

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

FACULTÉ DE MÉDECINE

\*\*\*\*\*

2011

THESE N°

**MORSURES DE SERPENTS : ÉTAT DES LIEUX EN LIMOUSIN**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement

le 30 Septembre 2011

par

ELSA MARTEL

née le 23/02/1984, à Limoges

Directeur de thèse : Docteur CASTAING Frédéric

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. le Professeur VIGNON.....Président  
M. le Professeur BONNETBLANC.....Juge  
M. le Professeur DREYFUSS.....Juge  
Mme le Docteur LABADIE.....Juge  
M. le Docteur DUMAS.....Membre invité  
M. le Docteur CASTAING.....Membre invité

# UNIVERSITE DE LIMOGES

## FACULTE DE MEDECINE

---

### **DOYEN DE LA FACULTE**

Monsieur le Professeur VALLEIX Denis

### **ASSESEURS**

Monsieur le Professeur LASKAR Marc

Monsieur le Professeur MOREAU Jean-Jacques

Monsieur le Professeur PREUX Pierre-Marie

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

\*C.S = Chef de Service

<b>ACHARD</b> Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
<b>ADENIS</b> Jean-Paul (C.S)	OPHTALMOLOGIE
<b>ALAIN</b> Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>ALDIGIER</b> Jean-Claude	NEPHROLOGIE
<b>ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX</b> Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
<b>ARNAUD</b> Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
<b>AUBARD</b> Yves (C.S)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>BEAULIEU</b> Pierre	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
<b>BEDANE</b> Christophe	DERMATOLOGIE-VENEROLOGIE
<b>BERTIN</b> Philippe (C.S)	RHUMATOLOGIE
<b>BESSEDE</b> Jean-Pierre (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
<b>BONNAUD</b> François	PNEUMOLOGIE
<b>BONNETBLANC</b> Jean-Marie (C.S)	DERMATOLOGIE-VENEROLOGIE
<b>BORDESSOULE</b> Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE
<b>CHARISSOUX</b> Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
<b>CLAVERE</b> Pierre (C.S)	RADIOTHERAPIE
<b>CLEMENT</b> Jean-Pierre (C.S)	PSYCHIATRIE ADULTE
<b>COGNE</b> Michel (C.S)	IMMUNOLOGIE
<b>COLOMBEAU</b> Pierre	UROLOGIE
<b>CORNU</b> Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
<b>COURATIER</b> Philippe	NEUROLOGIE
<b>DANTOINE</b> Thierry (C.S)	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
<b>DARDE</b> Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
<b>DAVIET</b> Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
<b>DE LUMLEY WOODYEAR</b> Lionel	PEDIATRIE
<b>DENIS</b> François	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>DESSPORT</b> Jean-Claude	NUTRITION
<b>DRUET-CABANAC</b> Michel	MEDECINE ET SANTE DU TRAVAIL
<b>DUMAS</b> Jean-Philippe (C.S)	UROLOGIE
<b>DUMONT</b> Daniel	MEDECINE ET SANTE DU TRAVAIL
<b>ESSIG</b> Marie	NEPHROLOGIE
<b>FEISS</b> Pierre	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE

**FEUILLARD** Jean (C.S)  
**FOURCADE** Laurent  
**GAINANT** Alain (C.S)  
**GUIGONIS** Vincent  
**JACCARD** Arnaud  
**JAUBERTEAU-MARCHAN** Marie-Odile  
**LABROUSSE** François (C.S)  
**LACROIX** Philippe  
**LASKAR** Marc (C.S)  
**LIENHARDT-ROUSSIE** Anne (C.S)  
**MABIT** Christian  
**MAGY** Laurent  
**MARQUET** Pierre  
**MATHONNET** Muriel  
**MAUBON** Antoine  
**MELLONI** Boris (C.S)  
**MERLE** Louis  
**MONTEIL** Jacques (C.S)  
**MOREAU** Jean-Jacques (C.S)  
**MOULIES** Dominique (C.S)  
**MOUNAYER** Charbel  
**NATHAN-DENIZOT** Nathalie (C.S)  
**PARAF** François  
**PLOY** Marie-Cécile (C.S)  
**PREUX** Pierre-Marie  
**ROBERT** Pierre-Yves  
**SALLE** Jean-Yves (C.S)  
**SAUTEREAU** Denis (C.S)  
**SAUVAGE** Jean-Pierre  
**STURTZ** Franck (C.S)  
**TEISSIER-CLEMENT** Marie-Pierre  
**TREVES** Richard  
**TUBIANA-MATHIEU** Nicole (C.S)  
**VALLAT** Jean-Michel (C.S)  
**VALLEIX** Denis (C.S)  
**VANDROUX** Jean-Claude  
**VERGNENEGRE** Alain (C.S)  
**VIDAL** Elisabeth (C.S)  
**VIGNON** Philippe  
**VIROT** Patrice (C.S)  
**WEINBRECK** Pierre (C.S)  
**YARDIN** Catherine (C.S)

HEMATOLOGIE  
CHIRURGIE INFANTILE  
CHIRURGIE DIGESTIVE  
PEDIATRIE  
HEMATOLOGIE  
IMMUNOLOGIE  
ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE  
MEDECINE VASCULAIRE  
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE  
PEDIATRIE  
ANATOMIE  
NEUROLOGIE  
PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE  
CHIRURGIE DIGESTIVE  
RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE  
PNEUMOLOGIE  
PHARMACOLOGIE CLINIQUE  
BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE  
NEUROCHIRURGIE  
CHIRURGIE INFANTILE  
RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE  
ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE  
ANATOMIE ETE CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE  
BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE  
EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION  
OPHTALMOLOGIE  
MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION  
GASTRO-ENTEROLOGIE, HEPATOLOGIE  
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE  
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE  
ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES  
RHUMATOLOGIE  
CANCEROLOGIE  
NEUROLOGIE  
ANATOMIE-CHIRURGIE GENERALE  
BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE  
EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION  
MEDECINE INTERNE  
REANIMATION MEDICALE  
CARDIOLOGIE  
MALADIES INFECTIEUSES  
CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS**

<b>AJZENBERG</b> Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
<b>ANTONINI</b> Marie-Thérèse (C.S)	PHYSIOLOGIE
<b>BOURTHOUMIEU</b> Sylvie	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
<b>BOUTEILLE</b> Bernard	PARASITOLOGIE-MYCOLOGIE
<b>CHABLE</b> Hélène	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>DURAND-FONTANIER</b> Sylvaine	ANATOMIE-CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>ESCLAIRE</b> Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
<b>FUNALOT</b> Benoît	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>HANTZ</b> Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>LAROCHE</b> Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
<b>LE GUYADER</b> Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
<b>MARIN</b> Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE PREVENTION
<b>MOUNIER</b> Marcelle	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE-HYGIENE HOSPITALIERE
<b>PICARD</b> Nicolas	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
<b>QUELVEN-BERTIN</b> Isabelle	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
<b>TERRO</b> Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
<b>VERGNE-SALLE</b> Pascale	THERAPEUTIQUE
<b>VINCENT</b> François	PHYSIOLOGIE

## **PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE**

<b>CAIRE</b> François	NEUROCHIRURGIE
-----------------------	----------------

## **P.R.A.G**

<b>GAUTIER</b> Sylvie	ANGLAIS
-----------------------	---------

## **PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS**

<b>BUCHON</b> Daniel	MEDECINE GENERALE
<b>BUISSON</b> Jean-Gabriel	MEDECINE GENERALE

## **MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A MI-TEMPS**

<b>DUMOITIER</b> Nathalie	MEDECINE GENERALE
<b>MENARD</b> Dominique	MEDECINE GENERALE
<b>PREVOST</b> Martine	MEDECINE GENERALE



# REMERCIEMENTS

*A Monsieur le Professeur VIGNON,  
Professeur des universités  
Réanimation médicale  
Médecin des hôpitaux*

*Pour l'honneur que vous me faites en venant présider mon jury. Je suis très touchée que vous soyez là pour juger mon travail.*

*Veillez trouver ici l'expression de ma sincère gratitude et de mon profond respect.*

*A Monsieur le Professeur BONNETBLANC,  
Professeur des universités  
Chef de service de Dermatologie  
Médecin des hôpitaux*

*Vous me faites l'honneur d'évaluer mon travail. Je vous en remercie et vous prie de trouver là ma respectueuse reconnaissance.*

*A Monsieur le Professeur DREYFUSS,  
Professeur des universités  
Chef de service Microbiologie-Parasitologie-Immunologie*

*Je tiens à vous témoigner toute ma reconnaissance pour avoir accepté de juger ce travail et pour l'intérêt que vous y avez porté.*

*A Madame le Docteur LABADIE,  
Praticien Hospitalier du Centre Anti Poison de Bordeaux*

*Je suis vraiment honorée que vous soyez là pour juger mon travail. Je tiens à vous remercier pour votre aide. Vous avez contribué à m'encourager dans l'aboutissement de mon travail dès notre rencontre, lors du séminaire au Museum National d'Histoire Naturelle. Encore merci pour votre aide et pour votre disponibilité.*

*Au Docteur Dumas Thierry,  
Chef de service SAU-SAMU-SMUR de Guéret  
Praticien Hospitalier*

*Je te suis tellement reconnaissante pour ton aide. Il me semble si loin le temps où je débutais en tant qu'interne dans ton service... Je suis honorée que tu puisses être juge de mon travail dont je sais que tu connais déjà le sujet par cœur ! C'est grâce à toi que j'ai pu rencontrer les experts en la matière au Museum National d'Histoire Naturelle et je t'en remercie infiniment.*

*Au Docteur CASTAING Frédéric,  
Praticien hospitalier*

*Merci d'avoir accepté de diriger mon travail, c'est toi qui en était l'instigateur et je te suis très reconnaissante de m'avoir proposé ce sujet passionnant qui m'était presque inconnu ! Ce fut un réel plaisir de travailler avec toi. Je tiens à te témoigner toute ma gratitude pour ton aide et ta disponibilité.*

*A Tony,*

*Merci pour ton aide : des stats de champion !*

*A Annick,*

*Merci pour cette relecture avec les corrections éclairées que vous y avez apportées. Je tiens à vous témoigner mes remerciements.*

*A ma famille,*

*merci Papa et Maman pour avoir toujours été présents. Je sais que tout n'a pas toujours été facile pour vous et je vous suis tellement reconnaissante de m'avoir soutenue tout au long de mes études.*

*Marie, tu as toujours été un modèle pour moi et c'est grâce à toi, si brillante, que j'ai pu croire en ma réussite professionnelle. Merci à toi et Jean Marc de nous apporter autant de bonheur avec vos magnifiques puces Anna et Louise.*

*Pierre, merci pour tout ce qu'on partage, je suis tellement fière de toi malgré ta désinvolture apparente !*

*A Julien,*

*Merci d'être là, de me soutenir dans les moments difficiles et de supporter toutes mes sautes d'humeurs (qui ont été nombreuses pendant la réalisation de ce travail...). Tu as tant sacrifié pour être à mes côtés. Notre nouvelle vie commence CC !*

*A mes amis,*

*Merci à vous d'être présents.*

# SOMMAIRE

REMERCIEMENTS

SOMMAIRE

INTRODUCTION

SERPENTS ET MORSURES

## 1. SERPENTS

1.1. Généralités

1.2. Les serpents venimeux en France Métropolitaine

## 2. ASPECT CLINIQUE

2.1. Épidémiologie des morsures en France

2.2. Physiopathologie de l'envenimation

2.3. Symptomatologie

## 3. EXAMENS COMPLÉMENTAIRES UTILES EN URGENCE

## 4. COMPLICATIONS DES ENVENIMATIONS VIPÉRINES

4.1. État de choc

4.2. Complications infectieuses

4.3. Troubles cutanés.

4.4. Réactions de type allergique

4.5. Complications rénales

4.6. Complications respiratoires

4.7. Autres complications

## 5. TRAITEMENT

5.1. Préhospitalier

5.2. Hospitalier

## 6. PRONOSTIC

6.1. Facteurs de risque liés à la victime

6.2. Facteurs péjoratifs liés au venin

6.3. Facteurs de risque liés à la prise en charge

## 7. PRÉVENTION

## 8. CAS DES ENVENIMATIONS PAR SERPENTS EXOTIQUES EN FRANCE

8.1. Caractéristiques

8.2. Les différences cliniques selon les espèces

8.3. Traitement

## ÉTUDE RÉTROSPECTIVE DES CAS DE MORSURES EN LIMOUSIN DE 2006 À 2010

### 1. MATÉRIEL ET MÉTHODES

1.1. Patients

1.2. Méthode

1.3. Analyse statistique

### 2. RÉSULTATS

2.1. Caractéristiques des morsures de serpents

2.2. Prise en charge

2.3. Surveillance et mode de sortie

### 3. DISCUSSION

3.1. Caractéristiques des morsures de serpents en Limousin

3.2. Prise en charge

3.3. Limites de l'étude

### 4. PROPOSITION DE PROTOCOLE DE PRISE EN CHARGE DES MORSURES OPHIDIENNES DANS LES SERVICES D'URGENCE.

4.1. Mesures communes à toute envenimation

4.2. Stade 0

4.3. Stade 1

4.4. Stades 2 et 3

4.5. Cas particuliers des morsures par serpents exotiques

CONCLUSION

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES ILLUSTRATIONS

TABLE DES TABLEAUX

# INTRODUCTION

La prise en charge médicale des morsures de serpents a beaucoup et rapidement évolué cette dernière décennie.

En effet, cette pathologie a longtemps été traitée de façon approximative et laissée à l'appréciation de chaque praticien sans réel protocole auquel se rattacher.

De plus, dans la population générale, on assiste toujours à des gestes de premier secours totalement inadaptés (suction des plaies, garrot, pierre noire...).

S'agissant dans notre pays d'une pathologie pouvant sembler anecdotique du fait de sa faible incidence, la morsure de serpents n'est pas prise au sérieux. Or il existe bel et bien un risque avéré en cas d'envenimation avec possible mise en jeu du pronostic vital si la thérapeutique est tardive et inadéquate.

De plus, il semble légitime de s'y intéresser encore plus dans notre région plutôt rurale où la rencontre avec des serpents reste fréquente.

Désormais, l'attitude thérapeutique à adopter en urgence est bien étayée et fait l'objet d'un protocole précis. Nous sommes ainsi loin du temps où le traitement incontournable résidait dans l'héparinothérapie et la corticothérapie avec la commercialisation d'une immunothérapie antivenimeuse de choix en 1999 le Viperfav®.

C'est pourquoi, nous avons décidé d'étudier de façon rétrospective la prise en charge actuelle des cas de morsures de serpents dans notre région. Celle ci est-elle cohérente et tient-elle compte des données actuelles ? Enfin, cette étude nous conduira à proposer une fiche type de prise en charge dès l'arrivée du patient à l'hôpital.



# SERPENTS ET MORSURES

## 1. SERPENTS

### 1.1. Généralités

#### 1.1.1. Classification des serpents

Les serpents appartiennent à l'embranchement des Vertébrés, à la classe des Reptiles, à l'ordre des Squamates (faisant référence à la desquamation de la peau en lambeaux) et au sous-ordre des Ophidiens. [1]

On dénombre actuellement plus de 2 500 espèces de serpents dont 20 % sont venimeuses : les Colubroïdes. On parle de serpents venimeux lorsque ceux ci sont dotés d'un appareil venimeux (glande productrice de venin associée à un appareil inoculateur que sont les crochets).

Les colubroïdes sont divisés en 4 sous classes :

- les Elapidés
- les Vipéridés
- les Colubridés
- les Atractaspididés

En Europe, on ne rencontre que des Colubridés (couleuvres) et des Vipéridés du genre Vipérinés (Vipères).

Les vipères ont des caractéristiques morphologiques distinctes : [2]

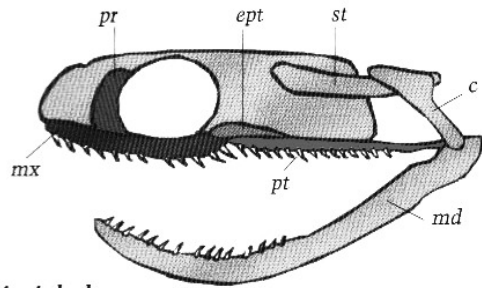
- un corps épais comportant 180 vertèbres
- une queue courte (1/10ème à 1/7ème du corps) et massive
- une tête triangulaire distincte du cou
- plusieurs rangées d'écailles entre l'œil et la gueule
- une pupille verticale ou elliptique
- une denture solénoyglyphe

### 1.1.2. La fonction venimeuse

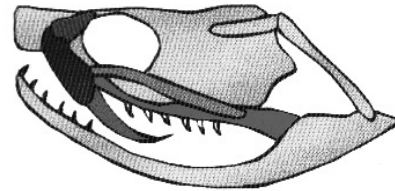
L'appareil venimeux du serpent est principalement constitué de 2 glandes (principale et accessoire) synthétisant le venin, associées à l'appareil inoculateur : les crochets. Ceux ci sont des dents creusées d'un sillon situées sur le maxillaire supérieur. Les glandes venimeuses se trouvent dans la partie supérieure de la cavité buccale ; le venin est donc considéré comme un dérivé de la salive.

Selon les espèces, les serpents ont des appareils venimeux de types différents. Ces différences semblent être liées à l'évolution chez les ophidiens. Ainsi les colubridés sont soit aglyphes, soit opisthoglyphes : dentition la moins évoluée; les élapidés sont protéroglyphes ; les vipéridés sont solénoglyphes : appareil le plus évolué. (Illustration 1) [3]

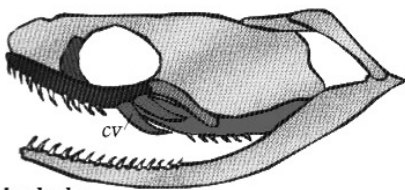
- les aglyphes : les serpents n'ont pas de crochets.
- les opisthoglyphes : la dentition présente 2 crochets situés à l'arrière de la mâchoire supérieure.
- les protéroglyphes : les 2 crochets fixes sont situés à l'avant de la mâchoire supérieure. Ils sont de petite taille.
- les solénoglyphes : les 2 crochets mobiles sont sur l'avant de la mâchoire supérieure. Ils sont longs et peuvent atteindre jusqu'à 5 cm chez les grosses vipères d'Afrique. Lorsque la gueule est fermée ils sont repliés vers l'arrière de la mâchoire et ne se redressent que lors de la morsure pour injecter le venin à la proie.



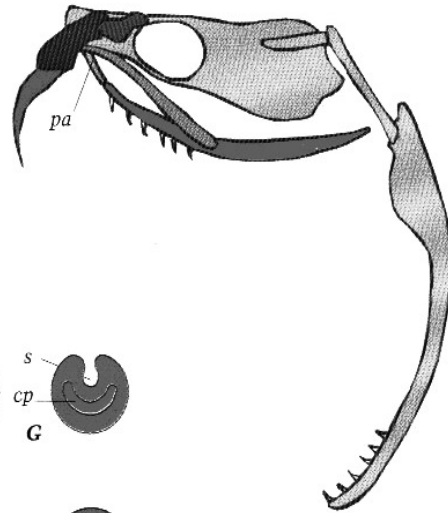
**A - Aglyphe**



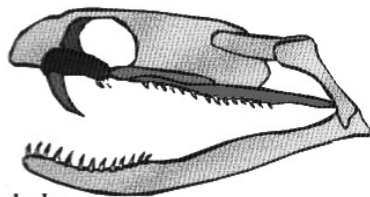
**D et D' - Solénoglyphe**



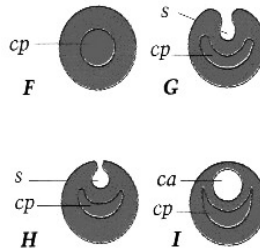
**B - Opisthoglyphe**



**E - Les crochets**



**C - Protéroglyphe**



**F**

**G**

**H**

**I**

*Illustration 1: L'appareil venimeux des serpents d'après [3]*

*Mx : maxillaire ; pt : ptérygoïde ; ept : ectoptérygoïde ; pa : palatin ; pr : préfrontal ; c : carré ; md : mandibule, cp : cavité pulpaire ; ca : canal ; s : sillon*  
*E : crochets vus en section ; F : aglyphes ; G : opistoglyphes ; H : protéroglyphes ; I : solénoglyphes*

## 1.2. Les serpents venimeux en France Métropolitaine

### 1.2.1. Les différentes espèces de vipères

En France on retrouve 4 espèces de vipérinés représentées par :

- *Vipera aspis* : on la retrouve le plus souvent dans la moitié Sud de la France (Sud de la Loire)
- *Vipera berus* : essentiellement retrouvée au Nord de la France.
- *Vipera seoanei* : elle est présente au Pays Basque.
- *Vipera ursinii* : elle n'est retrouvée que dans le Sud des Hautes Alpes, Vaucluse, Alpes Maritimes.

On retrouve aussi des couleuvres.

Les serpents venimeux français sont représentés par ces quatre populations de vipères avec prédominance des morsures de *Vipera aspis* et *Vipera berus* et de façon anecdotique par la couleuvre de Montpellier.

Les vipères sont des animaux ectothermes (puisent leur énergie à partir de sources externes de chaleur) et poïkilothermes (leur température corporelle varie en fonction des conditions extérieures).

Leur hibernation commence à partir du mois d'octobre pour se terminer au mois de février. [2]

#### 1.2.1.1. *Vipera aspis*

*Vipera aspis* est aussi appelée vipère aspic ou vipère commune ou vipère cuivrée. On compte trois sous espèces : *Vipera aspis aspis*, *Vipera aspis zinnikeri* et *Vipera aspis astra*.

Son museau est retroussé à l'extrémité. Deux rangées d'écailles sont présentes entre l'œil et la gueule, pas de plaque céphalique. La tête est plus foncée que le corps avec un « V » renversé sur la nuque. La vipère n'a pas de couleur caractéristique avec des bandes noires transversales en zigzag sur le dos. Le ventre blanchâtre ou noirâtre peut être tacheté . Sa taille adulte moyenne est de 70 cm mais certains individus peuvent atteindre 80 voire 95 cm.

