less studied in pregnant victims. In this work, the effect of *Buthus occitanus tunetanus* on parturition in late pregnancy was studied in an animal model. Four groups of six primigravid female rats, each one at the 22<sup>nd</sup> day of pregnancy, were used. The first two groups had received an intra-peritoneal injection of 500 µg/kg of *Buthus occitanus tunetanus* crude venom or a physiological saline solution and left until foetal delivery. Then, the time elapsed until the first pup delivery and that separating the first and latest ones were measured. The other two groups served for the uterine electrophysiological activity exploration. Rats were anaesthetized,

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [hmednasr2006@yahoo.fr](mailto:hmednasr2006@yahoo.fr) (H. Ben Nasr).

artificially ventilated and had received an intraperitoneal injection of 500 µg/kg of *Buthus occitanus tunetanus* crude venom or a physiological saline solution. Our results showed a significant increase of the latency to foetal delivery, labour time, and uterine contractile activity in envenomed rats compared to controls. Such signs are usually seen in dynamic dystocia. It was concluded that *Buthus occitanus tunetanus* envenoming might induce a dynamic dystocia, when it occurred in late pregnancy. **To cite this article:** H. Ben Nasr et al., C. R. Biologies 330 (2007).

© 2007 Académie des sciences. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

*Mots-clés* : Envenimation scorpionique ; Gestation ; Parturition ; Contractilité utérine ; Rat

*Keywords*: Scorpion envenomation; Gestation; Parturition; Uterine contractility; Rat

## 1. Introduction

L'envenimation scorpionique est un problème de santé publique majeur dans les pays tropicaux et subtropicaux [1]. Le tableau symptomatique développé après une piqûre de scorpion est varié, et dépend de facteurs liés aussi bien à la victime qu'à l'arthropode incriminé [2–7]. Les patients envenimés par scorpion ont été classés en trois différents grades, en se basant sur les différentes manifestations cliniques qu'ils présentaient. Cette gradation varie d'un état bénin (douleurs et rougeurs locales) jusqu'à un état gravissime caractérisé par un dysfonctionnement cardiorespiratoire responsable de la mort de la victime. Cette gradation a été fortement corrélée avec la cinétique des toxines scorpioniques dans le sérum du patient [8].

La toxicité du venin de scorpion provient essentiellement des neurotoxines qu'il contient, qui agissent en stimulant ou en inhibant l'activité de certains composants des canaux ioniques membranaires des cellules excitables, telles que les cellules musculaires et nerveuses. En fait, de nombreux peptides biologiquement actifs ont été identifiés dans le venin de scorpions de différentes espèces. Les plus potentiellement toxiques sont les neurotoxines, qui agissent sur l'activité des canaux sodiques et potassiques et sont le plus souvent responsables des différentes manifestations de l'envenimation scorpionique [1]. Malgré le nombre de travaux concernant le venin de scorpion et ses effets toxiques, peu d'études ont été réalisées sur des modèles de gestation. Merei et Ibrahim [9] ont signalé une délivrance foetale pré-terme chez une femme enceinte, consécutive à une piqûre par *Leiurus quinquestriatus*. Cette observation s'avère la plus pertinente en cas d'envenimation scorpionique chez des victimes gravidiques [9]. Par ailleurs, d'autres empoisonnements par piqûre ou morsure d'animaux venimeux se sont avérés fatals, tant pour la mère que pour les fœtus [10].