Sa période d'activité s'étend d'avril à octobre essentiellement. Il s'agit d'un serpent sédentaire, vivant dans un territoire restreint. Seuls les mâles étendent leur territoire de 150 à 300 m afin de rechercher leur nourriture. Les femelles ne sont amenées à quitter leur refuge hivernal que lors de la gestation où elles nécessitent un réchauffement plus important. Il s'agit donc

d'une période plus propice aux morsures car l'homme risque de les rencontrer plus fréquemment.[2, 4]



*Illustration 2: Répartition géographique de Vipera aspis [5]*



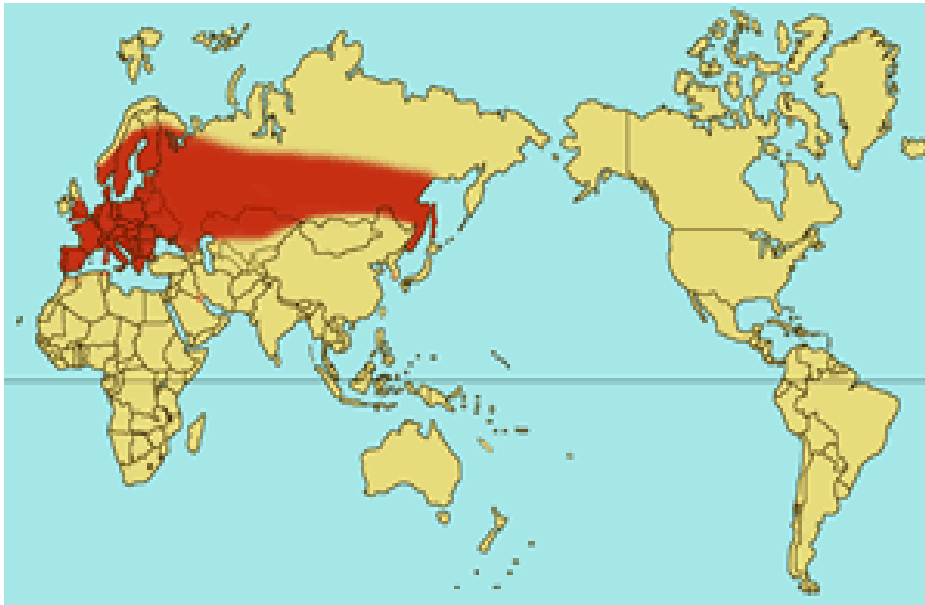
*Illustration 3: Vipera aspis (source internet)*

### 1.2.1.2. *Vipera berus*

*Vipera berus* est aussi appelée vipère péliade ou vipère du Nord.

Son museau n'est pas retroussé. Deux rangées d'écaille sont présentes entre l'œil et la gueule et trois plaques céphaliques. La tête porte aussi un « V ». La coloration diffère selon le sexe : gris clair ou gris brun pour le mâle, brune jaune ou brune rouge pour la femelle avec des bandes transversales en zigzag sur le dos. Le ventre est gris brun et tacheté de noir. La taille adulte varie de 55 à 70 cm, les femelles étant plus grandes que les mâles.

Sa période d'activité s'étend de mars à novembre selon l'altitude et les fonctions climatiques.[2, 4]



*Illustration 4: Répartition géographique de Vipera berus [6]*



*Illustration 5: Vipera berus (source internet)*

#### 1.2.1.3. *Vipera ursinii*.

*Vipera ursinii* est communément appelée vipère d'Orsini. Elle ressemble à la vipère péliade. C'est une vipère plus petite que les trois autres, sa taille n'excédant pas plus de 45 cm avec une moyenne de 30 cm.

Il s'agit d'une vipère essentiellement diurne, facilement observée le matin de bonne heure. Son activité s'étend de mars à octobre suivant l'altitude.[2, 4, 7]





*Illustration 6: Répartition géographique de Vipera ursinii [8]*



*Illustration 7: Vipera ursinii (source internet)*



#### 1.2.1.4. *Vipera seoanei*

*Vipera seoanei* est également appelée vipère de Séoane ou vipère des Pyrénées. Elle ressemble aussi beaucoup à la vipère péliade mais est plus petite (45 à 60 cm) et a un museau pointu. Elle est de couleur variable : mélanique, ou avec un zigzag dorsal continu et étroit ou avec un dos uniforme et sombre. Une bande claire sépare le dos du ventre qui est sombre.

Sa période d'activité s'étend de mars à novembre.[2, 4, 7]



*Illustration 8: Répartition géographique de Vipera seoanei [8]*



*Illustration 9: Vipera seoanei (source internet)*

#### 1.2.1.5. La fonction venimeuse des vipères

##### A) Anatomie de l'appareil venimeux

Les vipères sont des serpents à denture solénoyglyphe (illustration 10) . Lors de la morsure la gueule s'ouvre, la tête est projetée en avant, les crochets se redressent et le venin est injecté après contraction des muscles de la glande à venin.

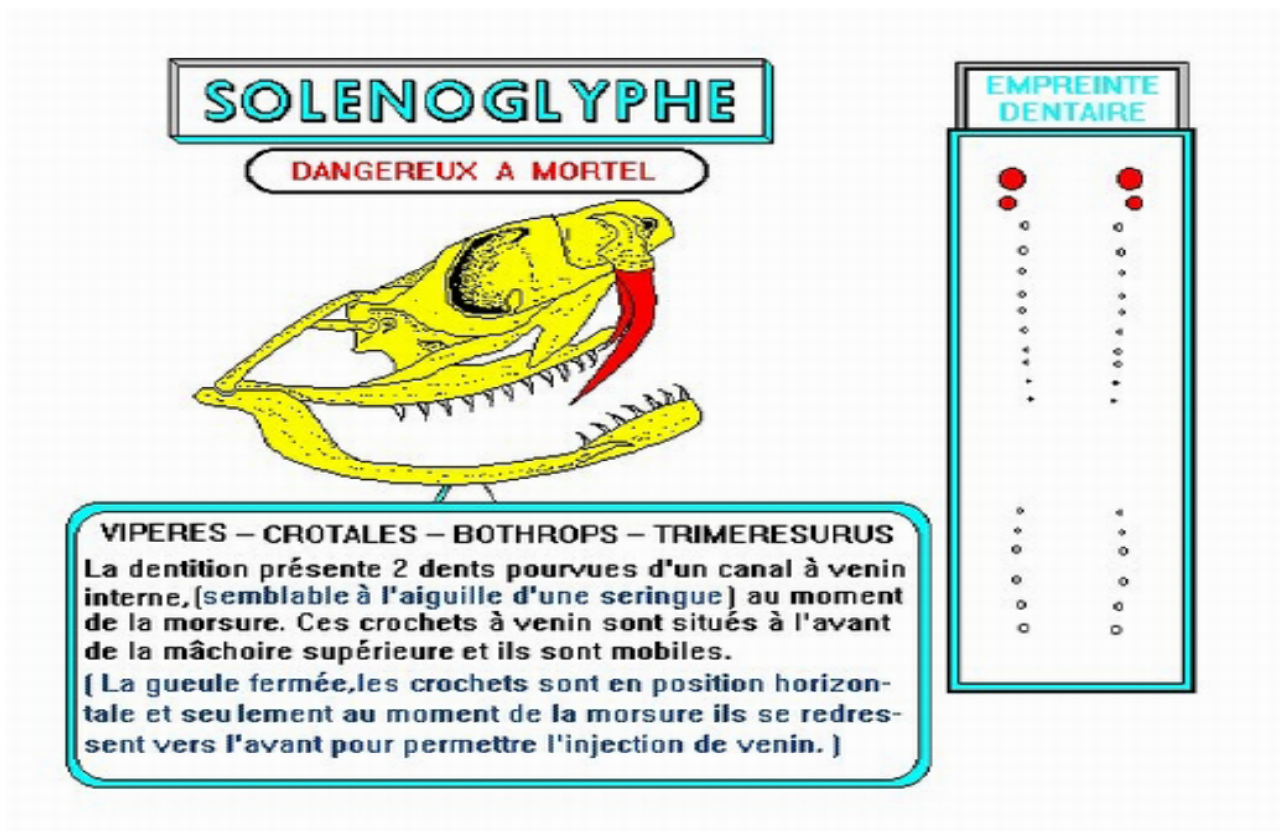


Illustration 10: Denture solénoglyphe d'après [3]

## B) Le venin

Le venin est une substance jaunâtre ou blanchâtre selon les espèces.

Il est fabriqué par des glandes séromuqueuses.

Il s'agit d'un cocktail de protéines (90 à 95 % du poids sec) associées à des métaux tels que le zinc, le magnésium (jouant un rôle dans l'expression de certaines activités enzymatiques). Ainsi la composition de venin de serpent en fait le venin le plus complexe de tous les venins ou poisons naturels. Le venin de chaque espèce contient plus d'une centaine de protéines et peptides

toxiques ou non toxiques mais aussi des toxines non protéiques (hydrates de carbone, lipides, amines...). Ce mélange de substances conduit à des actions pharmacologiques complexes. Elles peuvent être synergiques, antagonistes ou indifférentes entre elles.

La composition varie entre les espèces mais aussi entre les individus d'une même espèce (selon l'âge, le sexe, l'environnement, la saison...). La composition des venins a évolué selon la pression de sélection afin de profiter des proies potentielles du milieu écologique du reptile. [10]

#### x Les toxines

La toxicité liée aux toxines est dose-dépendante. Les toxines se fixent sur des récepteurs spécifiques, le plus souvent membranaires. Leur tropisme est de différente nature (neurologique, musculaire, cardiovasculaire, système hémostatique...). Leur effet est proportionnel à la quantité de toxines présentes et donc directement lié à la quantité de venin inoculé, mais aussi aux nombres de récepteurs présents. Enfin, la vitesse de diffusion, l'affinité pour les récepteurs sont d'autres facteurs influençant son effet pharmacologique. On distingue :

- cytotoxines : elles détruisent la membrane cellulaire. Les principales cellules touchées sont les hématies, les leucocytes, les hépatocytes, les fibroblastes, les ostéocytes.
- cardiotoxines : expérimentalement et à fortes doses elles conduisent à des contractions des muscles cardiaques et squelettiques pouvant entraîner la mort.
- neurotoxines : elles agissent en bloquant la jonction neuromusculaire et donc sont d'action périphérique.
- Myotoxines : elles altèrent la structure des stries Z des muscles et vacuolisent les mitochondries entraînant une myonécrose locale. Elles sont en faible quantité dans le venin des vipères françaises.
- Désintégrines : elles inhibent l'agrégation plaquettaire.

#### x Les enzymes

La toxicité des enzymes est temps-dépendante. La consommation de la totalité du substrat met un terme à leur propriété pharmacologique. Les enzymes sont des protéines possédant des propriétés catalytiques. Le substrat formé n'a pas de propriété antigénique et n'induit pas la formation d'anticorps spécifiques.

De multiples enzymes sont retrouvées. Elles ont de multiples actions : notamment un rôle complexe dans les troubles de la coagulation (nécrosantes, procoagulantes, anticoagulantes, fibrinolytiques par action de multiples enzymes), mais aussi dans la diffusion du venin par l'intermédiaire des hyaluronidases, ou à pouvoir neurotoxique, hémolytique, myolytique avec certaines phospholipases A2. [11]

## 2. ASPECT CLINIQUE

### 2.1. Épidémiologie des morsures en France

#### 2.1.1. Généralités

Il est difficile d'avoir des chiffres précis, ceux ci provenant pour la plupart de centres anti poisons. Or toutes les envenimations ne font pas l'objet d'appels dans ces centres et lorsque c'est le cas, il s'agit probablement d'envenimations graves.

On estime qu'il y a environ 1 000 morsures de vipères par an en France, avec une incidence de 2,1 cas pour 100 000 habitants par an. On dénombre plus de 150 hospitalisations pour envenimations. Il s'agit donc d'une pathologie assez rare dans notre pays en comparaison avec les données mondiales. En effet, une étude de Chippaux de 1998 a pu faire un état des lieux mondial à partir de données de la littérature. Plus de 5 millions de morsures par an et 125 000 décès par an sont recensés (tableau 1), ces données se rapportant aux pays où les espèces sont les plus venimeuses et les plus nombreuses mais aussi où les moyens sanitaires sont précaires avec un manque certain de disponibilité d'antivenin. [12]

Régions	Population (x 106)	Nombre de morsures	Nombres d'envenimations	Nombre de décès
Europe	700	25 000	8 000	30
Moyen-Orient	160	20 000	15 000	100
États Unis Canada	270	45 000	6 500	15
Amérique Latine	400	300 000	150 000	5 000
Afrique	550	1 000 000	500 000	20 000
Asie	3 000	4 000 000	2 000 000	100 000
Océanie	20	10 000	3 000	200
<b>Total</b>	5 100	5 400 000	2 682 500	125 345

Tableau 1: Incidence et sévérité des morsures de serpents dans le monde (d'après [12])

En France Métropolitaine, les serpents les plus en cause dans les envenimations sont la vipère aspic (*Vipera Aspis*) au Sud de la Loire et la vipère péliade (*Vipera Berus*) au Nord. On en dénombre entre 100 et 200 par an. [13]

Les envenimations graves sont relativement rares (<5 décès /an). On observe 40% de cas de morbidité chez les « mordus ». La mortalité ne survient que lorsque le traitement spécifique par immunothérapie (Viperfav®) n'a pas été administré.

### 2.1.2. Période des morsures

Les morsures ont une distribution saisonnière.

Classiquement, les morsures se font d'avril à septembre, en journée.

Ce phénomène étant dû à la fois aux activités humaines extérieures plutôt estivales (jardinage, loisirs d'extérieur) mais aussi des différents déplacements ophidiens qui se font après l'hibernation (chasse, reproduction, thermorégulation, naissances : principaux motifs de déplacements des serpents). [14]

### 2.1.3. Contexte des morsures

Les serpents ne mordent l'homme que pour se défendre ou protéger leur fuite car celui-ci ne représente pas une proie potentielle.

Les morsures ont lieu pour la plupart lors de rencontres accidentelles entre l'animal et l'homme. Ainsi, les contextes les plus fréquents rapportés sont : jardinage, bricolage , loisirs d'extérieur (vélo, marche...).

Cependant, il existe aussi les morsures induites ou illégitimes correspondant à des manipulations intentionnelles de serpents (herpétologues professionnels ou amateurs). Dans ce cas, l'agresseur est connu mais aussi potentiellement plus dangereux, s'agissant souvent d'espèces exotiques. De plus, le venin peut être inoculé en plus grande quantité devant l'absence de possibilité de fuite pour le serpent.[14]

### 2.1.4. Population touchée

Toute personne peut être victime de morsure. Bien sûr, il ne s'agira que de personnes évoluant dans le milieu des vipères : souvent au cours de balades en forêt, activités près de milieux rocaillieux, dans les hautes herbes particulièrement lorsque ceux-ci sont ensoleillés. En effet, les serpents sont des animaux territoriaux qui se déplacent peu (hormis la chasse, la reproduction).

### 2.1.5. Localisations des morsures

La plupart du temps, les morsures sont localisées aux membres inférieurs, à hauteur des malléoles mais elles peuvent aussi toucher les extrémités des membres supérieurs (mains, poignets). Ces zones étant les plus probablement en contact avec le serpent au moment de l'attaque de celui-ci. [15]

Le reste du corps peut bien sûr être touché mais beaucoup plus exceptionnellement car difficile d'accès pour le reptile.

## 2.2. Physiopathologie de l'envenimation

Le venin des Viperidae se compose d'un cocktail de protéines et notamment d'enzymes qui sont destinées à tuer et digérer rapidement la proie même avant que celle-ci ne soit déglutie.

Les morsures par Viperidae se distinguent par le développement d'un syndrome vipérin associé à un syndrome hématologique.

### 2.2.1. La morsure

L'injection de venin se fait sous pression et en profondeur par pénétration hypodermique des crochets de vipère, lesquels sont creusés de canalicules où s'écoule le venin. L'appareil venimeux des Vipéridés est le système d'injection de venin le plus efficace. Elle ne dure que quelques dixièmes de seconde. [16]

Cette morsure n'est pas toujours synonyme d'inoculation de venin. La glande à venin est entourée de muscles striés : la vipère possède donc la faculté de mordre sans injecté son venin : c'est la morsure blanche ou morsure sèche. Celles-ci semble assez fréquente puisqu'elle représenterait de 30 à 50 % des morsures selon les auteurs.

### 2.2.2. Le syndrome vipérin

Il se traduit par l'association de signes locaux tels que : douleur, œdème, nécrose résultant d'une cascade inflammatoire. [17, 19]

Les enzymes présentes dans le venin de Viperidae sont fortement hydrolytiques afin d'aboutir à la destruction des tissus avec lesquels elles sont en contact.

- Les phospholipases A2 agissent sur les phospholipides libres et membranaires. Elles entraînent la destruction de la membrane cellulaire et donnent naissance à l'acide arachidonique précurseur de substances inflammatoires. Ainsi la formation de leucotriènes entraîne une augmentation de la perméabilité capillaire ; des prostaglandines entraînent une vasodilatation et potentialisent la bradykinine et les thromboxanes.
- les hyaluronidases agissent sur les mucopolysaccharides des tissus conjonctifs aboutissant à une meilleure diffusion des composés du venin.



- Les protéases agissent sur les tissus musculaires, osseux, endothéliaux mais aussi sur les protéines de la coagulation et du complément. Une formation de bradykinine est alors observée.
- La pénétration d'antigène secondaire à la morsure se traduit par l'activation de la coagulation, du complément et des cellules immunocompétentes. L'activation de la coagulation entraîne l'extravasation secondaire à la destruction des endothéliums aboutissant à un syndrome œdémateux plus ou moins associé à des phlyctènes. De plus la formation de plasmine par ce phénomène met en jeu le système des kinines aboutissant à la formation de bradykinine : kinine vasodilatatrice et algogène amplifiant l'œdème. L'activation du complément secondaire à la morsure conduit elle aussi à la formation de bradykinine et d'histamine entraînant un relâchement des fibres lisses artériolaires ainsi qu'une contraction des veinules efférentes provoquant une stase capillaire et une extravasation. L'activation des cellules immunocompétentes conduit à la libération de cytokines pro inflammatoires.

Tous ces phénomènes intriqués concourent à la formation d'un œdème important avec une propriété extensive. (illustration 11)

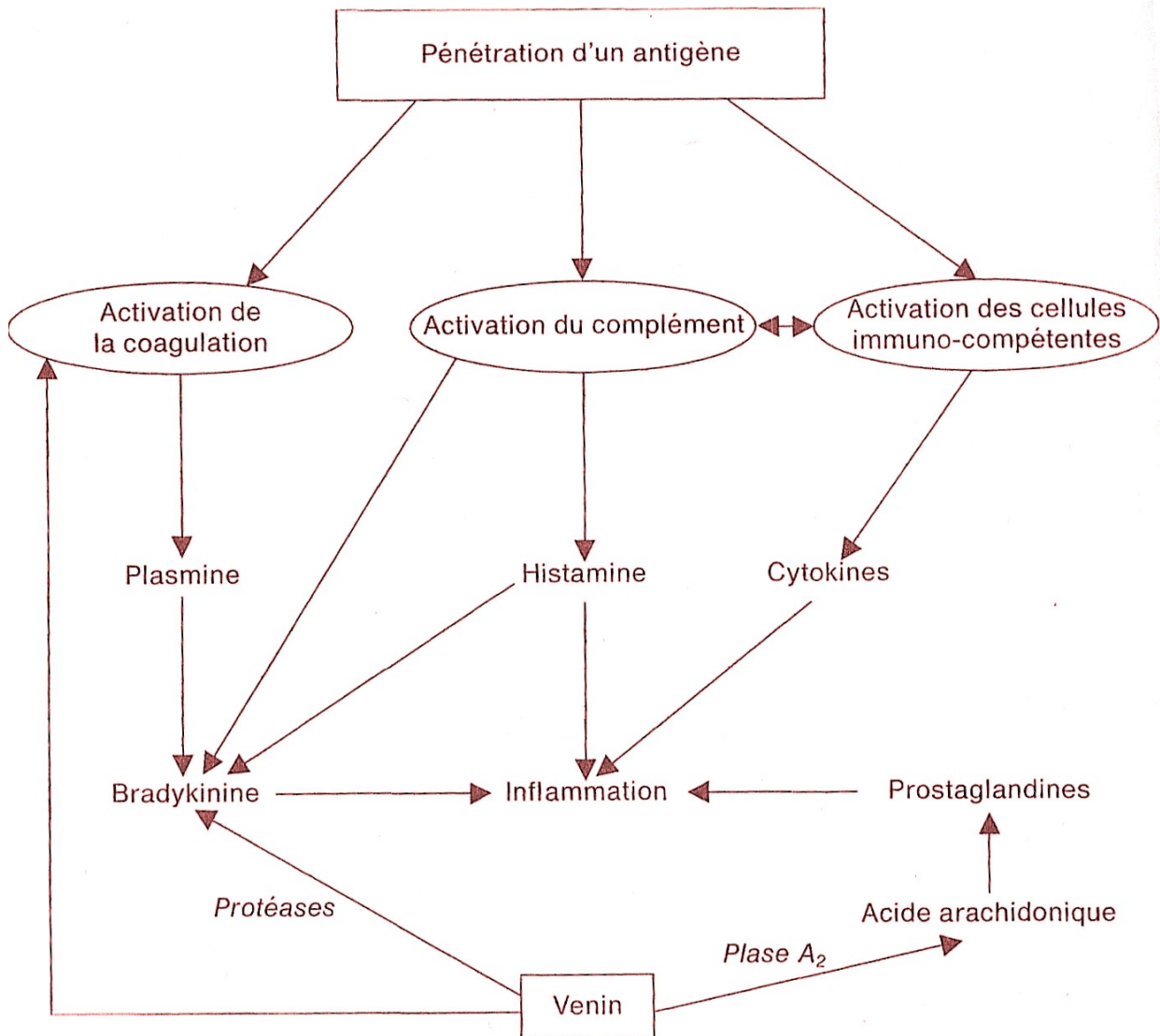


Illustration 11: Réponse inflammatoire dans le syndrome vipérin (d'après [17])

### 2.2.3. Les troubles de l'hémostase

Des constituants du venin peuvent engendrer des troubles sévères de l'hémostase pouvant conduire à un syndrome hémorragique. Il n'est que rarement observé dans les morsures de vipères françaises contrairement aux autres Vipérinés, le syndrome local étant au premier plan. Cependant, les troubles de l'hémostase participent à la constitution du syndrome local.

Les troubles de l'hémostase s'expliquent par la présence de plusieurs enzymes pouvant être séparées en 4 groupes : [18, 19] (illustrations 12 et 13)

### 2.2.3.1. Enzymes responsables de troubles de la perméabilité capillaire

Il s'agit essentiellement d'hémorragines : métalloprotéases zinc-dépendantes qui détruisent les membranes basales de l'endothélium capillaire aboutissant à des phénomènes de nécrose, oedème, phytènes, ou d'hémorragies locales ou systémiques. Elles sont aussi à l'origine d'une inhibition plaquettaire et de production de facteurs pro-inflammatoires tels que le TNF. On trouve aussi des lectines de type C et des désintégrines capables d'altérer la paroi capillaire.

### 2.2.3.2. les protéines perturbant l'hémostase primaire.

Les désintégrines, les lectines de type C inhibent l'agrégation plaquettaire engageant un risque hémorragique.

Des phospholipases A2 peuvent aussi interférer avec les plaquettes : elles sont soit activatrices soit inhibitrices.

### 2.2.3.3. les protéines perturbant la cascade de la coagulation

De multiples protéases entrent en jeu induisant une incoagulabilité du sang.

- Inhibiteurs du facteur X et du facteur IX
- activateur de la protéine C
- activateur du facteur X
- activateur du facteur V
- phospholipases A2 anticoagulantes
- activateurs de la prothrombine
- enzymes « thrombine-like »

### 2.2.3.4. les protéines fibrinolytiques.

Ces enzymes hydrolysent directement le fibrinogène et la fibrine comme le fait la plasmine. Elles peuvent aussi stimuler les activateurs du plasminogène entraînant l'hydrolyse du fibrinogène et de la fibrine.