Le scorpion *Buthus occitanus tunetanus* est l'un des plus fréquemment impliqués en Tunisie dans les en-

venimations scorpioniques chez l'homme [8]. Martin et Rochat [11] ont dénombré treize fractions peptidiques toxiques pour la souris du venin de ce scorpion. Différents travaux postérieurs ont caractérisé nombreuses fractions peptidiques biologiquement actives et toxiques, telles que : BotI, BotII, BotIII, BotIV, BotV, BotVI, BotXI, KBot1, KTX3, la fraction M1 et la fraction non toxique LPV1 et la *bradykinin-potentiating peptide* BPP [12–23]. Le BPP présente une large gamme d'activités biologiques sur différents organes. Au niveau du tractus génital, il induit une augmentation du nombre des follicules secondaires au niveau de l'ovaire, du nombre et de la taille des glandes endométriales utérines, ainsi qu'une stimulation de la sécrétion de l'œstradiol. Le BPP induit aussi une hypercontractilité utérine [21,22]. Il stimule aussi la production des prostaglandines au niveau du tissu rénal [23]. L'œstradiol et les prostaglandines sont connus pour leurs rôles dans le maintien de la gestation et la parturition. Dès lors, ce travail expérimental avait comme objectif l'étude de l'effet du venin de ce scorpion dans un modèle murin de gestation. Cette étude repose sur le suivi de la course de la gestation et l'activité électrophysiologique du myomètre utérin par suite d'une envenimation expérimentale par *Buthus occitanus tunetanus*.

## 2. Matériels et méthodes

### 2.1. Animaux

Des ratte (de type Wistar blanc) pubères et vierges, âgées de trois à quatre mois, ont été obtenues auprès de l'Institut Pasteur et élevées dans le laboratoire de pharmacologie d'une faculté de médecine.

Les conditions d'élevage prévoyaient un cycle nyctéméral de 14 h de lumière et de 10 h d'obscurité, à une température ambiante de 25 °C. Les animaux recevaient de la nourriture et de l'eau ad libitum.

Après leur acclimatation aux conditions de l'animalerie, les rates ont été mises en présence des rats males

afin de permettre l'accouplement et l'obtention de gestations datées. Le premier jour de la gestation correspondait à celui où les spermatozoïdes étaient détectés dans les frottis vaginaux.

## 2.2. Venin de scorpion

Le venin brut de *Buthus occitanus tunetanus* a été obtenu auprès de l'Institut Pasteur. Il a été récolté par stimulation électrique du telson de l'animal, puis extrait selon la méthode décrite par Miranda et al. [10] et conservé à  $-20^{\circ}\text{C}$ .

Le jour de l'expérimentation, il était dilué dans une solution physiologique de chlorure de sodium afin d'obtenir une concentration protéique de  $500\ \mu\text{g}/\text{ml}$ , déterminée par la méthode spectrophotométrique de Lowry. Le venin brut de *Buthus occitanus tunetanus* a été utilisé dans sa totalité, afin de simuler les cas d'accident d'envenimation.

## 2.3. Effet du venin de scorpion sur la latence de la parturition

La parturition désigne tous les mécanismes physiologiques impliqués dans le déclenchement et le déroulement du travail.

Deux groupes de six rattes, au 22<sup>e</sup> jour de la gestation (échéance estimée pour la mise bas), ont été utilisés. Les rattes du groupe 1 ( $G_1$ ) ont reçu en injection intra péritonéale une dose de  $500\ \mu\text{g}/\text{kg}$  de poids corporel de venin brut de *Buthus occitanus tunetanus*.

Les rattes contrôle du deuxième groupe ( $G_2$ ) ont reçu, dans les mêmes conditions, une solution physiologique (NaCl à 0,9%) à raison de  $1\ \text{ml}/\text{kg}$  de poids corporel.

$G_1$  et  $G_2$  ont ensuite été observés jusqu'à la délivrance de tous les nouveau-nés. Deux périodes ont été précisément mesurées :

- (1) le temps ( $T_e$ ) écoulé entre l'injection du venin ou de la solution physiologique et la délivrance du premier rat nouveau né ;
- (2) le temps ( $T_t$ ), temps du travail, écoulé entre la délivrance du premier et du dernier fœtus).

Le nombre ( $N$ ) et le poids ( $P$ ) des nouveau-nés ont été déterminés à la naissance. Le temps de travail relatif à chaque fœtus ( $T_f$ ) a été calculé selon la formule suivante :  $T_f = T_t/N$ .