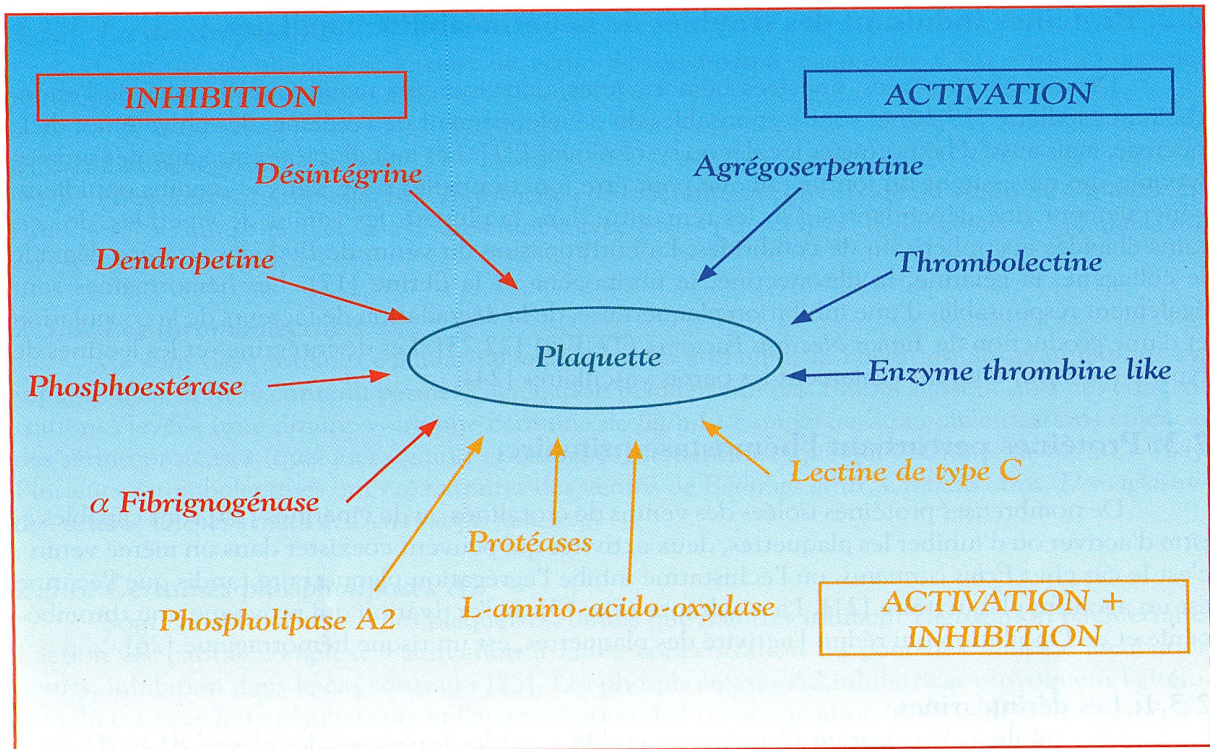


Illustration 12: Action sur l'hémostase primaire d'après [19]

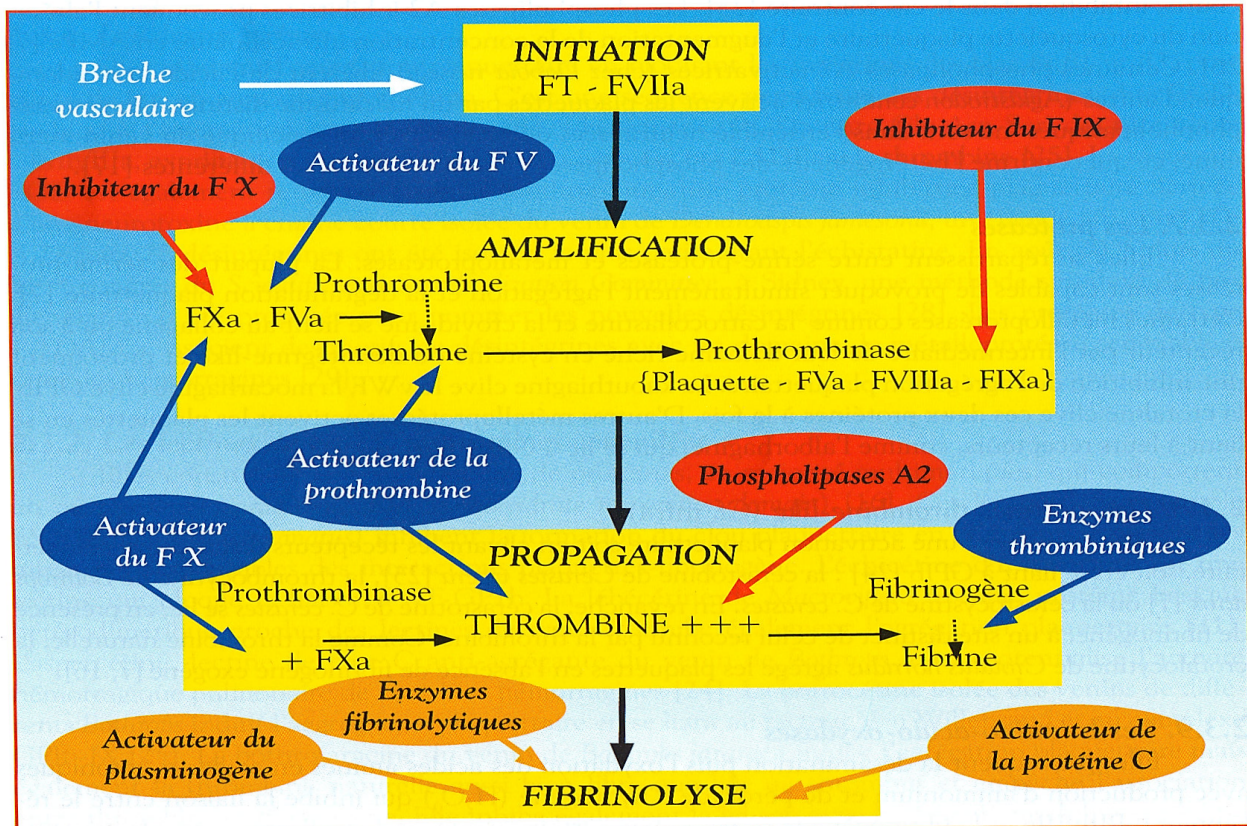


Illustration 13: Action sur la coagulation et la fibrinolyse (en bleu les composants procoagulants, en rouge les anticoagulants) d'après [19]

## 2.2.4. Syndrome neurotoxique

Des signes neurotoxiques peuvent être retrouvés, s'expliquant par la présence de neurotoxines chez certaines populations de *Vipera aspis* (tableau 2). Les neurotoxines agissent sur la jonction neuromusculaire et ont donc une action périphérique. Il s'agit surtout de neurotoxines présynaptiques ou neurotoxines  $\beta$  appartenant à la famille des phospholipases A2. Elles inhibent le recyclage de l'acétylcholine dans les vésicules synaptiques pouvant aboutir à une paralysie respiratoire. (illustration 14) [20]

Vipères	Neurotoxines	Activité
<b><i>Vipera aspis aspis</i>, région de Nice</b>	Ammodytoxine A, B, C	Monomère Présynaptique
	Vaspin	Hétérodimère Postsynaptique
		Hétérodimère Postsynaptique
<b><i>Vipera aspis zinnikeri</i>, région de Montpellier</b>	PLA 2-I	Hétérodimère Postsynaptique
<b><i>Vipera ammodytes ammodytes</i></b>	Ammodytoxine A, B, C	Monomère Présynaptique
	Vipoxine	Hétérodimère Postsynaptique
<b><i>Vipera ammodytes meridionalis</i></b>	Vipoxine	Hétérodimère Postsynaptique
<b><i>Vipera berus berus</i></b>	aucune	aucune

Tableau 2: Phospholipases A2 du venin de Vipères Européennes, d'après [16]



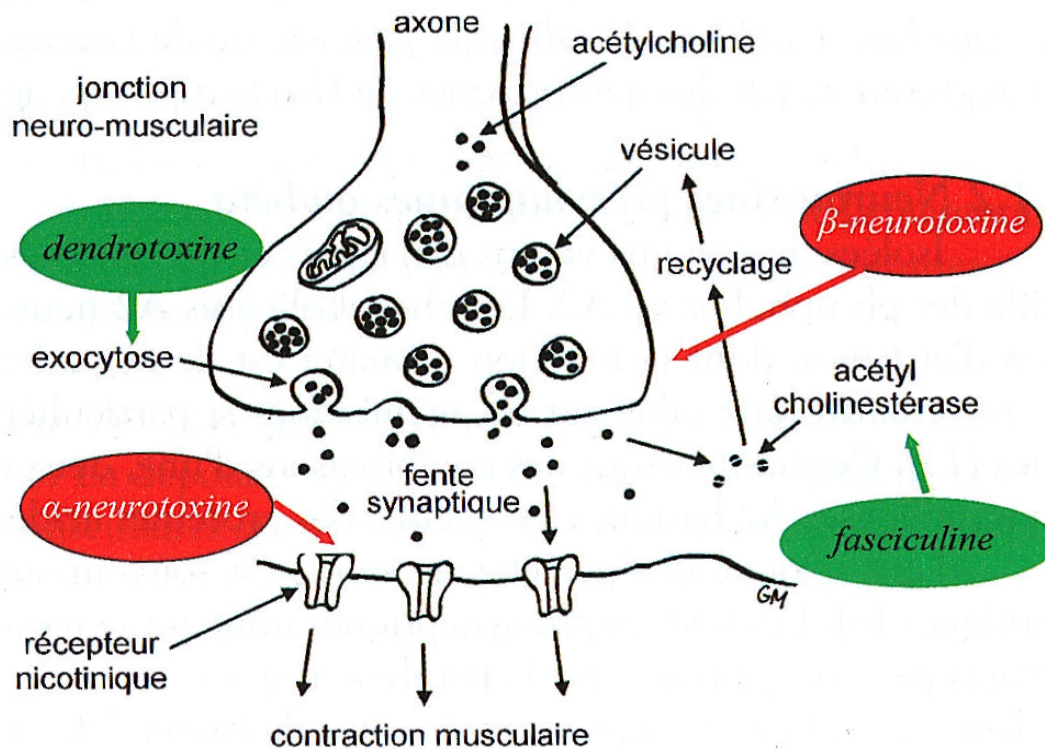


Illustration 14: Mécanisme d'action des neurotoxines d'après [20]

## 2.3. Symptomatologie

### 2.3.1. Signes locaux

#### 2.3.1.1. Trace des crochets

Les morsures de serpents se caractérisent cliniquement par la présence de 2 traces de crochets : il s'agit de 2 plaies punctiformes distantes de 5 à 15mm. Il est toutefois possible de n'avoir qu'une seule trace de crochet, dans l'hypothèse où seul un des crochets de la vipère n'est entré en contact avec la peau (parfois les 2 crochets ne se déplient pas en même temps) ou encore si la vipère n'en possède plus qu'un. Enfin, on peut avoir plus de deux points d'effraction dans le cas de morsures multiples. [15, 21] (illustration 15)



*Illustration 15: trace de crochets après morsure de Vipera aspis (collection personnelle)*

### 2.3.1.2. Douleur

Elle traduit la pénétration du venin mais n'est pas pathognomonique de l'envenimation car décrite dans des morsures blanches. Elle est immédiate. Elle peut être modérée à très intense, transfixiante voire syncopale. Elle est localisée à la morsure ou irradie vers la racine du membre mordu. C'est le premier signe observé du syndrome vipérin. Elle est dans un premier temps d'origine mécanique par injection du venin sous pression et en profondeur puis dans un second temps liée aux mécanismes mis en jeu lors de la cascade inflammatoire décrite dans le syndrome vipérin (synthèse de bradykinine notamment). [13, 17, 22]

### 2.3.1.3. L'œdème

Sa présence signifie qu'il y a eu inoculation de venin.

Son importance dépend de la gravité de l'envenimation. Ce signe est très spécifique du syndrome vipérin.

Il peut être localisé au pourtour de la morsure ou étendu au membre atteint voire au membre controlatéral ou au tronc selon la gravité. En effet, son importance est corrélée à la quantité de venin injecté et donc à la sévérité de l'envenimation. Il survient en principe dans les 30 à 60 minutes après la morsure et s'étend progressivement jusqu'à se stabiliser dans les 2 à 5 heures. Il est dur, tendu. Sa résorption peut être assez longue et durer quelques jours voire quelques semaines malgré un traitement spécifique. Il peut se compliquer d'un syndrome de compression type syndrome de Volkmann pour lequel une aponévrotomie de décharge peut être indiquée. [13, 17, 22]



*Illustration 16: Œdème après envenimation (photographie : Dr T ; Dumas)*

#### 2.3.1.4. La nécrose

La nécrose ne s'observe pas dans toutes les envenimations et dépend de la présence de certaines protéases dans le venin. Elle est d'apparition progressive débutant par une lésion punctiforme apparaissant dans l'heure suivant la morsure pouvant s'étendre jusqu'à ce qu'un traitement antivenimeux soit administré. Elle se traduit essentiellement par une augmentation des CPK au niveau biologique. [17]



## 2.3.2. Signes généraux

### 2.3.2.1. Signes digestifs

Les principaux signes sont les nausées, vomissements répétés, diarrhées profuses et douleurs abdominales. Ces signes s'expliquent par l'hyperactivité des fibres musculaires lisses et apparaissent souvent dans l'heure suivant la morsure. Les pertes digestives peuvent atteindre rapidement plusieurs litres. [21]

### 2.3.2.2. Signes cardiovasculaires

Ils peuvent aller d'une hypotension artérielle modérée jusqu'à un état de choc avec hypotension profonde réfractaire au remplissage. Cet état de choc est le fait de plusieurs facteurs : les pertes digestives associées à une fuite plasmatique par augmentation de la perméabilité capillaire ainsi qu'une libération de peptides vasoactifs et possiblement des troubles de l'hémostase engendrant d'importantes pertes sanguines.

De plus, des précordialgies associées à des troubles de la repolarisation ont été décrits surtout chez des sujets coronariens. [21]

### 2.3.2.3. Signes neurologiques

Des symptômes pouvant être liés à un effet neurotoxique peuvent survenir. Les plus fréquents sont : ptôsis, ophtalmoplégie, diplopie, dysarthrie. D'autres signes tels que vertiges, dyspnée, paresthésies diffuses, somnolence peuvent être observés.

Ces signes sont dus à des phospholipases A2 neurotoxiques présentes dans le venin de certaines vipères. Ainsi ces toxines ont été retrouvées dans le venin d'une sous population de *Vipera aspis* mais jamais dans celui de *Vipera berus*. [16, 23]

## 2.3.3. Gradation clinique

Une corrélation ayant été observée entre ces signes généraux et l'évolution de l'œdème, une gradation clinique a pu être établie à partir d'une étude prospective française menée par l'Unité des Venins de l'Institut Pasteur entre 1990 et 1991.[24] (tableau 3)

GRADE	NOM	CARACTERISTIQUES/SYMPTOMES
<b>0</b>	Absence d'envenimation	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Marque des crochets</li> <li>• pas d' œdème</li> <li>• pas de réaction locale</li> </ul>
<b>1</b>	Envenimation minimale	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Œdème local</li> <li>• pas de signes généraux</li> </ul>
<b>2</b>	Envenimation modérée	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Œdème régional (majeure partie du membre) et/ou</li> <li>• signes généraux modérés : hypotension artérielle modérée, vomissements, diarrhée</li> <li>• signes neurologiques</li> </ul>
<b>3</b>	Envenimation sévère	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Œdème extensif (au delà du membre atteint) et/ou</li> <li>• symptômes généraux sévères : hypotension prolongée, état de choc, hémorragies</li> </ul>

Tableau 3: Gradation clinique des envenimations (d'après [24]).

De plus cette étude a permis de mettre en relation la veninémie et le stade clinique. Ainsi la sévérité clinique est corrélée à une veninémie plus élevée.

150 cas de patients ayant été victimes de morsure de vipères françaises ont été inclus dans cette étude. Un dosage par méthode Elisa avait alors été mis au point afin de mesurer la concentration de venin dans le sang des patients inclus dans les quatre premières heures après la morsure. Cette veninémie était alors comparée au stade clinique. Il en ressortait que les stades d'envenimation modérés et sévères avaient une veninémie statistiquement plus élevée que les stades d'envenimation minime ou morsure blanche. Ainsi 70 % des patients grade 2 et 100 % des patients grade 3 avaient une veninémie supérieure à 15 ng/ml. (illustration 17)

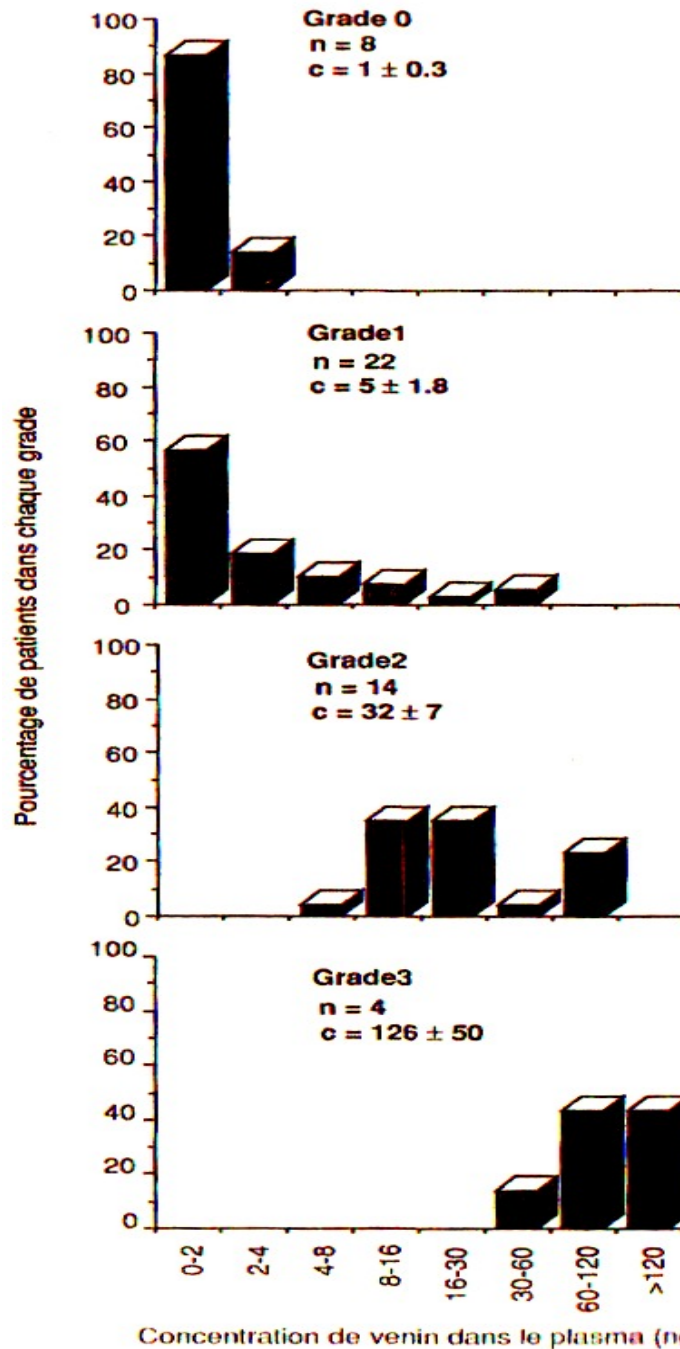


Illustration 17: Concentrations de venin dans le plasma de patients envenimés par *V. aspis* en fonction du grade de l'envenimation. n : nombre d'échantillons, c : concentrations moyennes. D'après [ 24 ]

### 3. EXAMENS COMPLÉMENTAIRES UTILES EN URGENCE

Un bilan biologique doit être réalisé systématiquement pour toute envenimation et donc dès le grade I. En effet il existe des critères biologiques de gravité des envenimations. [13]

Il comporte : un bilan d'hémostase avec NFS plaquettes, TP, fibrinogène, produits de dégradation de la fibrine.

leucocytose	> 15 000 / mm <sup>3</sup>
plaquettes	< 150 000 / mm <sup>3</sup>
Taux de prothrombine	< 60 %
fibrinogène	< 1,5 g/l
Produit de dégradation de la fibrine	présence

Tableau 4: critères biologiques de gravité d'après [13]

### 4. COMPLICATIONS DES ENVENIMATIONS VIPÉRINES

#### 4.1. État de choc

Il se définit par la survenue d'une hypotension artérielle systolique inférieure à 90 mmHg ou par la diminution d'au moins 30 % de la tension artérielle habituelle chez un hypertendu connu. Sans traitement, une défaillance multiviscérale est observée.

L'état de choc secondaire à l'envenimation peut être dû à plusieurs facteurs : [25]

- une vasoplégie intense directement liée à la présence de substances vasodilatatrices dans le venin (bradykinines, peptide inhibiteur de l'enzyme de conversion)
- une hypovolémie par oedème extensif, par pertes digestives.
- une hémorragie secondaire à des saignements diffus liés aux troubles de l'hémostase causés par les composants du venin.

## 4.2. Complications infectieuses

Le venin est aseptique, les complications infectieuses sont dues à la présence de bactéries saprophytes de la cavité buccale du serpent. Ainsi il est possible d'observer des complications à type de phlegmon des gaines en cas de morsure de la main, ou de lymphangite avec adénopathie régionale. [19]

## 4.3. Troubles cutanés.

Les troubles cutanés sont à l'origine de la perte de fonction de la peau en tant que protection de l'organisme.

Ils sont liés à la présence d'un œdème important. Celui-ci infiltre le tissu conjonctif. La peau perd alors son élasticité en devenant tendue, fine et donc fragile et cassante pouvant aboutir à des fissures plus ou moins profondes.

De même, l'apparition d'éléments nécrotiques met en jeu l'intégrité du revêtement cutané et peut aboutir à des amputations selon la propagation et la gravité de ce phénomène.

Ces complications représentent alors des portes d'entrée pour une éventuelle infection [17]

## 4.4. Réactions de type allergique

Plusieurs réactions de type allergique ont été décrites après une première morsure : urticaire, œdème de Quincke, bronchospasme, choc anaphylactique.

Lorsqu'il s'agit de morsures répétées de vraies réactions allergiques à immunoglobulines de type IgE dirigées contre les antigènes du venin existent. [26]

## 4.5. Complications rénales

Il s'agit la plupart du temps d'insuffisance rénale fonctionnelle avec oligo-anurie transitoire associée à une augmentation des taux d'urée et de créatinine plasmatiques. Cependant des cas d'insuffisance rénale organique avec tubulopathie ou néphropathies glomérulaires ont été décrits dans la littérature. [21]

Il n'y a pas d'action directe du venin sur le rein dans les espèces européennes.

## 4.6. Complications respiratoires

Il peut être observé un œdème pulmonaire lésionnel apparaissant entre le 2ème et 4ème jour. Celui-ci étant de très mauvais pronostic.[21]

## 4.7. Autres complications

Des troubles de conscience peuvent être retrouvés semblant être secondaires à l'hypotension ou l'hypoxie mais peuvent aussi être liés à une neurotoxicité directe.

Des rhabdomyolyses avec augmentation de CPK et des pancréatites aiguës sont rapportées. [21, 19]

# 5. TRAITEMENT

## 5.1. Préhospitalier

### 5.1.1. Premiers secours

Il faut dans un premier temps immobiliser et rassurer la victime. En effet, la mise au repos empêche une diffusion plus rapide du venin dans l'organisme.

Un appel au secours (centre 15) doit être le plus précoce possible.

Des premiers gestes de secours sont ensuite préconisés : enlever tout garrot potentiel : vêtements serrés, bagues, montres et désinfecter la plaie dans la mesure du possible. [16]

### 5.1.2. Les gestes à ne pas faire

Il ne faut pas appliquer de garrot ou de pansement compressif afin de ne pas gêner la circulation sanguine.

Aucun excitant ne doit être administré (café, thé) pour ne pas augmenter la fréquence cardiaque.

Aucun acte mutilant ne doit être pratiqué : incisions, cautérisation, succion de la plaie.

Si le serpent est encore proche de la victime, en aucun cas il ne faut essayer de l'attraper ou de le tuer pouvant faire une autre victime.[16]

### 5.1.3. Les gestes inutiles

L'héparine n'est pas recommandée étant inutile voire délétère, les injections d'héparine de bas poids moléculaires pouvant augmenter la diffusion du venin. De même les corticoïdes ne sont pas utiles. Les objets vendus comme aspirant du venin (exemple : Aspivenin®) ne doivent pas être appliqués, ils ne sont pas efficaces le venin étant injecté profondément dans les tissus. [16]

### 5.1.4. Le transport

Un transfert vers un centre d'urgence doit être réalisé le plus tôt possible afin d'évaluer la gravité de l'envenimation.

Lorsqu'il existe des signes généraux, un transfert rapide vers le centre d'urgences par le SMUR doit être préféré, avec mise en place d'une voie veineuse périphérique permettant un remplissage dans le cas d'hypotension artérielle. [13, 16]

## 5.2. Hospitalier

### 5.2.1. Traitement symptomatique

#### 5.2.1.1. Antalgiques

L'envenimation se traduit la plupart du temps par une douleur intense. [19] Un traitement antalgique doit donc être proposé systématiquement. Celui-ci sera adapté à l'évaluation de la douleur par le patient en s'aidant d'échelles. (EVA, EVN, échelles comportementales chez l'enfant...)

Pour une douleur peu intense, un antalgique de classe I type paracétamol sera administré, pour une douleur modérée : un antalgique classe II (codéine, tramadol), pour une douleur intense : antalgique classe III (morphiniques).

#### 5.2.1.2. La place de l'antibiothérapie

Une antibiothérapie ne devra être débutée seulement s'il existe des signes objectifs d'infection (écoulement purulent), les complications infectieuses secondaires aux morsures de serpent étant rares en Europe. En effet, Boels démontre, sur une série de 268 patients dont 102 avaient reçu une antibiothérapie sans signes infectieux, que cette prescription n'est pas nécessaire puisque sur les 166 autres patients n'ayant pas reçu d'antibiotiques aucun n'a développé d'infection. [16, 27]

### 5.2.1.3. Prise en charge d'un état de choc

Si le patient présente un état de choc : un remplissage par cristalloïdes ou colloïdes est indiqué. L'utilisation d'amines vasopressives doit être envisagée si le remplissage n'est pas suffisant pour rétablir une volémie correcte. Rappelons que l'état de choc est multifactoriel et dépendant des toxines du venin, seule l'immunothérapie associée à ces mesures de réanimation pourra permettre une évolution favorable. [25]

### 5.2.1.4. La place de l'héparinothérapie et des corticoïdes.

Pendant longtemps ces thérapeutiques ont été utilisées de manière systématiques et étaient même les seules à être utilisées. En effet, les traitements antivenimeux n'ont pas toujours eu bonne presse et même encore aujourd'hui il persiste des réticences à les utiliser devant la peur d'effets secondaires majeurs (à type de réactions anaphylactiques, de maladies sériques secondaires). [23]

Actuellement, il n'y a aucun rationnel pour corroborer ces réticences, et la place de l'héparine à dose hypocoagulante se restreint à la présence d'une CIVD. Or, lors des syndromes hémorragiques consécutifs à l'envenimation, il s'agit de coagulopathies de consommations très particulières. L'héparine est alors inefficace sur les hémorragies causant des atteintes endothéliales, des troubles de l'hémostase primaire et des hypofibrinogénémies causées par des enzymes thrombine-like bien distinctes de la thrombine humaine.[28] A dose isocoagulante en prévention de maladie thrombo-embolique veineuse, l'héparine peut trouver sa place lorsqu'une hospitalisation est envisagée et que le patient présente des facteurs de risque. En effet, il est maintenant clairement démontré que l'utilisation systématique d'héparine à dose curative prolonge la durée d'hospitalisation et augmente le handicap fonctionnel. [16, 27]

Concernant les corticoïdes, ils n'ont pas fait la preuve de leur efficacité, et en tous cas n'améliorent pas les signes inflammatoires. Ils sont donc réservés au traitement d'un éventuel choc anaphylactique ou de la maladie sérique. [27, 28]



## 5.2.2. Traitement spécifique par immunothérapie

Le traitement spécifique réside en l'immunothérapie par fragments F(ab')<sub>2</sub> ou Fab, en France le seul produit disponible étant le Viperfav®. [29, 30, 31, 32]

### 5.2.2.1. Historique

C'est à la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle que nous assistons aux premiers pas vers la sérothérapie antivenimeuse.

En 1887, dans le Michigan, Sewall réussit à immuniser des pigeons contre le venin de *Sistrurus Catenatus* (crotale américain) en leur inoculant des doses de plus en plus importantes. Ceux-ci pouvaient alors résister à des doses de venins sept fois létales.

En 1890, Behring et Kitasato publièrent les premiers travaux sur la sérothérapie antitétanique et antidiphtérique et établissent que le sang d'un animal immunisé contre la toxine diphtérique protège un animal naïf. Peu de temps après, les premiers sérums antidiphtériques sont utilisés par Roux chez des enfants avec de bons résultats.

Le concept d'immunothérapie passive émergeant, Calmette et Phisalix et Bertrand se mettent alors à étudier son application contre les envenimations mais de façon totalement indépendante.

Le 10 février 1894, la découverte de sérums antivenimeux est présentée à la Société de Biologie. Premièrement, Césaire Phisalix et Gabriel Bertrand, chercheurs du Museum National d'Histoire Naturelle présentent leur sérum dirigé contre les vipères. Celui-ci ayant été obtenu après inoculation à des cobayes du venin de vipère préalablement chauffé. Puis, au cours de la même séance par pur hasard, Albert Calmette, chercheur à l'Institut Pasteur présente son sérum anticobra qu'il entreprit de mettre au point à Saïgon puis de le terminer à Paris. Ce sérum a été élaboré en injectant des doses répétées de venin de cobra mélangé à une solution de chaux ou de soude à des lapins.

Cependant c'est Calmette qui va permettre le développement médical de la sérothérapie. Il élabore ainsi le premier sérum antivenimeux équin contre le venin de cobra utilisé sur un patient en 1895 avec succès.

A partir du travail de Calmette, de nombreux sérums ont été élaborés sur les différents continents afin de lutter contre les envenimations ophidiennes.

Actuellement on ne parle plus de sérothérapie mais d'immunothérapie. Le sérum antivenimeux étant purifié afin de n'administrer que les fractions neutralisantes : les immunoglobulines.

#### 5.2.2.2. Fabrication de l'antivenin

La fabrication de l'antivenin doit respecter certaines règles afin d'obtenir un produit efficace et dénué au maximum d'effets secondaires.

##### A) La première étape : inoculation à l'animal.

Plusieurs animaux ont été choisis pour la fabrication d'antivenin : le cheval, le mouton, la chèvre, le singe, le lapin. En fait, la plupart du temps c'est le cheval qui est choisi. Celui ci permet en effet une production importante d'anticorps car son volume plasmatique est très important au prix d'un coût de production plus élevé. De plus, il ne s'agit pas d'un animal vecteur de maladie à prions comme peuvent l'être les ovins. Cependant, dans le cas de patients présentant une hypersensibilité aux protéines équine les antivenins fabriqués à partir d'ovins trouvent leur place (exemple de l'antivenin utilisé en Grande Bretagne).

Le venin est collecté à partir de dizaines de serpents (20 à 50) pour pallier à la variabilité inter individuelle du venin dans une même espèce.

Le venin peut être détoxifié afin d'être mieux toléré par l'animal surtout en début d'immunisation (animal alors naïf du venin). Ce processus de détoxification doit cependant préserver l'immunogénicité du venin. La complexification avec un aldéhyde ou la chaleur est par exemple utilisée.

Cette préparation est ensuite associée à un adjuvant (par exemple : adjuvant de Freund, bentonite, sels d'aluminium). Celui ci permet une meilleure réponse immunitaire.

L'inoculation se fait par injections répétées sous cutanées, de doses croissantes de venin mélangé à un adjuvant. Ainsi l'animal hyperimmunisé, synthétise des immunoglobulines contre les toxines du venin. Lorsque le titre d'anticorps obtenu est suffisamment important (après plusieurs mois d'inoculation) l'animal est saigné afin de recueillir le sérum brut.

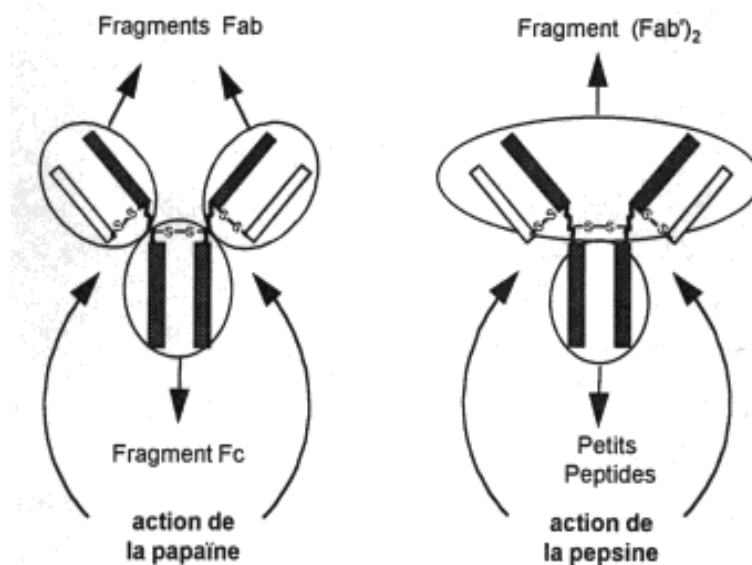
## B) Seconde étape : purification

Une deuxième étape consiste à purifier le sérum ainsi obtenu afin de limiter les réactions anaphylactiques et à concentrer les immunoglobulines. Une étape d'isolement du plasma est nécessaire, les globules rouges ainsi éliminés peuvent être ré-administrés à l'animal.

Il faut ensuite extraire les immunoglobulines du plasma. Chez le cheval les immunoglobulines sont des immunoglobulines G de type T : IgG<sub>T</sub>.

Plusieurs techniques de précipitation (sels d'aluminium, acide caprylique) peuvent être utilisées afin d'isoler les IgG du plasma.

Les immunoglobulines ainsi obtenues subissent ensuite une étape de digestion par la pepsine afin d'obtenir des fragments F(ab')<sub>2</sub> ou par la papaïne afin d'obtenir des fragments Fab, ceux-ci ayant l'avantage de se distribuer dans le secteur extravasculaire.



*Illustration 18: digestion des IgG*

Enfin, d'autres étapes de purification peuvent être employées afin d'améliorer d'autant plus la tolérance du produit (pasteurisation, chromatographie par colonnes échangeuses d'ions, chromatographie d'affinité).

Afin d'obtenir un produit stable, d'autres composants sont associés tels des sels et autres excipients pour contrôler le pH, l'osmolalité.

Le produit final sera soit sous forme liquide le plus souvent, soit sous forme de lyophilisat. Lorsqu'il est sous forme liquide il doit être conservé au frais (entre 4 et 8°C), en lyophilisat, il ne doit pas être soumis à une température ambiante de plus de 25°C (utilisé dans des cas où la chaîne du froid ne peut pas être garantie).

### C) Troisième étape : contrôle de qualité

L'antivenin ainsi obtenu doit répondre à plusieurs critères :

- son pouvoir neutralisant : l'efficacité est mesurée en nombre de DL<sub>50</sub> (dose létale 50) du venin neutralisé par millilitre de l'antivenin. Plus cette dose est forte, plus le produit sera efficace. La DL<sub>50</sub> étant définie par la dose entraînant la mort de 50% des animaux testés (souvent il s'agit de la souris).
- sa spécificité : un antivenin est soit monospécifique, soit polyspécifique selon qu'il est censé neutraliser un type de venin ou plusieurs. Des études permettent de constater si le produit fabriqué peut avoir des réactions croisées avec d'autres venins que celui utilisé pour le fabriquer (paraspécificité).
- son innocuité concernant l'absence de bactéries ou de substances pyrogènes: des tests étudiant l'apyrogénicité et la mise en culture à la recherche de germes sont effectués.

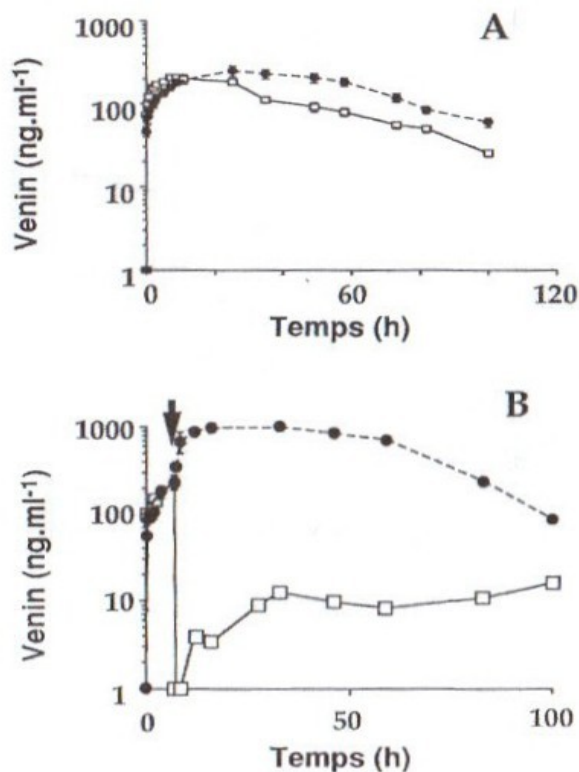
#### 5.2.2.3. Mode d'action de l'antivenin

Les paramètres pharmacocinétiques du venin de *Vipera aspis* et ceux des anticorps de l'immunothérapie antivenimeuse ont été étudiés chez le lapin.

Ainsi le venin de *Vipera aspis* contient des protéines jouant un rôle dans la toxicité de poids moléculaire compris entre 6 et 100 kDa. Les concentrations plasmatiques des protéines de poids moléculaire compris entre 6 et 60 kDa ont été suivies par test Elisa et par mesure de radioactivité après radiomarquage des protéines. Dans cette étude, la population étudiée était des lapins qui avaient subi des injections intramusculaires et intraveineuses de venin de *Vipera aspis*, l'étude a été poursuivie en analysant l'effet d'injections intraveineuses et intramusculaires d'antivenin.

Cette étude met en évidence une élimination plus rapide du venin injecté en intraveineuse que lors d'une injection intramusculaire (proche des conditions naturelles d'envenimation). Dans les 2 cas, le volume de distribution est supérieur au volume plasmatique traduisant une très forte affinité pour les tissus. Après administration intramusculaire, le venin atteint une concentration plasmatique maximale 5 à 7 heures après l'injection. Ceci est tout à fait corrélé avec la cinétique d'apparition des signes cliniques observés chez l'homme lors d'une envenimation où l'on constate l'apparition de signes généraux dans les heures suivant la morsure. Le temps de résorption du venin à partir du site d'injection est très rapide puis se ralentit en maintenant ainsi des concentrations plasmatiques élevées de venin pendant plusieurs jours. La biodisponibilité est d'environ 65% et ne varie pas selon la dose administrée.

Les paramètres pharmacocinétiques du venin ont ensuite été étudiés après injection d'antivenin. Ainsi, après injection intraveineuse d'antivenin, il est observé une redistribution du venin (qu'il soit injecté en intraveineux ou intramusculaire) du compartiment extravasculaire vers le compartiment vasculaire où il est immunocomplexé par les fragments F(ab')<sub>2</sub> de l'antivenin. Les concentrations plasmatiques de venin sont 10 fois plus importantes après administration d'antivenin 7 heures après l'injection de venin. En effet, les immunoglobulines se distribuent principalement dans le secteur vasculaire et se lient aux protéines libres du venin. Ainsi, il se crée un gradient de concentration entre le secteur extravasculaire où se trouvent les protéines libres du venin et le secteur vasculaire où elles sont complexées par les anticorps. Ensuite les concentrations plasmatiques de venin libre baissent pour devenir indétectables jusqu'à 96 heures. (illustration 19)



Pharmacocinétique du venin de *V. aspis* injecté par voie musculaire chez le lapin.

Le venin (750 µg/kg) est injecté au temps 0 puis détecté par Elisa (trait plein) et par mesure de la radioactivité (trait haché).

A : pharmacocinétique du venin en absence d'immunothérapie.

B : pharmacocinétique du venin après injection intraveineuse de 25 mg d'antivenin Ipser Europe® (flèche), 7 heures après l'envenimation expérimentale.

Illustration 19: Pharmacocinétique du venin de *V. aspis* d'après [33, 34]

Ainsi cette étude permet de mettre en avant les 2 principaux mécanismes de neutralisation du venin par les immunoglobulines :

- La redistribution du venin tissulaire vers le secteur vasculaire.
- La séquestration des antigènes du venin par les immunoglobulines formant des complexes immuns.

Cette étude a aussi permis de mettre en évidence une meilleure efficacité de l'immunothérapie par voie intraveineuse par rapport à la voie intramusculaire avec une biodisponibilité des anticorps de 100% après injection intraveineuse alors qu'elle n'est que de 50% après intramusculaire.

Enfin, la meilleure efficacité des fragments F(ab')<sub>2</sub> par rapport aux fragments Fab a pu être mise en évidence. Ceci s'explique par une vitesse d'élimination des fragments Fab rapide avec une réapparition de venin libre plasmatique quelques heures après l'injection d'antivenin, relatant une action de courte durée. De plus, le volume de distribution des fragments Fab est plus important que celui des F(ab')<sub>2</sub> : la redistribution du venin est donc inférieure.

Par ailleurs, il a été démontré une modification des paramètres pharmacocinétiques des anticorps en présence des protéines du venin. Ainsi, les fragments F(ab')<sub>2</sub> ont un volume de distribution plus important et une élimination plus rapide (complexés aux protéines du venin les anticorps peuvent être phagocytés et donc éliminés par un mécanisme cellulaire). Tandis que pour les fragments Fab : le volume de distribution diminue et le temps d'élimination est plus important (les complexes Fab/venin ont une masse moléculaire supérieur au seuil de filtration glomérulaire mais contrairement aux complexes F(ab')<sub>2</sub>/venin, ils sont solubles et ne peuvent être éliminés par phagocytose). [33, 34, 35].

#### 5.2.2.4. Effets secondaires de l'administration de l'immunothérapie.

L'administration d'immunoglobulines de l'antivenin expose à 2 risques redoutés :

- la réaction allergique immédiate ou retardée découlant de l'administration de protéines hétérologues. Elle est due à la capacité des immunoglobulines à activer le complément. Cette réaction est variable selon la nature de l'antivenin, la dose administrée, le mode et la voie d'administration et à l'exposition antérieure du sujet à des substances sensibilisantes. Avec l'utilisation de fragments F(ab')<sub>2</sub>, le taux de réactions allergiques est très faible : 0,5 % sur plus de 200 patients traités par Ipser Africa®, aucune avec le Viperfav® sur une série de 79 patients. [36]
- La maladie sérique : elle est due à la formation de dépôts de complexes immuns dans les tissus et apparaît tardivement : plusieurs jours à plusieurs semaines plus tard. Elle peut se manifester par de la fièvre, une éruption cutanée, un prurit, des arthralgies, une protéinurie transitoire. Les formes sévères se traduisent par une glomérulonéphrite aigüe avec vascularite voire neuropathie. [37]

#### 5.2.2.5. Antivenin disponible en France : le Viperfav®

##### A) Composition du Viperfav®

Le Viperfav®, seul traitement antivenimeux commercialisé en France, est fait à partir de fragments F(ab')<sub>2</sub> d'anticorps équins actifs sur *Vipera berus*, *Vipera aspis* et *Vipera ammodytes* (500 DL50, 1000 DL50, 1000 DL50 respectivement pour 4 ml de solution). [38]

## B) Utilisation pratique de l'immunothérapie

Dès lors qu'il s'agit d'envenimations de grade 2 et 3, l'immunothérapie est recommandée.

Le Viperfav® est à usage strictement hospitalier. Il doit être administré sous surveillance continue. En effet, celui-ci contenant des protéines hétérologues, il existe un risque potentiel d'anaphylaxie.

Le dosage recommandé est de 4 ml en intraveineux pour toute victime de morsure. Ainsi la dose est la même en pédiatrie, la quantité de venin injecté étant la même pour un adulte que pour un enfant. Par contre la dilution du produit n'est pas la même. La solution doit être diluée dans 100 ml de sérum physiologique et administrée en intraveineuse lente sur 1h (dans 50 ml pour les enfants de moins de 10 ans). Au début, le débit doit être plus lent de l'ordre de 15 gouttes par minute ou 50 ml par heure puis augmenter en l'absence de signes de mauvaise tolérance.

Il est possible de répéter cette dose si des signes généraux persistent 4 heures après la première. La persistance de l'œdème ne doit pas être un facteur déterminant pour faire une nouvelle injection : celui-ci met plusieurs jours voire semaines à disparaître totalement.[21]

Si des signes d'intolérance apparaissent, le débit pourra encore être diminué. Dans l'hypothèse d'apparition de signes anaphylactiques ou état de choc la perfusion devra être arrêtée.[16, 38]

D'après les travaux de Boels, cette dose doit être administrée le plus tôt possible après la morsure (moins de 10 heures) pour être le plus efficace possible, et la répétition de doses ne réduisant pas la durée d'hospitalisation chez les patients grade II et III semble peu utile. La première dose permet une diminution de la veninémie, celle ci ne remontant jamais après.[16, 27]

La tolérance est très bonne puisqu'aucun effet secondaire immédiat ou retardé n'a été observé jusqu'alors : pas de choc ou de réaction anaphylactique ni de maladie sérique. [16, 27]

Les contre indications à utiliser le Viperfav® sont : antécédent d'allergie aux protéines équine ou aux protéines hétérologues. Cependant cette contre-indication est relative, le pronostic vital ou fonctionnel du patient étant en jeu. Il est donc nécessaire d'évaluer la balance bénéfice-risque. De plus, le produit ne pouvant être administré qu'en milieu hospitalier sous surveillance continue, l'apparition d'une anaphylaxie au décours de l'administration de l'immunothérapie pourra être rapidement jugulée par un traitement spécifique.