## 2.4. Étude électromyographique de la contractilité utérine

Deux groupes ( $G_3$  et  $G_4$ ) de six rattes, au 22<sup>e</sup> jour de la gestation, ont été utilisés. Les rattes ont été anesthésiées au thiobarbital à raison de  $60\ \mu\text{g}/\text{kg}$ , trachéotomisées et ventilées artificiellement. En cas de nécessité, des doses supplémentaires de thiobarbital ont été administrées. La ventilation a été réalisée en utilisant un respirateur Pressure Controlled Respirator RSP 1002 (Kent Scientific Corporation), à une fréquence de 35% et une pression comprise entre 3 et  $4\ \text{cm H}_2\text{O}$ .

Sous anesthésie, une incision abdominale d'environ  $0,5\ \text{cm}$  de long a été réalisée, permettant le dégagement de la partie médiane de la corne utérine droite, où deux électrodes ont été insérées dans la couche myométriale externe, entre deux zones d'adhésion placentaire. Les deux électrodes ont été séparées l'une de l'autre d'environ  $2\ \text{mm}$ . Une troisième électrode, introduite dans la peau du membre inférieur droit de l'animal, tenait lieu de prise de terre.

Après stabilisation du modèle, les rattes du groupe  $G_3$  ont reçu une injection intrapéritonéale (côté gauche) de  $500\ \mu\text{g}/\text{kg}$  de venin brut de *Buthus occitanus tunetanus* et les rattes du groupe  $G_4$   $1\ \text{ml}/\text{kg}$  de la solution physiologique.

L'enregistrement de l'activité électromyographique du myomètre a été effectué via un appareil Praxygraph-Alvar II (Paris). Le nombre, la longueur et la hauteur maximale des salves de contractions, ainsi que la longueur des périodes de repos, ont été enregistrées et mesurées (en millimètres).

Seules les salves de contractions et les périodes de quiescence de plus de  $40\ \text{mm}$  (correspondant à une durée de  $15\ \text{s}$ ) ont été prises en compte. Une échelle arbitraire a été maintenue constante pour la mesure des hauteurs maximales des pics des salves de contraction, comme décrit dans la référence [24]. Les valeurs ont été enregistrées à intervalles de  $10\ \text{min}$ .

## 2.5. Analyse statistique

Toutes les valeurs ont été exprimées en moyenne  $\pm$  écart-type. Les comparaisons des différents paramètres étudiés ( $T_e$ ,  $T_f$ , nombre et poids des fœtus, nombre, longueurs et amplitudes maximales des salves de contractions ainsi que la longueur des périodes de repos) entre les lots envenimés ( $G_1$  et  $G_3$ ) et leurs lots témoins respectifs ( $G_2$  et  $G_4$ ) ont été réalisées par un test de Mann-Whitney. La différence était considérée comme significative pour  $p \leq 0,05$ .

Tableau 1  
Paramètres morphométriques

	Poids fœtal (g)	Nombre des fœtus
Bot	4,602 ± 0,363	8 ± 2,529
NaCl (0,9%)	4,621 ± 0,27	8,333 ± 1,505
<i>p</i>	0,7	0,6