Ainsi, de l'adrénaline ou de la noradrénaline doivent être immédiatement disponibles et sont administrées à la seringue électrique par incréments de 1 mg/h. En cas de choc anaphylactique, l'administration de l'antivenin est arrêtée jusqu'à obtenir une hémodynamique stable avec les catécholamines puis reprise tout en poursuivant les amines et une corticothérapie parentérale. [28, 38]

## 6. PRONOSTIC

### 6.1. Facteurs de risque liés à la victime

Certains facteurs sont identifiés comme péjoratifs :

- Les morsures chez l'enfant sont plus graves, le rapport quantité de venin par unité de poids étant plus élevé que chez l'adulte [13]
- les pathologies viscérales préexistantes tels que insuffisance rénale, insuffisance cardiaque, diabète sont des facteurs de mauvais pronostic [13]
- les morsures chez la femme enceinte : elles sont de mauvais pronostic à la fois pour la mère et le fœtus. Ainsi une revue de la littérature sur les envenimations pendant la grossesse par Lee Langley, fait état de complications à type d'avortements spontanés, malformations foetales, prématurité, morts in utero par rupture placentaire. De plus, il était retrouvé un taux de décès maternel supérieur au taux de décès dans la population générale. [39]

### 6.2. Facteurs péjoratifs liés au venin

Comme nous l'avons déjà vu précédemment, la quantité de venin injecté est directement corrélée à la gravité du tableau mais aussi à sa composition qualitative en toxines (différente d'une espèce à l'autre mais aussi d'un individu à l'autre). Ces paramètres ne sont bien sûr pas anticipables. [13]

### 6.3. Facteurs de risque liés à la prise en charge

Le délai de prise en charge, surtout lors d'une envenimation modérée à sévère, est prépondérant dans le pronostic. En effet, il est certain que le taux de mortalité élevé, observé dans les pays en voie de développement, est bien sûr lié à un manque de moyens de ces régions mais aussi à un retard de prise en charge (structures adaptées éloignées, retard de consultation). [39]

## 7. PRÉVENTION

Quelques règles simples, mais efficaces peuvent être énumérées : [28]

- La meilleure prévention passe par l'évitement de tout contact avec les serpents !
- Il est conseillé de porter des vêtements amples et longs (pantalons, manches longues) ainsi que des chaussures montantes, solides lors de déplacements en campagne.
- En cas de morsure, il ne faut absolument pas que l'entourage essaie de capturer le serpent mis en cause.
- Il ne faut pas introduire la main ou le pied nus dans des orifices du sol ou de murs.
- Devant un serpent, il faut reculer lentement, ne pas essayer de l'effrayer, ou de le faire fuir.
- L'environnement proche de la maison doit être entretenu de sorte à couper les herbes hautes, éviter les plantes grimpantes, réparer les fissures, orifices dans les murs ou sols...
- La nuit, il est conseillé de se déplacer avec une lampe.
- Il ne faut pas dormir à la belle étoile sur le sol ou à proximité d'habitats possibles de serpents (amas de pierre, bois, broussailles, champ de hautes herbes...)
- Il faut se méfier des serpents morts, même avec têtes décapitées car celles-ci conservent la faculté de mordre au moins une heure après et le venin est toujours actif.

## 8. CAS DES ENVENIMATIONS PAR SERPENTS EXOTIQUES EN FRANCE

### 8.1. Caractéristiques

Les risques d'envenimation par serpents exotiques en France Métropolitaine concernent 3 types de populations :

- les éleveurs amateurs avec le phénomène de « nouveaux animaux de compagnie » (NAC)
- les instituts de recherche (élevage à des fins médicales par exemple)
- les centres d'exposition fixes (zoo) ou mobiles (à des fins didactiques ou financières)

Les détenteurs de NAC sont de plus en plus nombreux. Parmi ces animaux, les serpents exotiques sont de plus en plus prisés. Leur acquisition est devenue facile malgré un encadrement législatif restreint.

Ainsi en 2004, 22 % des animaux capturés par la Brigade des Sapeurs Pompiers de Paris étaient des reptiles dont 17 % venimeux contre 15 % en 1999.

En France, l'incidence de ces morsures « induites » est estimée à 1 ou 2 cas par an et par million d'habitants. Ce chiffre est sans doute sous-estimé du fait de l'absence d'obligation de déclaration et par l'absence au recours médical des détenteurs frauduleux sous peine de sanction.

Entre 1997 et 2000, en France, 31 envenimations ont été recensées sans décès par l'équipe de Vieillefosse. [40]

Les morsures par serpents exotiques, contrairement aux morsures par serpents autochtones, sont plus fréquentes en régions urbaines à forte densité. Il n'existe pas de répartition selon les saisons ou le nycthémère.

La localisation préférentielle de la morsure est la main dans 90 % cas, là aussi c'est l'inverse des morsures accidentelles qui sont plutôt localisées aux membres inférieurs.

Le risque de morsure semble être le même selon les amateurs ou les professionnels : ainsi quel que soit le manipulateur, la fréquence moyenne d'accidents et de un tous les 5 ans.

Une autre différence avec les morsures accidentelles est que le serpent est toujours identifié.[41]

## 8.2. Les différences cliniques selon les espèces

Les espèces de serpents venimeux les plus prisées sont particulièrement dangereuses : les Vipérinés, les Crotalinés, les Elapidés.[42]

### A) Les morsures de Vipérinés

Ce sont souvent des espèces provenant d'Afrique ou d'Asie : leur venin provoque alors un syndrome associant des signes locaux et des troubles de coagulation qui peuvent être majeurs. Les complications infectieuses sont fréquentes de même que les séquelles secondaires aux troubles cutanés (nécrose).

### B) Les morsures de Crotalinés

Ils proviennent d'Asie ou d'Amérique. Les envenimations se traduisent par un syndrome local majeur associé à un syndrome hémorragique constant très sévère.

### C) Les morsures d'Elapidés.

Ces serpents sont présents sur les continents américain, asiatique, africain, océanique. Leur venin est hautement neurotoxique, aboutissant au syndrome cobraïque. Celui-ci associe des signes locaux mineurs à une atteinte des paires crâniennes. En l'absence de traitement, il est retrouvé des troubles de conscience, l'apparition de troubles moteurs pouvant aller jusqu'à l'arrêt respiratoire par paralysie diaphragmatique.

A noter que certains éleveurs amateurs font des croisements entre espèces aboutissant à des serpents hybrides où la symptomatologie peut être panachée et mettre les praticiens en difficultés.

## 8.3. Traitement

Ces patients doivent être acheminés au plus vite dans une structure hospitalière.

Le membre mordu doit être immobilisé, l'analgésie assurée, la vaccination antitétanique vérifiée.

Dans tous les cas, un traitement symptomatique devra être entrepris.

Le problème thérapeutique réside en l'indication d'immunothérapie. En effet, plusieurs questions se posent : est-elle indiquée, où trouver l'antivenin, lequel utiliser, où s'en procurer ? [41, 42]

### 8.3.1. Indications d'immunothérapie

Une gradation clinico-biologique de ces envenimations est proposée afin de guider le praticien en charge du patient.[43] (tableau 5)

Comme les envenimations vipérines, l'antivenin est indiqué dès le stade 2.

GRADES	SYNDROME VIPERIN		ANOMALIES BIOLOGIQUES	SYNDROME COBRAIQUE	SIGNES GENERAUX OU HEMODYNAMIQUES
	SIGNES LOCAUX	HEMORRAGIES			
0	Trace de crochets, douleur minime, pas d'oedeme, oedeme ne dépassant pas le coude ou le genou	0	0	0	0
1	Douleur importante, oedeme ne dépassant pas le coude ou le genou	0	Anomalies mineures de l'hémostase :  80<plaquettes<150G/L  45%<TP<70%  1<Fibrinogène<2g/L	0	0
2	Oedeme dépassant le coude ou le genou, phlyctène, nécrose mineure		Coagulopathie patente  plaquettes < 80G/L  TP<45%, TCA x2 ,  fibrinogène < 1g/L  créatinine>120µmol/L	Signes neurologiques d'alerte (ptösis +++)	Vomissements, diarrhées, hypotension artérielle, diarrhées, précordialgies
3	Oedeme atteignant le tronc, nécrose étendue	Épistaxis, hémoptysie, saignements digestifs, autres saignements	Coagulopathie, Hémoglobine<9g/dL	Détresse respiratoire, coma, convulsions	État de choc

Tableau 5: gradation clinicobiologique selon Larréché [43]

### 8.3.2. Choix et accessibilité de l'antivenin

Dans le cadre d'envenimation par serpents exotiques, il est indispensable de prendre un avis auprès d'un expert, voire de consulter un site Internet adapté (annexe).

Les antivenins adaptés sont particulièrement difficiles à se procurer : il s'agit pour la plupart de produits n'ayant pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans notre pays donc la démarche administrative d'obtention est compliquée. De plus, les caractéristiques de ces antivenins sont moins bien maîtrisées quant à leur degré de pureté, les effets secondaires...

La législation française impose aux éleveurs et aux reptilariums de stocker les antivenins mais pas aux amateurs.

Afin de faciliter l'accès, une banque de sérums antivenimeux (BSA) a été mise en place par le Centre Antipoison d'Angers : celle-ci dispose de Viperfav®, Antivipmyn-Tri® et Fav-Afrique®. Les hôpitaux militaires possèdent du Fav-Afrique®. Enfin, le réseau Suisse des dépôts d'antivenins possède un stock important d'antivenins.

Comme il n'est pas aisé de se procurer les immunoglobulines spécifiques du venin mis en cause, il faut compter sur la paraspécificité des anticorps (réactions croisées) des différents antivenins disponibles. Ainsi avec ceux de la BSA, il est possible de traiter une trentaine d'envenimations sur les 150 espèces recensées dans le territoire français. D'autres sérums sont donc en attente d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) pour améliorer la prise en charge. [40, 41, 44]

# ÉTUDE RÉTROSPECTIVE DES CAS DE MORSURES EN LIMOUSIN DE 2006 À 2010

## 1. MATÉRIEL ET MÉTHODES

### 1.1. Patients

Nous avons étudié de façon rétrospective tous les cas de morsures de serpents pris en charge dans les services d'urgence des hôpitaux du Limousin entre le 1er janvier 2006 et le 31 décembre 2010.

### 1.2. Méthode

Les différents chefs de service des urgences ont été contactés afin de faire le recueil des dossiers par contacts téléphoniques ou par e-mail. Les dossiers inclus étaient ceux dont le diagnostic principal ou le diagnostic secondaire étaient cotés « Effet toxique du venin de serpent » soit le code T63.0 de la classification CIM-10 (Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes 10ème révision).

Les hôpitaux contactés étaient : CHRU Dupuytren de Limoges comprenant le service d'urgences adultes et le service d'urgences pédiatriques, CH de Guéret, Tulle, Brive, Ussel, Saint Yrieix, Saint Junien.

Après de multiples relances les CH d'Ussel, de Saint Yrieix et de Saint Junien n'ont pas accédé à notre requête et ont donc dû être exclus de l'étude.

Les données ont été collectées à l'aide d'une fiche questionnaire. Cette fiche comportait comme renseignements : les caractéristiques des patients, les circonstances de survenue de la morsure, le délai d'arrivée aux urgences après la morsure, le moyen d'arrivée ainsi que le mode d'admission aux urgences, les caractéristiques cliniques de la morsure, les résultats biologiques, le traitement reçu, la durée de surveillance, le mode de sortie.

Chaque patient a été coté selon un grade clinique répondant à la classification décrite dans le tableau 3 ci-dessus.

La gravité biologique a été déterminée selon les seuils fixés par la classification proposée par Harry P. décrite dans le tableau 4 ci-dessus.

### 1.3. Analyse statistique

Les informations recueillies ont été analysées avec le logiciel de statistiques Stata 8.2 Stata Corp Texas USA.

## 2. RÉSULTATS

L'analyse des dossiers a permis d'inclure 72 dossiers du 1er janvier 2006 au 31 décembre 2010.

### 2.1. Caractéristiques des morsures de serpents

#### 2.1.1. Période de morsures

Les morsures s'étalent de mars à décembre avec un pic d'incidence au mois de juillet. De façon générale les mois, où l'on constate le plus grand nombre de morsures sont les mois chauds. Avec seulement un cas au mois de décembre, les morsures sont presque nulles en hiver. (illustration 20).

Les morsures ont eu lieu entre 9 heures et minuit, la plupart ayant eu lieu entre 9 heures et 20 heures. Pour 18 patients, cette datation de la morsure n'était pas retrouvée. (illustration 21)



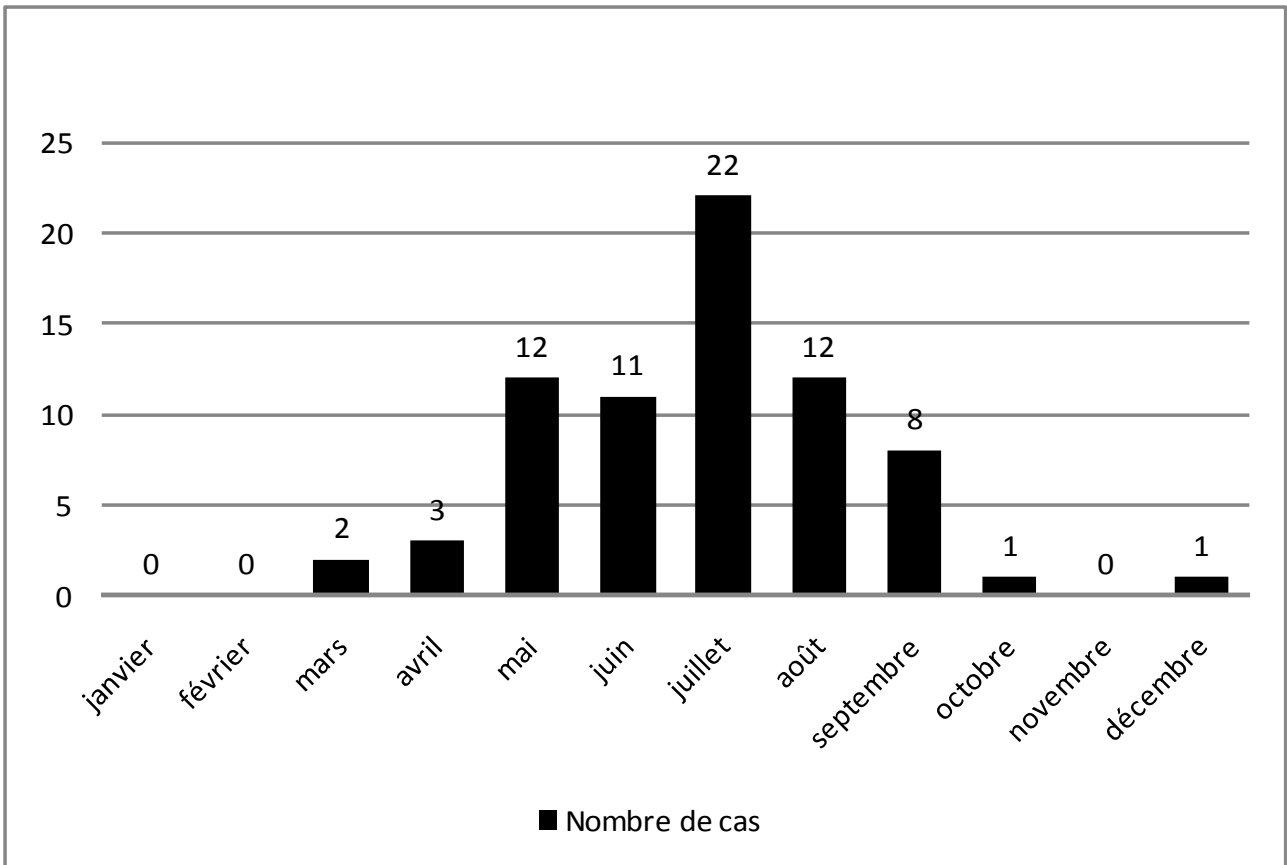


Illustration 20: Répartition des morsures selon le mois

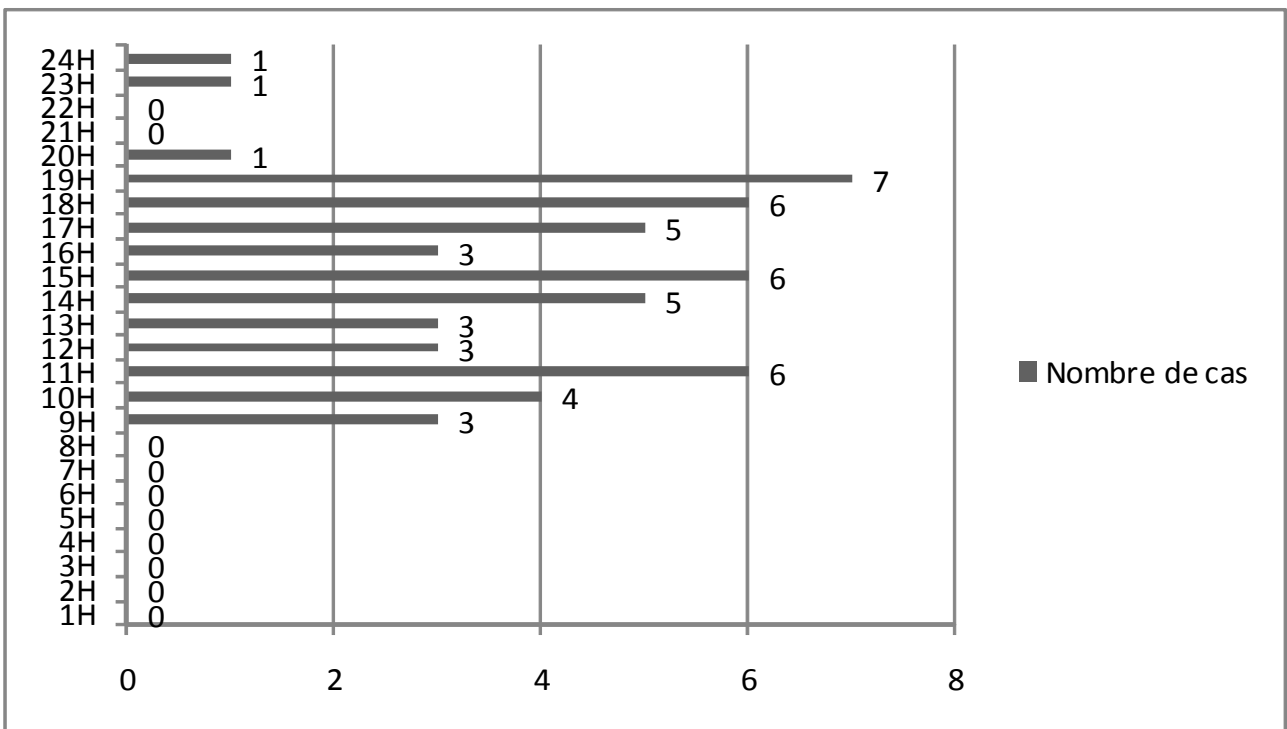
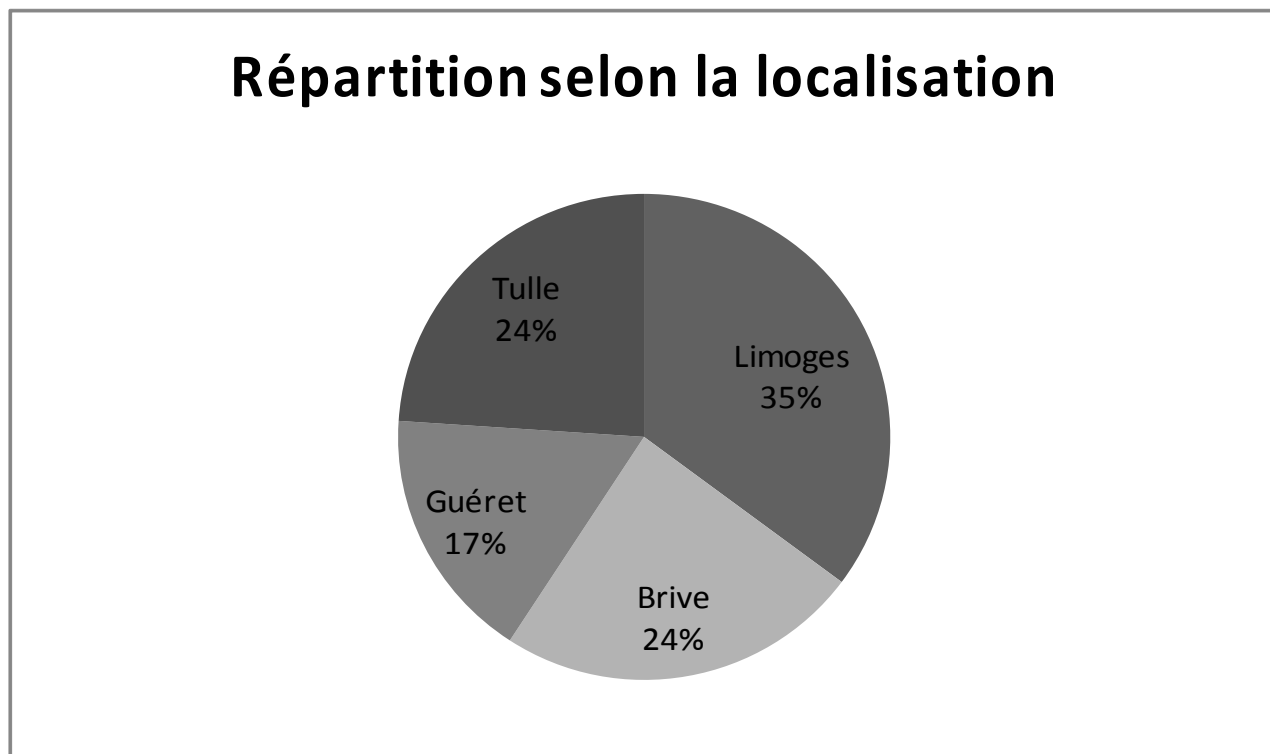


Illustration 21: Répartition des morsures selon le nycthémère

### 2.1.2. Circonstances de survenue

La répartition des morsures est peu différente selon les villes. (illustration 22)



*Illustration 22: Répartition des morsures par ville*

Le serpent était identifié dans 53% des cas. Les vipères sont mises en cause dans 35% des cas, 3 dossiers sont des morsures de couleuvre, un cas de morsure par crotale (mocassin à tête cuivrée) a été colligé. (illustration 23)