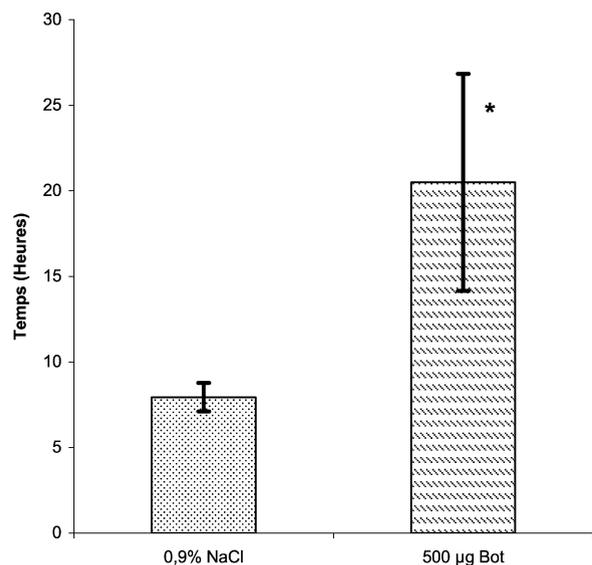


Fig. 1.  $T_c$ , temps écoulé à la délivrance fœtale. Bot : venin brut de *Buthus occitanus tunetanus* ; (\*)  $p \leq 0,05$ .

### 3. Résultats

Grattements de mâchoires, mastication, salivation, polypnée et agitation ont été observés chez les rattes du groupe  $G_1$ . Deux rattes de ce groupe ont manifesté une hémorragie vaginale, 148 et 152 minutes après l'injection du venin.

L'analyse statistique a montré une homogénéité des paramètres macro-morphométriques des nouveau-nés ( $N = 8 \pm 2,529$  et  $8,33 \pm 1,505$  et  $P = 4,602 \pm 0,363$  et  $4,621 \pm 0,27$  g, respectivement, pour  $G_1$  et  $G_2$ ), qui n'étaient pas significativement différents (respectivement  $p = 0,6$  et  $0,7$ ) entre  $G_1$  et son témoin  $G_2$  (Tableau 1).

En revanche, un allongement significatif ( $p < 0,01$ ) de la durée de la gestation et du temps de travail a été détectée chez les rattes envenimées :  $T_c = 20,5 \pm 6,4$  et  $7,9 \pm 0,8$  h entre  $G_1$  et  $G_2$  respectivement (Fig. 1) et  $T_f = 38,9 \pm 51,0$  et  $23,0 \pm 3,0$  minutes, respectivement (Fig. 2).

L'étude électromyographique (Fig. 3) a montré une augmentation significative du nombre et de l'amplitude des salves de contraction dans le groupe  $G_3$  comparés à ceux du groupe  $G_4$  de 10 à 30 min après l'injection

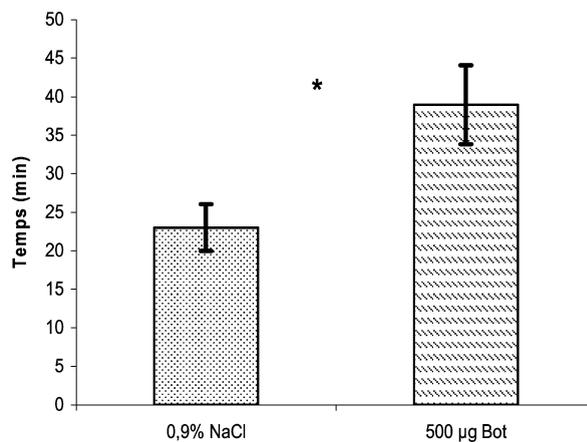


Fig. 2.  $T_f$ , temps du travail relatif à chaque fœtus. Bot : venin brut de *Buthus occitanus tunetanus* ; (\*)  $p \leq 0,05$ .

du venin. La longueur des salves de contractions a été significativement augmentée, entre 30 et 40 min après l'injection, dans le groupe  $G_3$  comparé au groupe  $G_4$  ( $186,6 \pm 77,4$  et  $61,9 \pm 70,06$  mm, respectivement ;  $p = 0,02$ ).

À l'inverse, la longueur des périodes de quiescence utérine dans le groupe  $G_4$  était significativement plus longue que celle du groupe  $G_3$ , pour tous les intervalles de temps postérieurs à l'instant de l'injection (Tableau 2).

### 4. Discussion

Peu d'études ont été publiées sur les effets du venin de scorpion pendant la gestation.

Dans ce travail sur un modèle murin, les effets de l'envenimation scorpionique sur la durée de la gestation (latence  $T_c$  de la délivrance du premier fœtus) et sur la parturition (temps  $T_f$  de travail relatif à chaque fœtus), d'une part, ainsi que sur la contractilité utérine, d'autre part, ont été étudiés.

$T_c$  et  $T_f$  ont été significativement allongés chez les rattes gestantes envenimées par rapport au groupe contrôle. Ces résultats démontrent un effet retardant du venin sur la parturition et un allongement de la gestation.

L'étude de l'activité contractile du myomètre révèle une hypercontractilité utérine chez les rattes gestantes envenimées, comparées au groupe témoin, manifestée essentiellement par la réduction des périodes de quiescence. Cet état hypercontractile induit par le venin du scorpion a été observé dans d'autres études expérimentales réalisées sur des femelles d'animaux de laboratoire non gravides [21,25–27]. En fait, en fin de gestation, le myomètre utérin est potentiellement activé suite à une

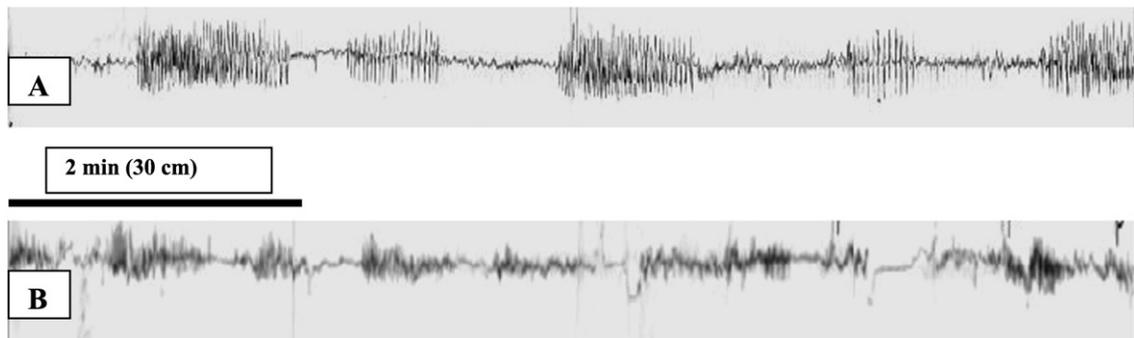


Fig. 3. Tracés électromyographiques de la contraction utérine (in vivo) chez la ratte au 22<sup>e</sup> jour de la gestation, (A) envenimées et (B) contrôle.

Tableau 2

Mesure des paramètres de l'électromyographie de la contraction utérine (test de Mann–Whitney)

Intervalle de temps (min)	Traitement	Nombre des salves de contraction	Longueur des salves de contraction (mm)	Amplitude maximale des salves de contraction (mm)	Longueurs des périodes de repos (mm)
[0–10]	Venin de Bot	5,8 ± 1,4	150 ± 4	18 ± 2	668 ± 76
	NaCl (0,9%)	3,8 ± 2,4	133 ± 98	12 ± 3	1082 ± 189
	<i>p</i>	0,1	0,15	0,016	0,004
[10–20]	Venin de Bot	5,6 ± 1,2	146 ± 47	18 ± 2	677 ± 324
	NaCl (0,9%)	2,1 ± 2,0	102 ± 76	8 ± 5	1256 ± 195
	<i>p</i>	0,019	0,2	0,006	0,004
[20–30]	Venin de Bot	6,3 ± 1,9	137 ± 84	16 ± 3	698 ± 332
	NaCl (0,9%)	1,3 ± 1,6	72 ± 120	6 ± 8	1333 ± 244
	<i>p</i>	0,005	0,053	0,036	0,01
[3–40]	Venin de Bot	5,3 ± 1,9	186 ± 77	15 ± 3	611 ± 268
	NaCl (0,9%)	2,6 ± 2,6	61 ± 70	7 ± 6	1199 ± 332
	<i>p</i>	0,07	0,024	0,054	0,024