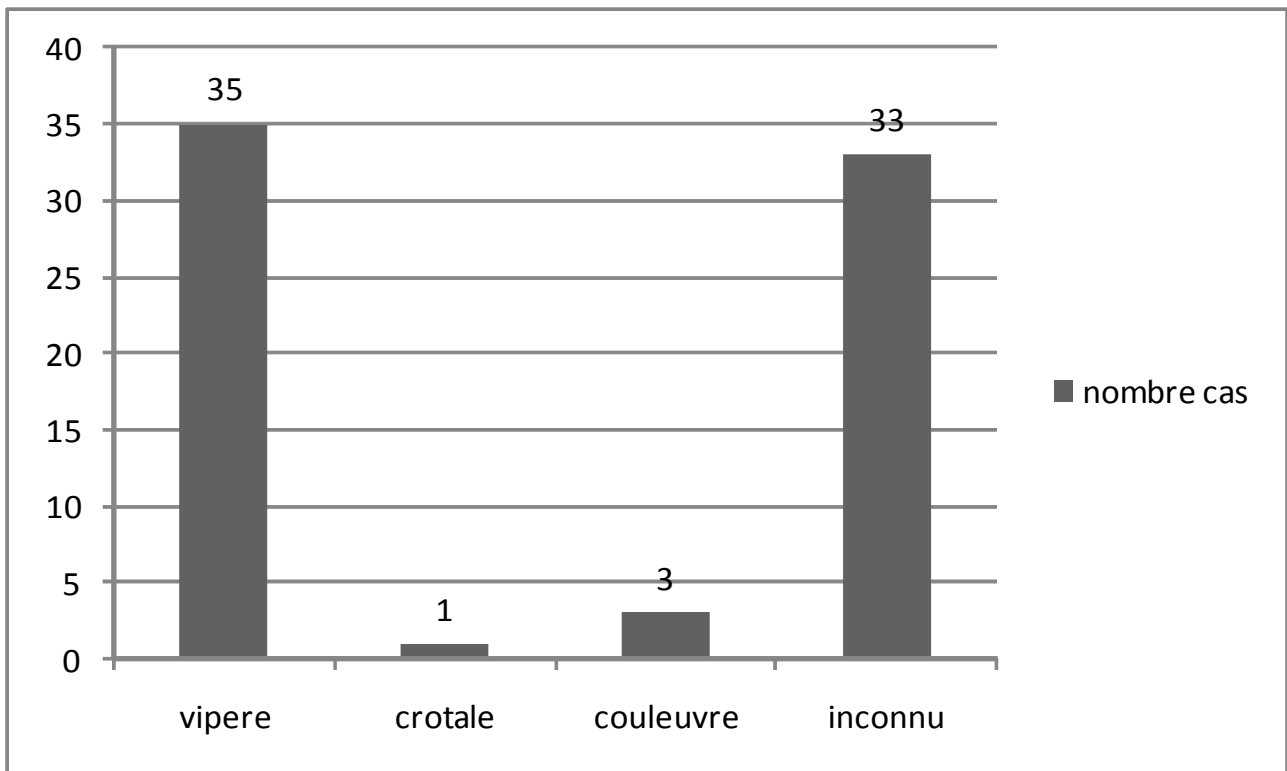


Illustration 23: Espèce mise en cause

### 2.1.3. Caractéristiques de la population étudiée

La population de l'étude se répartit en 26 femmes et 46 hommes. Le sexe ratio étant de 1,8. L'âge moyen de la population est de  $44,2 \pm 23,6$  (extrêmes : 2-88 ans). 23% de la population sont des enfants. (illustration 21)

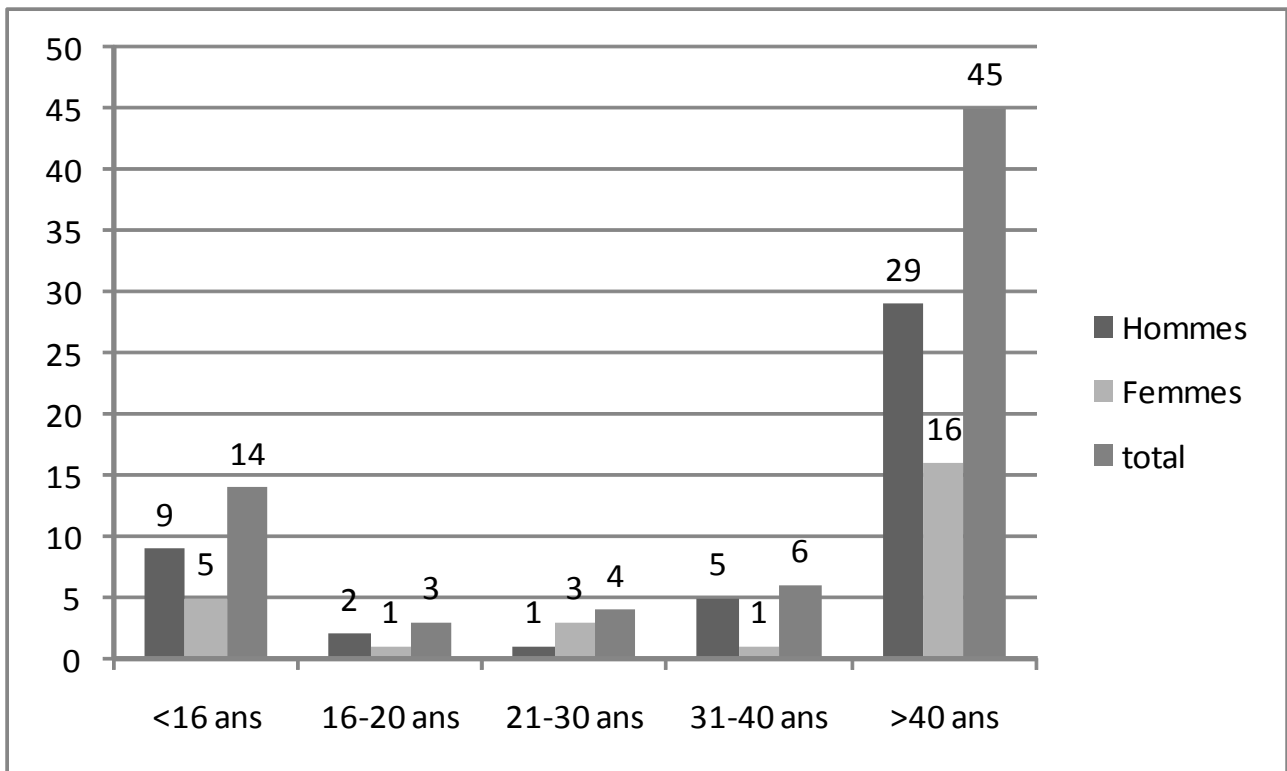


Illustration 24: répartition des morsures selon l'âge et le sexe

#### 2.1.4. Caractéristiques cliniques

Le siège de la morsure était le membre supérieur pour 39 patients, le membre inférieur dans 29 cas et un cas concernait la fesse. Pour 2 patients, la localisation de la morsure n'était pas retrouvée dans les dossiers. (illustration 25)

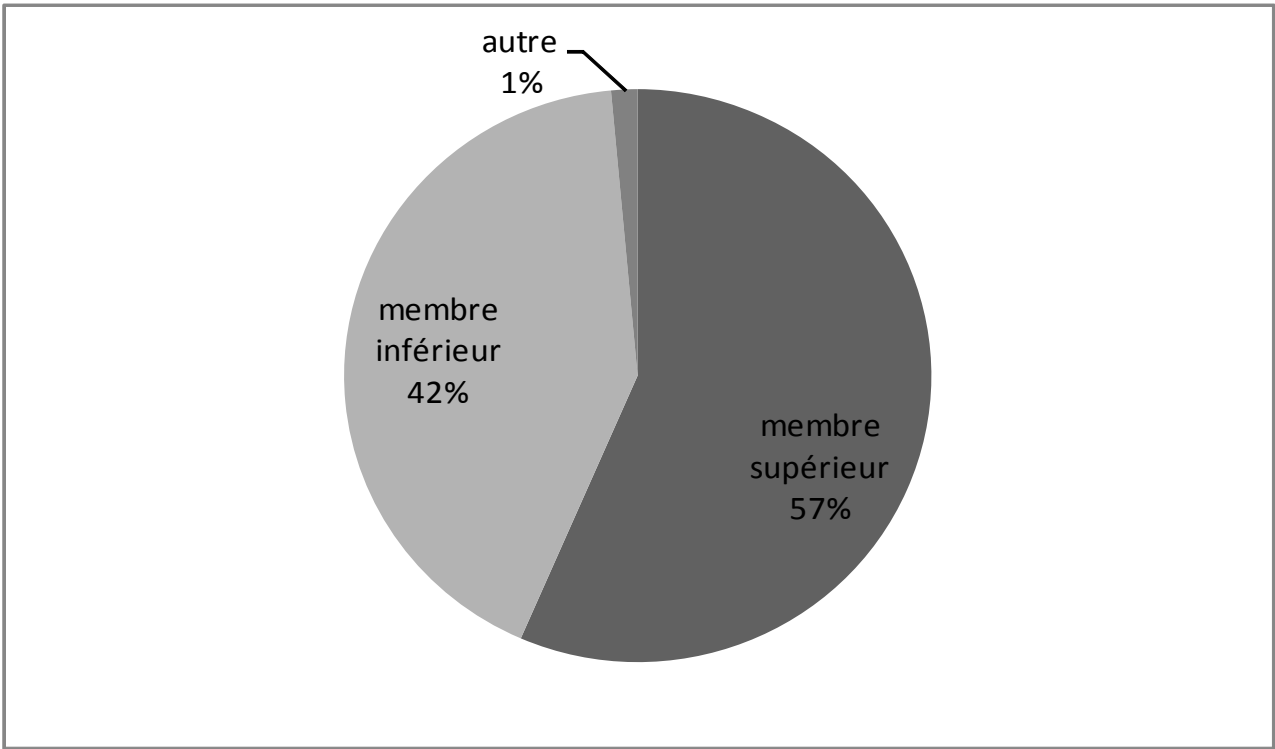


Illustration 25: Répartition selon le siège de la morsure

33 cas de morsures blanches ont été colligés. Les 39 envenimations étaient classées stade 1 pour 18 patients, stade 2 pour 20 patients et un cas d'envenimation stade 3. (illustration 26)

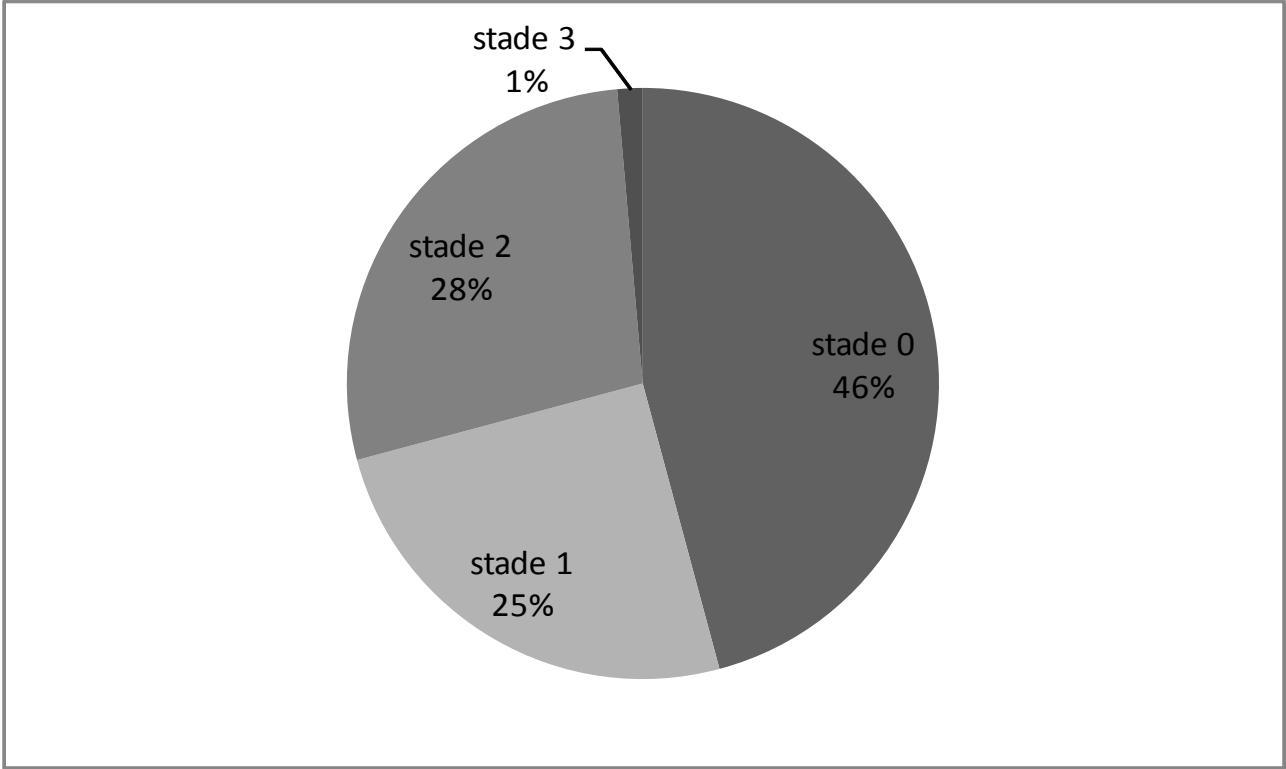


Illustration 26: répartition selon le grade d'envenimation

Les traces de crochets ont été retrouvées dans 49 cas, absentes dans 13 cas et non notifiées dans 10 cas.(illustration 27)

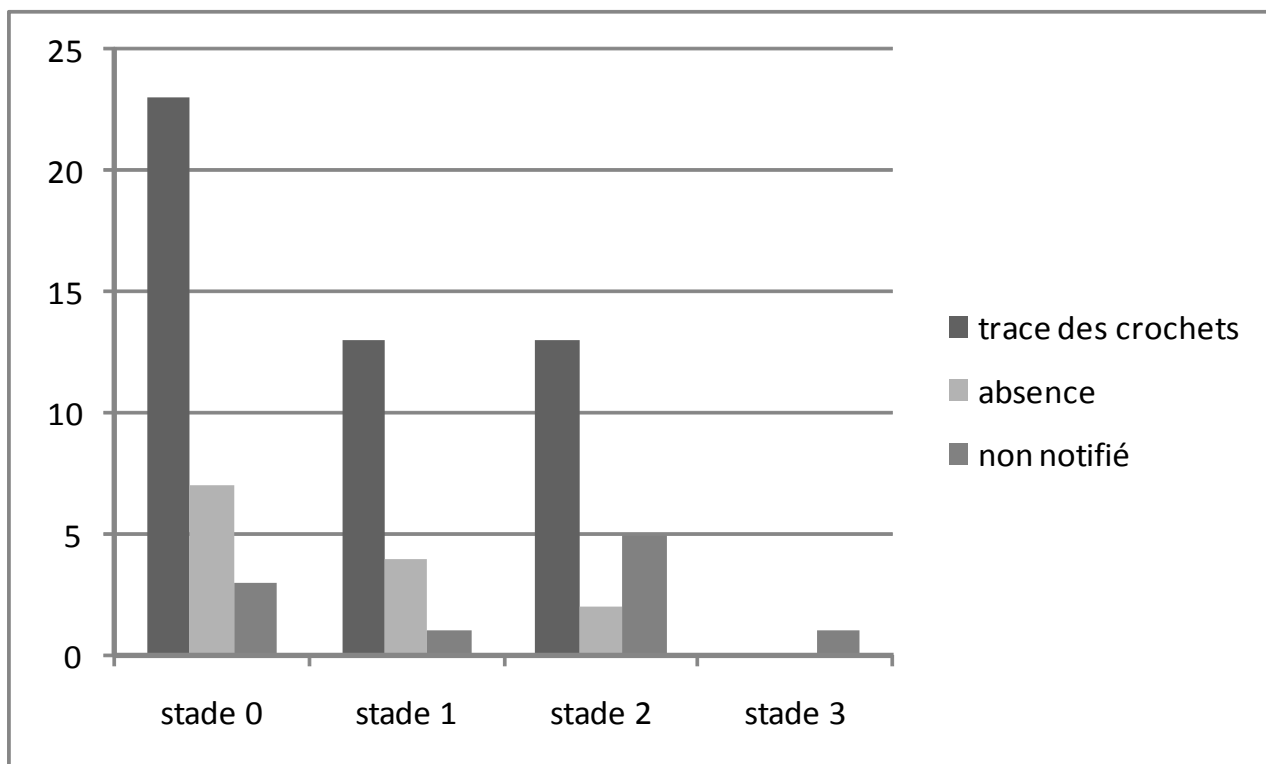


Illustration 27: Présence de traces de crochets selon le stade

Parmi les patients victimes d'envenimation, le syndrome vipérin avec œdème était toujours présent, avec cependant 2 données manquantes sur la présence ou non de ce symptôme pour 2 dossiers d'envenimation de grade 2. La précision de l'extension de l'œdème est absente pour l'envenimation de grade 3. Il n'en est pas retrouvé dans les morsures sèches. (illustration 28)

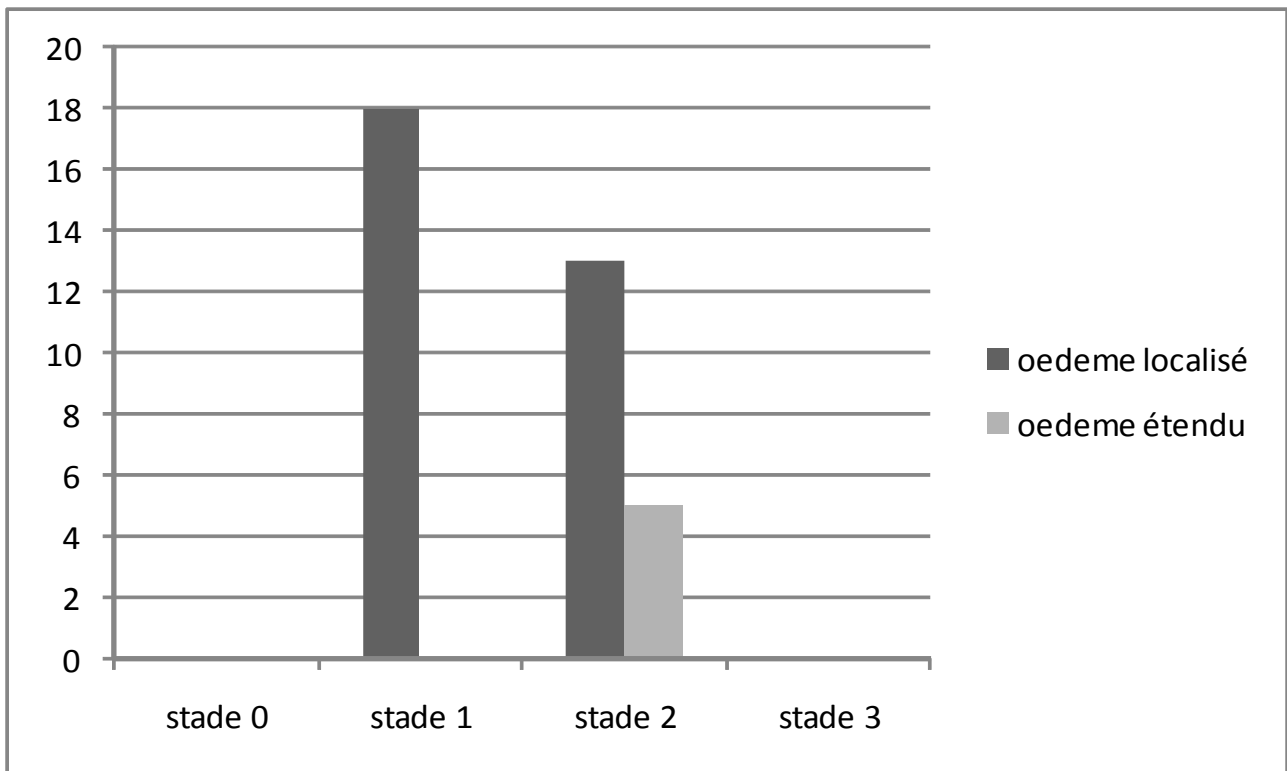


Illustration 28: importance de l'œdème selon la sévérité de l'envenimation

Les morsures ont été douloureuses dans 40 % des cas ; ce symptôme étant plus fréquemment présent en cas d'envenimation. (illustration 29)

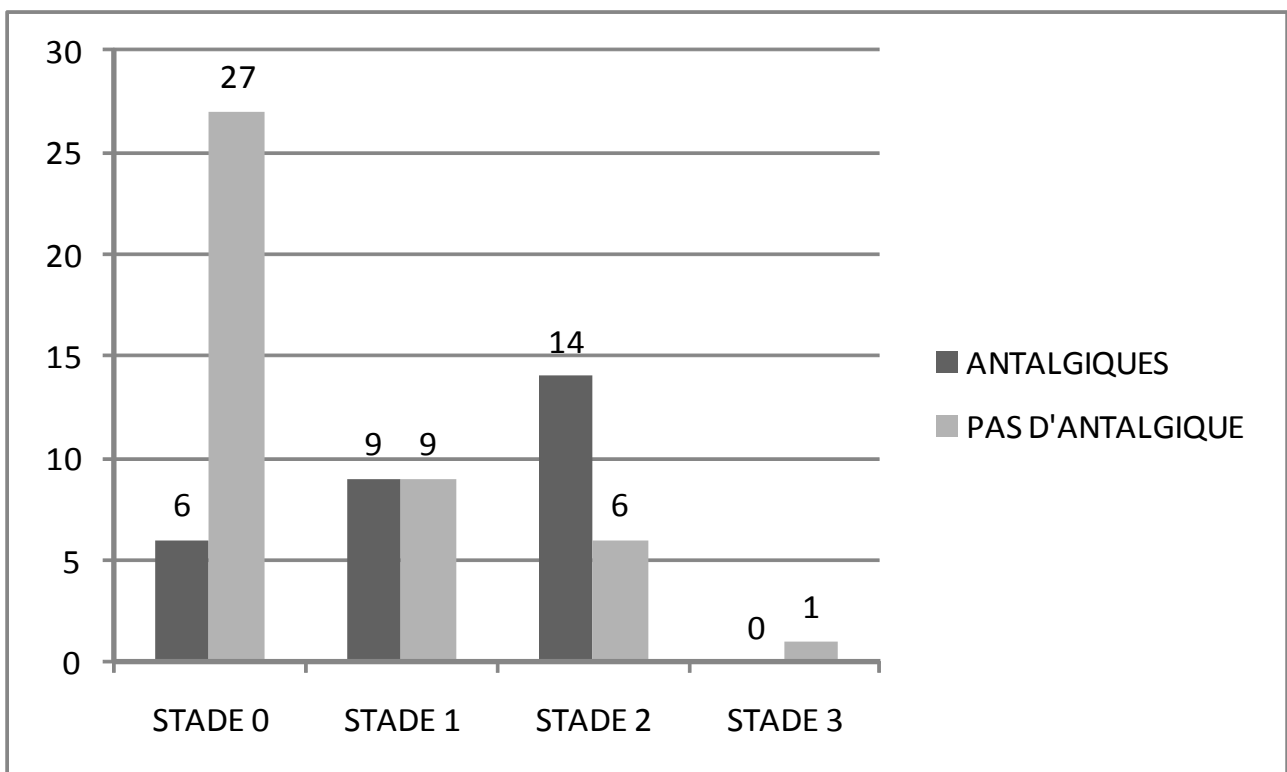


Illustration 29: Morsures douloureuses ayant motivé la prescription d'antalgiques selon le stade

Des signes généraux ont été retrouvés dans 9 cas : 8 étaient des envenimations classées stade 2, un était l'envenimation stade 3. Dans 8 cas sur 9, les signes généraux étaient des symptômes digestifs. 2 cas présentaient des signes neurologiques, 6 cas une hypotension artérielle.

Chacun présentait un ou plusieurs signes généraux. (illustration 30)

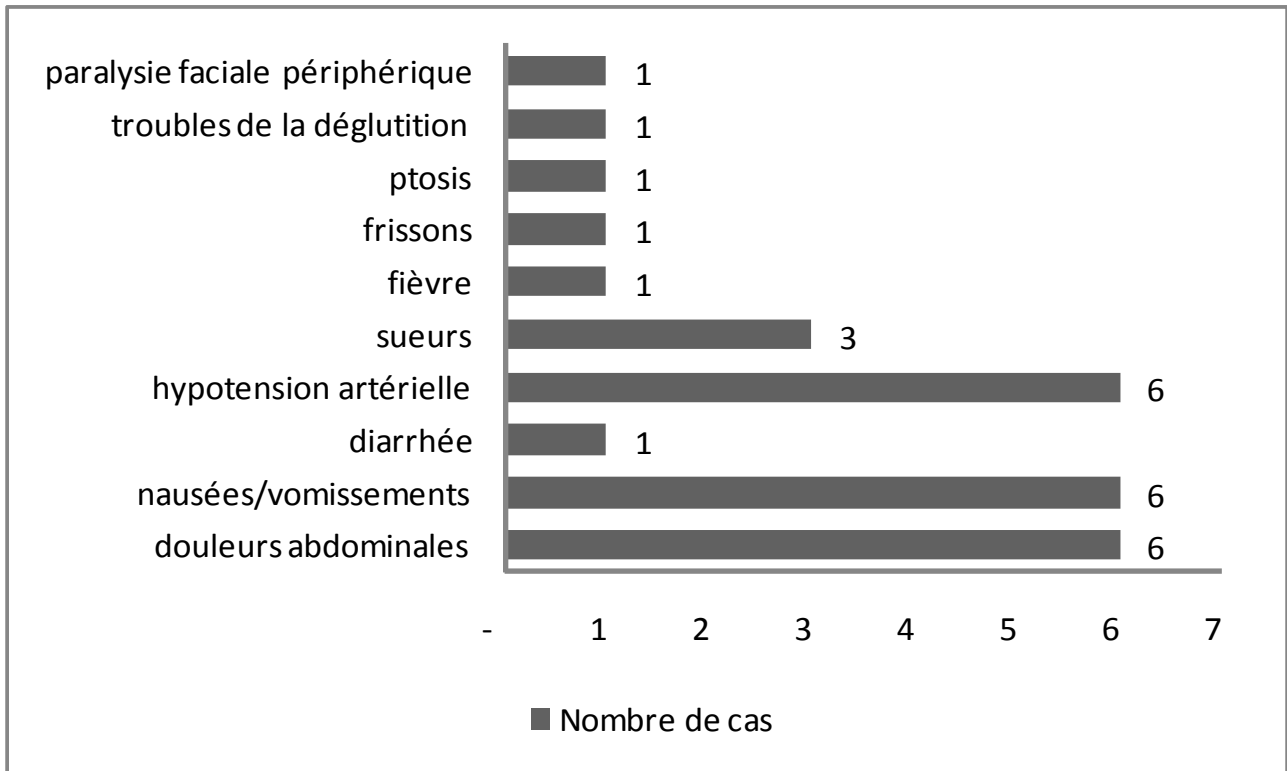


Illustration 30: Signes généraux retrouvés

### 2.1.5. Caractéristiques biologiques

Dans 54 % des cas un bilan biologique avec un hémogramme et un bilan d'hémostase a été réalisé. (illustration 31)

Un patient présentait une hyperleucocytose supérieure à 15 000/mm<sup>3</sup> et une thrombopénie à 148 000/mm<sup>3</sup>.



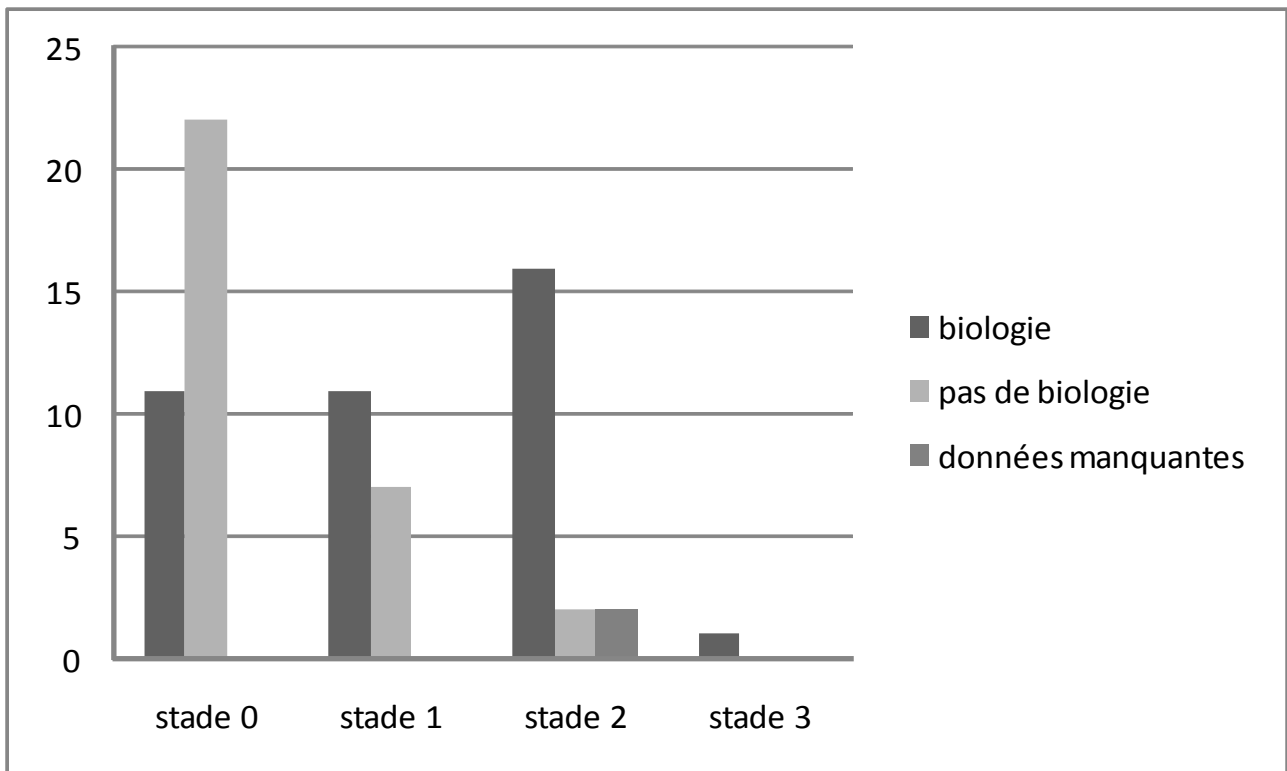


Illustration 31: Réalisation de bilan biologique selon le stade d'envenimation

## 2.2. Prise en charge

### 2.2.1. Délai de prise en charge

Le délai moyen de prise en charge est de  $8,33 \pm 22,2$  heures (extrêmes : 0,17–120 heures).

### 2.2.2. Traitement non spécifique

Des antalgiques ont été prescrits dans 29 cas. Il s'agissait pour la plupart d'un antalgique de palier I type paracétamol, pour les autres un antalgique de palier II était prescrit. Aucun morphinique n'a été délivré. Il n'était pas possible de déterminer si l'antalgie était adaptée à l'évaluation de la douleur, celle-ci n'étant pas systématiquement notifiée dans le dossier médical.

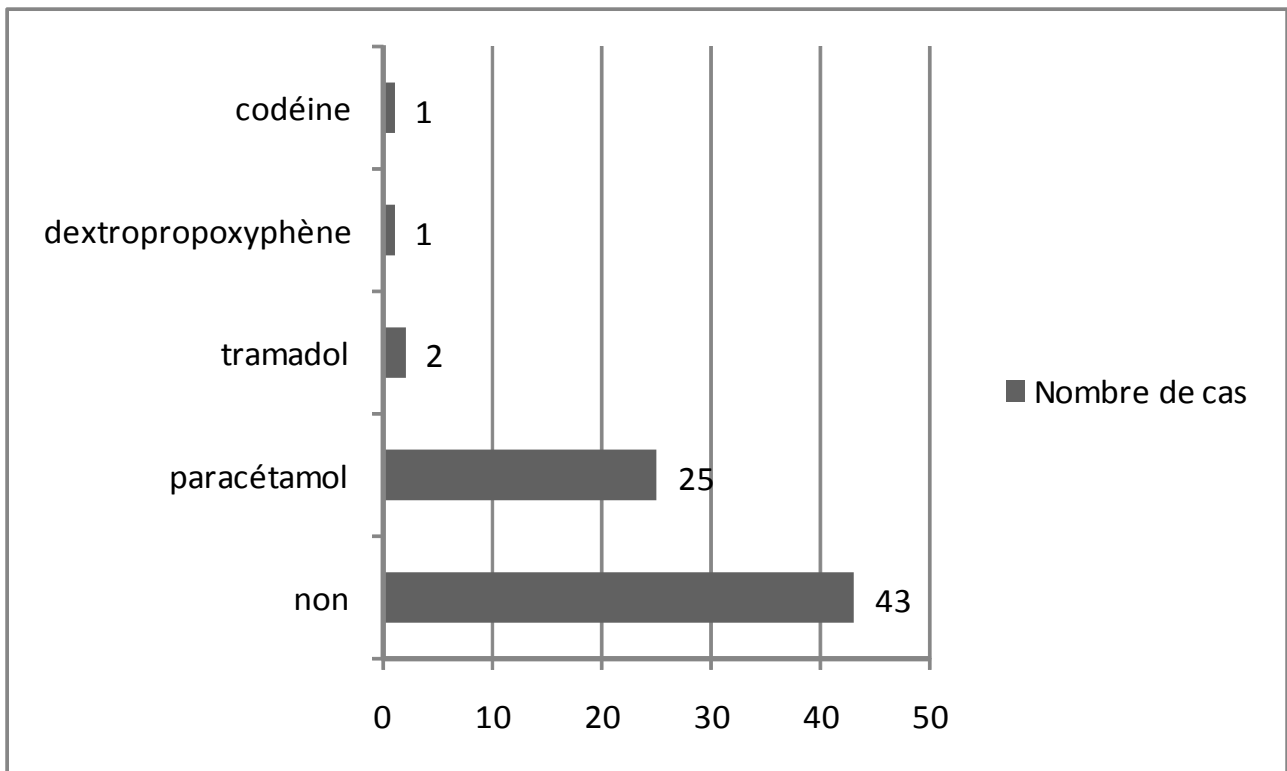


Illustration 32: Antalgiques utilisés

Dans 33 % des cas, un antibiotique a été prescrit de façon systématique. Dans presque tous les cas, il s'agissait d'amoxicilline-acide clavulanique ; seuls 2 cas ont bénéficié de pristinamycine devant des antécédents d'allergie aux pénicillines.

Le statut vaccinal antitétanique était noté dans 56 dossiers dont 15 qui, n'étant pas à jour, ont bénéficié d'une mise à jour selon les recommandations actuelles.

Dans 7 cas des corticoïdes ont été utilisés.

Sept patients ont reçu des antihistaminiques.

Aucun patient n'a reçu d'héparine en dose curative.

### 2.2.3. Utilisation d'immunothérapie antivenimeuse

Le Viperfav® a été utilisé dans 16 cas. Il s'agissait d'une injection d'une dose de 4 ml diluée (dans du sérum salé ou glucosé selon les centres), administrée sur une heure. Il a été utilisé pour des patients souffrant d'envenimation stade 2 et 3. Cependant, cinq patients d'envenimation stade 2 qui relevaient de ce traitement ne l'ont pas reçu. Chacun de ces cinq patients ne présentaient

aucun signes généraux mais avaient un œdème extensif. Il n'y a pas eu de décès parmi eux.

Le délai d'administration moyen était de 18,65 heures par rapport au moment de la morsure (extrêmes : 3-96 heures).

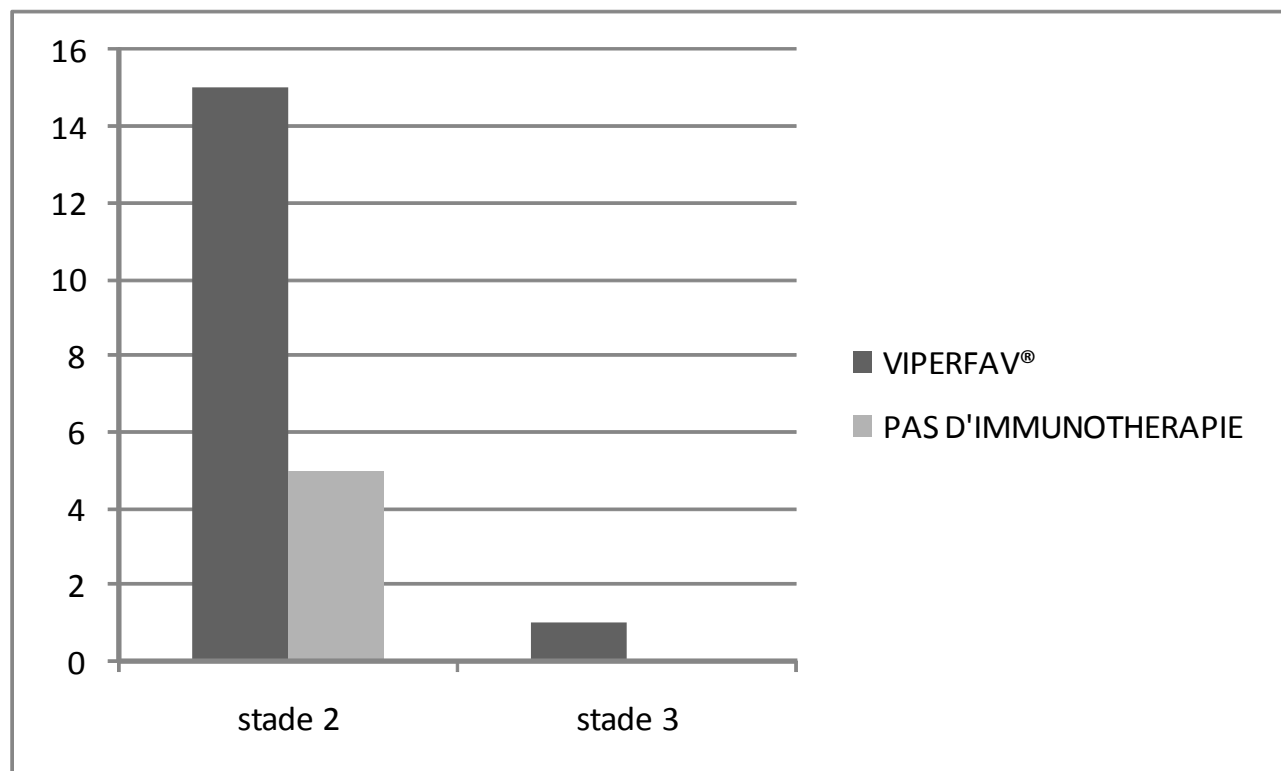


Illustration 33: Utilisation d'antivenin selon le stade d'envenimation

Aucun effet secondaire n'a été observé.

Pour 14 patients le traitement a permis la régression des signes généraux dans les 4 heures. Pour 2 patients dont ce n'était pas le cas, une deuxième dose a été administrée quatre heures après la première.

### 2.3. Surveillance et mode de sortie

Les patients de stade 2 et 3 ont tous été hospitalisés.

Pour les patients souffrant d'envenimation stade 0, la surveillance a été inférieure à 6 heures pour 48 % des patients (n=15) avec retour à domicile, les autres ont été surveillés plus de 6 heures et un de ces patients a été hospitalisé.

La surveillance moyenne des patients classés stade 1 était de  $10,7 \pm 7,4$  heures (extrêmes : 0-19). Deux patients sont sortis contre-avis médical.

Les stades 2 et 3 ont tous été hospitalisés.

### 3. DISCUSSION

#### 3.1. Caractéristiques des morsures de serpents en Limousin

##### 3.1.1. Population

Dans notre étude, nous avons recensé 72 patients mordus par un serpent sur 5 ans. Dans notre région, où la population était estimée à 740 700 habitants en 2008 [45], cela ferait une incidence de 1,94 cas de morsures pour 100 000 habitants et par an. Nous sommes donc légèrement en dessous du taux d'incidence estimé à 2,1 cas pour 100 000 habitants par an en France [21]. Cependant, les centres hospitaliers (Centres Hospitaliers de Ussel, Saint Yrieix La Perche et Saint Junien) n'ayant pas répondu à notre requête ont dû être exclus de notre étude. De plus, il ne s'agissait que d'un recensement de patients ayant consultés dans un service d'urgences : ainsi tous les « mordus » n'ayant pas eu recours à l'hôpital ne peuvent être retrouvés. Enfin, le facteur d'inclusion de notre étude étant la cotation « effet toxique du venin » T63.0 de la classification CIM 10, tous ceux qui ont été cotés différemment ne sont pas inclus dans notre étude. Nous pouvons donc penser que l'incidence dans notre région est plus importante que celle apportée par notre étude.

La population touchée est préférentiellement masculine de plus de 40 ans. Les femmes et les enfants sont moins touchés. Ceci s'explique surtout par les activités de jardinage ou bricolage d'extérieur plus souvent pratiquées par les adultes masculins.

##### 3.1.2. Circonstances des morsures

Comme décrit dans la littérature, les morsures ont lieu en saison chaude, la plupart étant constatées entre mai et septembre pour notre étude avec un pic au mois de juillet. Ceci s'explique par les activités humaines estivales que sont : activités agricoles, bricolage en extérieur et l'exposition ophidienne au soleil durant cette période, dans les endroits concernés par ces activités, ce qui majore donc le risque de rencontre homme-serpent. La morsure de décembre

correspond à un homme bricolant dans un mur de pierre où était tapie une vipère aspic qu'il a donc dû « déranger » en hibernation.

Par ailleurs la distribution nyctémérale est, elle aussi, concordante avec la littérature : les morsures ont lieu en journée au moment où les activités humaines et ophidiennes sont entreprises. [21]

Les serpents ne sont identifiés que dans la moitié des cas, s'agissant pour la plupart de vipères mais pas de précision sur la sous-espèce. L'identification est souvent difficile du fait de la fuite du serpent après la morsure mais aussi par méconnaissance des victimes. Un cas de morsure induite est retrouvée, causée par un mocassin à tête cuivrée : l'identification lors de ces morsures étant facilitée.

### 3.1.3. Caractéristiques cliniques

Les morsures, selon les différents auteurs, siègent préférentiellement aux membres inférieurs. Dans notre étude, au contraire, il s'agissait pour plus de la moitié des cas de morsures aux membres supérieurs. Là aussi, ceci s'explique plus par les activités humaines au moment de la morsure : jardinage et bricolage (désherbage à la main, faire du bois) retrouvées fréquemment dans les dossiers.

Dans notre étude, comme dans ce qui est décrit habituellement, la moitié des morsures étaient des morsures dites « sèches ». Les envenimations étaient mineures dans 50 % des cas (stade 1) et pour l'autre moitié des envenimations modérées (stade 2) exceptée une envenimation sévère avec hypotension artérielle prolongée.[21, 37]

Aucune aggravation d'envenimation n'a été notée : aucun stade 1 n'a évolué vers un stade 2.

Sur le plan clinique, la trace des crochets est retrouvée dans 68 % des cas de morsures. Dans les morsures sèches où elle était absente on peut penser que la vipère n'a pas eu le temps de mordre vraiment : fuite rapide, crochets non dépliés complètement au moment du contact avec la peau ?

Dans les autres cas d'envenimation , il se peut que la trace des crochets ait été plus difficile à distinguer du fait de l'œdème.

L'envenimation s'est traduit dans notre étude par un syndrome local œdémateux. Ceci est bien concordant avec les études réalisées sur les morsures de vipères Françaises contrairement aux vipères exotiques où s'associe la plupart du temps un syndrome hémorragique. [16, 18, 21, 37]

La douleur n'était présente que dans la moitié des cas et de façon plutôt modérée. Classiquement dans les morsures par Vipéridés, il est considéré que la douleur signe toute envenimation : dans notre étude, il n'est pas possible d'aboutir à cette conclusion, ce signe étant à la fois présent dans des morsures sèches et absent dans certaines envenimations.[22]

Aucun saignement n'a été observé, par contre des signes neurologiques confirment la présence de neurotoxines chez des sous espèces de vipères dans notre région.

Les troubles généraux les plus fréquemment observés étaient des troubles digestifs.

Aucune complication n'a été retrouvée dans notre étude.

#### 3.1.4. Cas particulier de la morsure par serpent exotique

Le cas de morsure par crotale (mocassin à tête cuivrée) de notre étude était particulier. Le patient s'est présenté comme étant un éleveur amateur, les circonstances précises n'étaient pas retrouvées dans le dossier mais il s'agissait d'une morsure lors de la manipulation du serpent.

Les signes cliniques retrouvés ont été : la trace d'un crochet au niveau d'un index, un œdème localisé au point de morsure.

Un bilan biologique a été réalisé ne retrouvant aucun signe de gravité.

Un appel à un centre de référence a été passé (Centre Antipoison de Marseille, Dr De Haro) : ce cas a été classé en envenimation minime (stade 1) et donc seul un traitement symptomatique a été envisagé.

Ce cas nous met donc en alerte sur la prise en charge spécifique de patients victimes de morsures par serpents exotiques que les praticiens aux urgences vont être amenés à manager de plus en plus souvent. En effet, chaque année il est dénombré de plus en plus de serpents venimeux. En ce qui concerne les morsures, leur nombre est lui aussi en augmentation sur les vingt dernières années. [41, 42]

Même si cette situation paraît anecdotique il faut y être préparé et formé afin de pouvoir adopter la bonne conduite à tenir.

#### 3.1.5. Caractéristiques biologiques

Un bilan biologique doit être prescrit pour toute envenimation, soit dès un stade 1. Dans notre étude, ce bilan a été prescrit pour 11 patients victimes de

morsures sèches alors que cela n'était pas indiqué. Par contre, il n'a pas été réalisé pour 7 patients de stade 1 et un patient de stade 2 où il y aurait très bien pu y avoir des signes de gravité biologiques.