régulation différenciée de l'expression et de l'activité des canaux ioniques de Na<sup>+</sup> et de K<sup>+</sup>, qui sont déterminants dans sa motilité [28–31]. En dépit de cette activité, l'action des toxines sur les canaux sodiques et potassiques serait plus accentuée, d'où l'augmentation considérable de la motilité utérine observée dans ce travail, ce qui confirme les résultats de Merei et Ibrahim [9]. Ces auteurs avaient suggéré l'incrimination de cet effet dans l'avortement fœtal notée chez une femme enceinte piquée par *Leiurus quinquestriatus*. Vu la faible cinétique de leur élimination [32,33], leur possible persistance dans les tissus utérins [33] prolongerait probablement leurs effets. Cette activité myométriale pourrait être la cause de l'hémorragie vaginale observée chez deux des rattes après injection du venin de *Buthus occitanus tunetanus*.

La parturition est le phénomène du déclenchement et du déroulement du travail. Elle est le résultat de plusieurs processus, dont la motricité utérine constitue le principal mécanisme. La synchronisation de ces différents processus est déterminante dans son déroulement normal. Il y a trois phases différentes durant lesquelles il y a synchronisation des contractions utérines et de

la dilatation cervicale [34]. De même, une adaptation fœtale est recrutée [35]. Dans ce travail, le venin de *Buthus occitanus tunetanus* induisait, d'une part, une hypercontractilité utérine et, d'autre part, un retard de la parturition, accompagné d'un allongement du temps du travail. Ces phénomènes sont fréquemment observés dans les cas de dystocies dynamiques, caractérisées par des contractions utérines irrégulières et une difficulté d'accouchement, qui est généralement retardé [36].

## 5. Conclusion

L'envenimation modérée par piqûre de *Buthus occitanus tunetanus* peut expérimentalement induire un état dystocique chez les femelles en fin de gestation, alors qu'elle pourrait induire un avortement fœtal prématuré quand elle est sévère, comme l'avait rapporté Merei et Ibrahim [9]. Ce phénomène, susceptible de perturber gravement la cinétique de l'accouchement, devrait être pris en considération par les obstétriciens lorsqu'une piqûre concerne une parturiente. Cependant, un recrutement d'autres études plus approfondies est suggéré comme étant nécessaire pour mettre en évidence l'im-

pact d'une telle atteinte sur les différents facteurs hormonaux régulateurs de la gestation.

## Références

- [1] M. Goyffon, Le scorpionisme, *Revue française des laboratoires* 342 (2002) 41–48.
- [2] C. Devaux, B. Jouirou, M.N. Krifi, O. Clot-Faybesse, M. El Ayeb, H. Rochat, Quantitative variability in the biodistribution and toxinokinetic studies of the three main alpha toxins from the *Androctonus australis garzonii* scorpion venom, *Toxicon* 43 (2004) 661–669.
- [3] B. El Hafny, F. Chgoury, N. Adil, N. Cohen, M. Hassar, Intraspecific variability and pharmacokinetic characteristics of *Androctonus mauretanicus mauritanicus* scorpion venom, *Toxicon* 40 (2002) 1609–1616.
- [4] E. Kalapothkis, C. Chavez-Oortegui, Venom variability among several *Tityus serrulatus* specimens, *Toxicon* 35 (1997) 1523–1529.
- [5] M.N. Krifi, N. Marrakchi, M. El Ayeb, K. Dellagi, Effect of some variables on the in vivo determination of scorpion and viper venom toxicities, *Biologicals* 26 (1998) 277–288.
- [6] E.A. Nunan, M.F.D. Moraes, V.N. Cardoso, T. Moraes-Santos, Effect of age on body distribution of tityustoxin from *Tityus serrulatus* scorpion venom in rats, *Life Sci.* 73 (2003) 319–325.
- [7] A. Padilla, T. Govezensky, L.D. Possani, C. Larrade, Experimental envenoming of mice with venom from the scorpion *Centruroides limpidus limpidus* : differences in mortality and symptoms with and without antibody therapy relating to differences in age, sex and strain of mouse, *Toxicon* 41 (2003) 959–965.
- [8] M. Krifi, H. Kharrat, K. Zeghal, M. Abdouli, F. Abroug, L. Borchani, K. Dellagi, M. El Ayeb, Development of an Elisa for the detection of scorpion venom in serum of human envenomed by *Androctonus australis garzonii* (Aag) and *Buthus occitanus tunetanus* (Bot): correlation with clinical severity of envenoming in Tunisia, *Toxicon* 36 (1998) 887–900.
- [9] Z.A. Merei, S.A. Ibrahim, Stimulation of the rat uterus by the venom from the scorpion *Leiurus quinquestriatus*, *Toxicon* 17 (1979) 251–258.
- [10] R.L. Langley, A review of venomous animal bites and stings in pregnant patients, *Wilderness Environ. Med.* 15 (2004) 207–215.
- [11] M.-F. Martin, H. Rochat, Purification of thirteen toxins active on mice from the venom of the North African scorpion *Buthus occitanus tunetanus*, *Toxicon* 22 (2) (1984) 279–291.
- [12] J. Grégoire, H. Rochat, Covalent structure of toxins I and II from the scorpion *Buthus occitanus tunetanus*, *Toxicon* 21 (1) (1983) 153–162.
- [13] K. Benkhadir, R. Kharrat, S. Cestèle, A. Mosbah, H. Rochat, M. El Ayeb, H. Karoui, Molecular cloning and functional expression of the alpha-scorpion toxin BotIII: pivotal role of the C-terminal region for its interaction with voltage-dependent sodium channels, *Peptides* 25 (2) (2004) 151–161.
- [14] L. Borchani, M. Stankiewicz, C. Kopeyan, P. Mansuelle, R. Kharrat, S. Cestèle, H. Karoui, H. Rochat, M. Pelhate, M. El Ayeb, Purification, structure and activity of three insect toxins from *Buthus occitanus tunetanus* venom, *Toxicon* 35 (3) (1997) 365–382.
- [15] T. Mejri, L. Borchani, N. Srairi-Abid, R. Benkhalifa, S. Cestèle, I. Regaya, H. Karoui, M. Pelhate, H. Rochat, M. El Ayeb, BotIT6 : a potent depressant insect toxin from *Buthus occitanus tunetanus* venom, *Toxicon* 41 (2) (2003) 163–171.
- [16] F. Sampieri, C. Habersetzer-Rochat, M.-F. Martin, C. Kopeyan, H. Rochat, Amino acid sequence of toxin XI of the scorpion *Buthus occitanus tunetanus*. Evidence of a mutation having an important effect upon neurotoxic activity, *Int. J. Pept. Protein Res.* 29 (2) (1987) 231–237.
- [17] B. Mahjoubi-Boubaker, M. Crest, Rb. Khalifa, M. El Ayeb, R. Kharrat, Kbot1, a three-disulfide-bridge toxin from *Buthus occitanus tunetanus* venom highly active on both SK and Kv channels, *Peptides* 25 (4) (2004) 637–645.
- [18] A. Meki, P. Mansuelle, F. Laraba-Djebbari, R. Oughideni, H. Rochat, M.-F. Martin-Eauclaire, KTX3, the kaliotoxin from *Buthus occitanus tunetanus* scorpion venom: one of an extensive family of peptidyl ligands of potassium channels, *Toxicon* 38 (1) (2000) 105–111.
- [19] A. Cheikh, R. Benkhalifa, D. Potreau, G. Raymond, M. El Ayeb, C. Cognard, A novel depolarizing activity of scorpion venom fraction M1 due to activation of skeletal muscle nicotinic receptors, *Toxicon* 49 (1) (2007) 117–122.
- [20] N. Soudani, J. Gharbi-Chihi, N. Srairi-Abid, Cm. Yazidi, R. Planells, A. Margotat, J. Torresani, M. El Ayeb, Isolation and molecular characterization of LVP1 lipolysis activating peptide from scorpion *Buthus occitanus tunetanus*, *Biochim. Biophys. Acta* 1747 (1) (2005) 47–56.
- [21] A.Y. Nassar, G. Abu-Sinna, S.A. Rahim, Effect of a bradykinin-potentiating fraction, from venom of the Egyptian scorpion, *Buthus occitanus*, on the ovaries and endometrium of mice, *Toxicon* 28 (5) (1990) 525–534.
- [22] A.R. Meki, A.Y. Nassar, H. Rochat, A bradykinin-potentiating peptide (peptide K12) isolated from the venom of Egyptian scorpion *Buthus occitanus*, *Peptides* 16 (8) (1995) 1359–1365.
- [23] M.A. El-Saadani, A scorpion venom peptide fraction induced prostaglandin biosynthesis in guinea pig kidneys: incorporation of <sup>14</sup>C-linoleic acid, *J. Biochem. (Tokyo)* 135 (1) (2004) 109–116.
- [24] N. Damianczuk, M.E. Towell, R.E. Garfield, Myometrial electrophysiologic activity and gap junctions in the pregnant rabbit, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 149 (1984) 485–489.
- [25] O.H. Osman, M. Ismail, M.F. El Asmar, S.A. Ibrahim, Effect on the rat uterus of the venom from the scorpion *Leiurus quinquestriatus*, *Toxicon* 10 (1972) 363–366.
- [26] M. Mendonca, D. Profeta, M. Friere, J.R. Cunhu Melo, Effect of scorpion toxin from *Tityus serrulatus* on the contraction of the isolated rat uterus, *Toxicon* 33 (1995) 355–361.
- [27] M. Ismail, O.H. Osman, K.A. Gumaa, M.A. Karrar, Some pharmacological studies with scorpion (*Pandinus exitalis*) venom, *Toxicon* 12 (1) (1974) 75–78.
- [28] B.M. Sanborn, Ion channels and control of myometrial electrical activity, *Semin. Perinatol.* 19 (1955) 31–40.
- [29] S. Wray, Uterine contraction and physiological mechanisms of modulation, *Am. J. Physiol.* 264 (1993) C1–C18.
- [30] I. Piper, E. Minshal, S.J. Downing, M. Hollingsworth, H. Sadaraei, Effects of several potassium channels openers and glibenclamide on the uterus of the rat, *Br. J. Pharmacol.* 101 (1990) 901–907.
- [31] F.M. Pinto, C.G. Cintado, A. Merida, A. Hidalgo, M.L. Candelas, Differential expression of amiloride sensitive Na<sup>+</sup> channel subunits messenger RNA in the rat uterus, *Life Sci.* 66 (22) (2000) 313–317.
- [32] M.N. Krifi, K. Miled, M. Abderrazek, M. El Ayeb, Effects of antivenom on *Buthus occitanus tunetanus* (Bot) scorpion venom pharmacokinetics: towards an optimization of antivenom immunotherapy in a rabbit model, *Toxicon* 39 (9) (2001) 1317–1326.

- [33] M. Ismail, M.E. Abdullah, A.M. Morad, A.M. Ageel, Pharmacokinetics of  $^{125}\text{I}$  labelled venom from the scorpion *Androctonus amoreuxi* (Aud. & Sav.), *Toxicon* 18 (3) (1980) 301–308.
- [34] A.H. Shennan, *Management of Labor – Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Obstetrics)*, The Medicine Publishing Company Ltd, 2004.
- [35] G.C.B. Randall, Perinatal adaptation in animals, *Anim. Reprod. Sci.* 28 (1992) 309–318.
- [36] B. Gonik, A. Wallker, M. Grimm, Mathematic modeling of forces associated with shoulder dystocia: a comparaison of endogenous and exogenous sources, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 182 (2000) 689–691.