Un seul de nos patients présentait des signes biologiques de gravité avec une hyperleucocytose et une thrombopénie modérées. Ce patient était classé stade 2 . Il avait bénéficié d'un traitement par immunothérapie ; quelques heures après, un contrôle biologique a été effectué et retrouvait une normalisation des taux de plaquettes et leucocytes.

Aucun trouble grave de l'hémostase n'a été observé dans notre étude.

## 3.2. Prise en charge

Nous constatons un délai de prise en charge assez long, ceci s'explique par un retard de consultation important des patients victimes de morsures sèches où souvent la morsure est passée inaperçue, le patient ne consultant que lorsqu'il se questionne sur les traces punctiformes que laissent les crochets (cas d'une femme ayant consulté 3 jours après la découverte des plaies punctiformes sans autres signes associés).

### 3.2.1. Traitements non spécifiques [27, 28, 37, 46]

Dans notre étude, dans 7 cas, il est noté la prescription de corticoïdes et dans 7 autres cas la prescription d'antihistaminiques comme traitement de l'œdème qui ne sont absolument pas recommandés, n'ayant prouvé aucune efficacité.

La prescription d'antibiotiques est présente dans 33 % des cas. Celle-ci n'est justifiée dans aucun cas de notre étude. En effet, selon les données actuelles, l'antibiothérapie ne doit être instituée que lors de signes de surinfection, de plaie souillée ou anfractueuse. Ainsi, l'utilisation abusive inadaptée d'antibiotiques entraîne un surcoût et un risque d'émergence de résistances à ces molécules.

La vérification du statut vaccinal antitétanique était retrouvée dans 77 % des cas. L'absence de notification dans le dossier peut être attribuée soit à un oubli de consignement dans le dossier, soit à une véritable absence de vérification, les dossiers informatisés utilisés n'ayant pas toujours de « cadre » spécifique. Ce statut doit bien sûr être vérifié devant toute effraction cutanée. Dans les cas de non protection, les mesures recommandées ont été mises en place : vaccination et/ou immunoglobulines spécifiques antitétaniques.

Nous notons aussi l'utilisation de « pompe à venin », type Aspivenin®, chez 2 patients et un autre qui a aspiré par succion en regard de la morsure. Il s'agit donc bien là d'une méconnaissance ou de fausses croyances sur les morsures. Le venin étant injecté profondément dans l'hypoderme, il ne peut y avoir d'efficacité de tels processus. Il est important de diffuser l'information quant à l'inutilité totale de ces produits tout comme toute autre technique de succion ou incision locale. L'utilisation de tels objets ou techniques peuvent être à l'origine de retard de consultation (le patient pouvant être rassuré provisoirement) mais aussi à une aggravation de la symptomatologie (diffusion du venin augmentée, aggravation de lésions cutanées).

Six patients avaient une hémodynamique instable avec hypotension artérielle systolique inférieure à 90 mmHg: un remplissage avait alors été effectué. Pour 3 patients : un remplissage par colloïdes (Voluven®) a été réalisé, pour les 3 autres ce sont des solutés cristalloïdes (sérum physiologique et Ringer Lactate) qui ont été utilisés. Un des patients rempli avec des colloïdes, a reçu un second remplissage par du sérum physiologique devant la persistance d'une hypotension artérielle : il s'agissait du patient classé grade 3 considéré comme une hypotension sévère. Ces 6 patients ont par ailleurs bénéficié d'un traitement par Viperfav® avec stabilisation de l'hémodynamique, il est donc difficile de juger de l'efficacité du remplissage sur ces troubles. D'autant qu'il est clairement démontré que l'immunothérapie améliore les signes cardiovasculaires qui sont directement liés aux toxines du venin.

Un cas rapporté par MAHJOURD Y. en 2009 montre d'ailleurs l'inefficacité du remplissage associé à de la noradrénaline sur l'hémodynamique lors d'un état de choc secondaire à une envenimation. Le patient s'étant par contre spectaculairement amélioré sur le plan cardiovasculaire deux heures après l'administration de Viperfav®. [25]

### 3.2.2. Utilisation du Viperfav®

Dans notre étude, l'immunothérapie a été utilisée pour 16 patients victimes d'envenimations modérées à sévères dont l'indication était certaine.

Le délai moyen d'administration de 18,65 heures semble un peu long mais est en fait lié au délai d'arrivée à l'hôpital et donc non dépendant du prescripteur.

Le Viperfav® a été administré sur une heure en intraveineuse, soit en salle de déchocage aux urgences, soit en réanimation sous surveillance continue. Aucun effet secondaire n'a été rapporté.



Cependant cinq patients qui auraient dû en recevoir (stade 2) n'en ont pas bénéficié. Ceux-ci ne présentaient aucun signes généraux mais un œdème étendu. Peut-on y voir la méfiance des praticiens face à de potentiels effets secondaires graves ?

Il est pourtant établi par l'étude rétrospective de Boels et al., qu'une administration de Viperfav® dans les 10 heures suivant la morsure améliore la gêne fonctionnelle, réduit la durée d'hospitalisation ainsi que le taux de complications.

Parallèlement à cela, le produit étant hautement purifié, aucun effet secondaire grave après son administration n'est rapporté dans la littérature.[16, 47]

Enfin, deux patients ont reçu une deuxième dose d'immunoglobulines 4 heures après la première, devant une régression incomplète des signes généraux. Là encore, il est établi par l'étude de Boels, qu'une seconde dose ne réduit pas la durée d'hospitalisation, ni le taux de complications et n'améliore pas la gêne fonctionnelle. Il est par ailleurs prouvé qu'une seule injection suffit à faire diminuer la veninémie, une deuxième dose paraît donc inutile.

Il est certain aussi que certains praticiens peuvent être réticents à utiliser ce produit devant son coût important (environ 1 000 euros par injection). Cette considération ne devrait pourtant pas rentrer en compte : il s'agit bien là du seul traitement efficace devant l'envenimation vipérine en France. Enfin, considérant uniquement l'aspect financier, l'étude de Boels confirme les données des travaux de l'équipe de De Haro : l'utilisation du Viperfav® réduit significativement la durée d'hospitalisation et donc le coût de la prise en charge de ces patients.[16,27]

### 3.2.3. Devenir des patients

Aucun décès n'est rapporté dans notre étude.

La durée d'hospitalisation des patients n'a pas pu être étudiée car les données étaient seulement recueillies sur le dossier de passage aux urgences.

La moitié des patients victimes de morsures « sèches » sont sortis avant les 6 heures préconisées de surveillance [21]. A priori, cela n'a pas posé de problème particulier car aucun de ces patients n'a reconsulté dans les jours suivant leur sortie. Un patient a été hospitalisé alors qu'il n'y avait aucun signe d'envenimation 6 heures après la morsure et donc aucune raison de le garder hospitalisé.

La surveillance n'a pas été suffisante pour les patients victimes d'envenimation minime (stade 1) , si l'on se réfère aux recommandations : surveillance de 24 heures préconisée. Cela ne semble pas avoir été préjudiciable puisqu'aucun de ces patients n'a été admis de nouveau dans les heures et jours suivants. Mais il est décrit des signes généraux d'apparition tardive dans les envenimations ; c'est pourquoi une surveillance prolongée est nécessaire.

Les patients victimes d'envenimation modérée à sévère (stade 2 et 3) ont tous été hospitalisés, ce qui semble conforme aux recommandations actuelles. [21, 16]

### 3.3. Limites de l'étude

Il existe bien sûr un biais d'information secondaire à la nature rétrospective de notre étude. Ainsi, les données n'ont pas pu être récupérées en totalité selon leur notification dans le dossier par le médecin en charge du patient.

Certains centres hospitaliers n'ont pas accédé à notre requête pour participer à notre étude ainsi il existe un biais de recrutement avec sous estimation du nombre de « mordus » sur la période de notre étude.

## 4. PROPOSITION DE PROTOCOLE DE PRISE EN CHARGE DES MORSURES OPHIDIENNES DANS LES SERVICES D'URGENCE.

La prise en charge des envenimations ophidiennes doit faire l'objet d'un protocole précis afin de faciliter la conduite à tenir de tous praticiens face à cette situation. Il faut se rappeler que celle-ci peut potentiellement menacer le pronostic vital et doit donc faire l'objet d'une prise en charge urgente. Enfin, il faut avoir en tête que tout patient mordu est un patient envenimé jusqu'à preuve du contraire, il faut donc conduire un examen clinique complet.

### 4.1. Mesures communes à toute envenimation

Le patient doit être rassuré, calmé. Si besoin, un traitement sédatif peut être envisagé afin de limiter la diffusion du venin plus rapide en cas de stress.

Le membre mordu est inspecté avec minutie : recherche de la trace de crochets, délimitation d'un éventuel œdème. Le membre est ainsi immobilisé dans une attelle, une désinfection locale est assurée.

L'évaluation de la douleur à partir d'échelles adaptées au patient doit être réalisée afin d'adapter l'analgésie.

L'évaluation de l'état hémodynamique permet d'entreprendre si nécessaire des mesures de réanimation immédiates adaptées : remplissage vasculaire, libération des voies aériennes supérieures.

Les circonstances de morsure doivent être précisées : identification du serpent, heure de la morsure.

Les antécédents et éventuels traitements en cours doivent être consignés.

La vérification du statut vaccinal antitétanique est indispensable ; la prophylaxie antitétanique est alors réalisée selon les recommandations actuelles.

L'envenimation est cotée selon la gradation clinique. Il est important de rappeler que l'envenimation est potentiellement évolutive dans le temps : la réévaluation clinique est donc indispensable.

## 4.2. Stade 0

Il s'agit d'une morsure sèche. Le patient doit être réévalué et surveillé dans les 6 heures suivant la morsure.

## 4.3. Stade 1

Une voie veineuse périphérique est posée.

Un bilan biologique est réalisé à la recherche de signes de gravité : hémogramme, hémostase avec fibrinogène.

L'œdème délimité doit être réévalué fréquemment.

Une hospitalisation de 24 heures pour la surveillance est nécessaire.

## 4.4. Stades 2 et 3

Il est nécessaire de mettre en place un monitoring hémodynamique par scope cardiotensionnel en unité de déchocage.

Un bilan biologique est là aussi bien sûr indiqué.

Le Viperfav® doit être utilisé en urgence.

Il est administré par voie veineuse à la dose de 4 ml (une ampoule) diluée dans 100 ml de sérum physiologique, sur une heure, avec un débit plus lent en début d'injection pour une meilleure tolérance.

Un éventuel traitement de choc anaphylactique à l'antivenin sera administré.

Une surveillance toutes les 4 heures est réalisée, une deuxième dose d'immunoglobulines en l'absence d'amélioration à la quatrième heure sera administrée.

#### 4.5. Cas particuliers des morsures par serpents exotiques

Il est nécessaire, après évaluation clinique, de se mettre en relation avec un expert après s'être enquis de l'espèce ophidienne en cause.

# CONCLUSION

Les morsures de serpents dans notre région représentent un phénomène récurrent non négligeable.

Ainsi notre étude compte 72 patients admis pour cette raison sur une durée de 5 ans dans les hôpitaux du Limousin. Les morsures surviennent essentiellement en été et pendant la journée. Elles touchent préférentiellement les membres. Toute personne peut être victime de morsure (enfants, adultes, hommes, femmes), dans notre étude il s'agissait préférentiellement de personnes âgés de plus de 40 ans.

La moitié des patients étaient envenimés et la symptomatologie clinique résidait principalement dans le syndrome vipérin associant douleur et œdème. La gradation clinique découlant de la symptomatologie est bien codifiée et nécessaire pour mettre en place une thérapeutique spécifique.

Parmi les envenimés, 25 % relevaient d'une immunothérapie par Viperfav® : notre étude confirme son efficacité et son excellente tolérance. L'intérêt de cet antivenin n'est donc plus à rappeler et doit faire partie intégrante du traitement des envenimations dans l'esprit de tout praticien. Les modalités d'administration sont parfaitement bien définies et la crainte d'effets secondaires graves n'est pas justifiée devant le haut niveau de purification du Viperfav®.

Une fiche-patient type a donc été établie afin de faciliter la prise en charge de tels patients dans nos services d'urgences.

A noter que dans notre étude, un patient a été victime de morsure de serpent exotique. Il faut rappeler alors que ce genre de situation est amenée à devenir fréquente avec le phénomène des NAC (Nouveaux Animaux de Compagnie) qui tend à prendre de plus en plus d'importance dans notre pays. Il s'agira là alors d'une prise en charge plus complexe, nécessitant un recours à des experts qui nous guideront pour l'indication d'une éventuelle immunothérapie mais aussi et surtout pour se la procurer.

# ANNEXES

## **ANNEXE 1**

CONTACTS ET RESSOURCES UTILES EN CAS D'ENVENIMATION OPHIDIENNE [45]:

<b><u>Nom</u></b>	<b><u>Adresse</u></b>	<b><u>Contact e-mail</u></b>
<b>Luc de Haro</b>	Centre Anti-Poison de Marseille 04.91.75.25.25	<a href="mailto:cap-mrs@mail.ap-hm.fr">cap-mrs@mail.ap-hm.fr</a>
<b>Patrick Harry</b>	Centre Anti-Poison d'Angers 02.41.48.21.21	<a href="http://www.centre-antipoison@chu-angers.fr">www.centre-antipoison@chu-angers.fr</a>
<b>Georges Mion</b>	Ecole du Val De Grâce Paris 01.40.51.47.39	<a href="mailto:georges.mion@santarm.fr">georges.mion@santarm.fr</a>
<b>Max Goyffon</b>	Laboratoire de recherche et d'études sur les arthropodes irradiés, Muséum National d'Histoire Naturelle. Paris	<a href="mailto:max.goyffon@dbmail.com">max.goyffon@dbmail.com</a>
<b>Sébastien Larréché</b>	Service Médical du 11ème régiment d'Artillerie de Marine. Quartier Général Lemmonier. Camp de la Lande d'Ouée. Rennes 02.99.39.76.31	<a href="mailto:slarreche@hotmail.fr">slarreche@hotmail.fr</a>
<b>Jean-Philippe Chippaux</b>	Institut de Recherche pour le développement. 01.45.32.66.30	<a href="mailto:jean-philippe.chippaux@ird.fr">jean-philippe.chippaux@ird.fr</a>
<b>Bruno Debien</b>	Service d'Anesthésie Réanimation HIA Percy. Clamart 01.41.46.60.00	<a href="mailto:bruno.debien@free.fr">bruno.debien@free.fr</a>
<b>Remy Salaun</b>		<a href="mailto:remy.salaun@wanadoo.fr">remy.salaun@wanadoo.fr</a>

Quelques sites internet utiles :

- Base de données MAVIN du CAP de Munich : [www.toxinfo.org/antivenoms](http://www.toxinfo.org/antivenoms)
- réseau suisse des dépôts de sérums antivenimeux : [www.toxi.ch](http://www.toxi.ch) ; [www.toxi.ch/upload/pdf/Antivenin\\_List.pdf](http://www.toxi.ch/upload/pdf/Antivenin_List.pdf)
- Base de données sur les espèces ophidiennes : Clinical Toxinology ressources CSL Antivenom Handbook. University of Adelaïde : [www.toxinology.com](http://www.toxinology.com)

## **ANNEXE 2 : FICHE DE RECUEIL DES DONNEES**

- **Numéro du patient**
- **Caractéristiques du patient :**
  - Age, sexe, statut vaccinal antitétanique (mise à jour si besoin)
- **Caractéristiques de la morsure :**
  - Date et heure de la morsure
  - Identification du serpent
  - Circonstances de la morsure
  - Localisation de la morsure
- **Caractéristiques cliniques**
  - délai d'arrivée après la morsure
  - trace des crochets
  - Présence d'un œdème / précision de son extension
  - Nécrose, saignements
  - Existence de signes généraux / lesquels
  - Classification clinique
- **Caractéristiques biologiques**
  - Réalisation d'un bilan biologique comportant au minimum : hémogramme, bilan d'hémostase
  - Signes de gravité biologiques
- **Traitements non spécifiques**
  - Traitements ou mesures non médicamenteuses réalisés en pré-hospitalier, sur les lieux de la morsure
  - Antalgiques/corticoïdes/héparine/remplissage/tout autre traitement hospitalier symptomatique
- **Traitement spécifique par Viperfav®**
  - Dose/délai d'administration (selon morsure ou heure d'arrivée si horaire de la morsure non connu)/nombre de doses/effets secondaires/Régression des symptômes.
- **Durée de surveillance totale aux urgences**
- **Mode de sortie :** retour à domicile/hospitalisation/sortie contre avis médical



### **ANNEXE 3 : ANALYSE DESCRIPTIVE DE LA POPULATION ETUDIEE**

Centre	Nb de patients inclus	Sex ratio (h/f)	Age moyen $\pm$ écart type	IC <sub>95%</sub>	[min –max]
Brive	17	2,4 (12/5)	42,7 $\pm$ 21,6	[31,6 ; 53,8]	[6 ; 76]
Guéret	12	2 (8/4)	55,3 $\pm$ 30,8	[35,8 ; 74,9]	[7 ; 88]
Limoges Ad	18	1,2 (10/8)	53,4 $\pm$ 15,3	[43,8 ; 59,0]	[26 ; 74]
Limoges Péd	7	3 (6/2)	6,7 $\pm$ 3,9	[3,1 ; 10,3]	[2 ; 12]
Tulle	17	1,4 (10/7)	45,47 $\pm$ 17,3	[36,6 ; 54,4]	[17 ; 83]
<b>Total</b>	<b>72</b>	<b>1,8 (26/46)</b>	<b>44,2 <math>\pm</math> 23,6</b>	<b>[38,56 ; 49,75]</b>	<b>[2 ; 88]</b>

Centre	Adultes	Enfants
Brive	12	5
Guéret	9	3
Limoges Ad	18	0
Limoges Péd	0	8
Tulle	16	1
<b>Total</b>	<b>55</b>	<b>17</b>

### **ANNEXE 4 : LOCALISATION DE LA MORSURE**

Centre	autre	Mb inf	Mb sup
Brive	1	10	6
Guéret	0	6	5
Limoges Ad*	0	3	13
Limoges Péd	0	3	5
Tulle	0	7	10
<b>Total</b>	<b>1 (fesse)</b>	<b>29</b>	<b>39</b>

\*: 2 données manquantes

## **ANNEXE 5 : DUREE DE SURVEILLANCE SELON LE STADE**

<b>Stade</b>	<b>Moyenne ± écart type (h)</b>	<b>[min – max]</b>
0	5,6 ± 6,2	[ 0 – 28]
1	10,7 ± 7,4	[0 – 19]
2	19,9 ± 31,5	[0 – 120]
3	#	#

# : données manquantes

**ANNEXE 6 : Fiche-patient « conduite à tenir aux urgences devant une morsure de serpent »**

**Identification du patient**

VAT : à jour  non à jour

EVA : /10

Allergies :

**1. Caractéristiques de la morsure**

Heure :	Localisation :	Identification du serpent :	Circonstances :
---------	----------------	-----------------------------	-----------------

**2. Gradation clinique**

Stade 0	Pas d'envenimation	Marque des crochets ; pas d'œdème
Stade 1	Envenimation minimale	Signes locaux : œdème + douleur ; pas de signes généraux
Stade 2	Envenimation modérée	Œdème extensif régional et/ou signes généraux (digestifs, cardiovasculaires, neurologiques)
Stade 3	Envenimation sévère	Œdème extensif au tronc et/ou signes généraux sévères (état de choc)

**3. MESURES COMMUNES :**

- désinfection locale
- antalgie
- immobilisation du membre mordu
- délimitation de l'œdème

**Mise en place d'une VVP, prise en charge cardiocirculatoire**

Biologie	Critères de gravité
Leucocytes	> 15 000 /mm <sup>3</sup>
Plaquettes	< 150 000/mm <sup>3</sup>
fibrinogène	< 1.5 g/l
TP	< 60%
PDF	Présence

<b>STADE 0 :</b> SURVEILLANCE 6H	<b>STADE 1 :</b> SURVEILLANCE 24H REEVALUATION / 4H	<b>STADES 2 ET 3 :</b> Viperfav® : 1 dose de 4ml à diluer dans 100cc de NaCl à 9% sur 1H sous scope réévaluation / 4H
-------------------------------------	---	---

**4. Mesures et traitements inutiles**

Garrot, aspivenin®, incision	Corticoïdes	Héparine
------------------------------	-------------	----------

# BIBLIOGRAPHIE

- [1] MION G., LARRECHE S., GOYFFON M. Les envenimations ophidiennes dans le monde. In : CHOUMET V., CHIPPAUX JP., GOYFFON M. Aspects cliniques et thérapeutiques des envenimations graves. Ganges : Urgences Pratique Publications, 2010, p. 60-69.
- [2] EYME V. Etude bibliographique des principaux animaux venimeux pour les carnivores domestiques en France Métropolitaine : description, localisation, venin et envenimation. [En ligne]. Thèse de doctorat d'université. Lyon : Université Claude Bernard-Lyon I, 2003. Disponible sur [www2.vet-lyon.fr/bib/fondoc/th\\_sout/dl.php?file=2003lyon133.pdf](http://www2.vet-lyon.fr/bib/fondoc/th_sout/dl.php?file=2003lyon133.pdf) (consultée le 10-07-2011)
- [3] BAUCHOT R. L'appareil venimeux des serpents. In : RAGE JC. Serpents. Paris :Artémis, 2005, p. 22-23.
- [4] FERRI V. Les serpents européens. Serpents de France et d'Europe. Paris : De Vecchi, 2011. p. 61-66.
- [5] WCH CLINICAL TOXINOLOGY ressources [en ligne]. Disponible sur <http://www.toxinology.com/fusebox.cfm?fuseaction=main.snakes.display&id=SN0241> (consultée le 15-08-2011)
- [6] WCH CLINICAL TOXINOLOGY ressources [en ligne]. Disponible sur <http://www.toxinology.com/fusebox.cfm?fuseaction=main.snakes.display&id=SN0067> (consultée le 15-08-2011)
- [7] GOYFFON M. La fonction venimeuse. Paris : Masson, 1994. p. 198-220.
- [8] WCH CLINICAL TOXINOLOGY ressources [en ligne]. Disponible sur <http://www.toxinology.com/fusebox.cfm?fuseaction=main.snakes.display&id=SN0260> (consultée le 15-08-2011)

- [9] WCH CLINICAL TOXINOLOGY ressources [en ligne]. Disponible sur <http://www.toxinology.com/fusebox.cfm?fuseaction=main.snakes.display&id=SN0261> (consultée le 15-08-2011)
- [10] WARREL D. Snake bite. Lancet, 2010, 375 , p. 77-88
- [11] GUILLON J. Conseils officinaux en terrariophilie : traitement et prévention des pathologies des reptiles. Risques physiques et zoonotiques chez l'Homme. [En ligne]. Thèse de doctorat d'université. Nancy : Université de Nancy, 2010. Disponible sur [http://www.scd.uhp-nancy.fr/docnum/SCDPHA\\_T\\_2010\\_GUILLON\\_JOHANN.pdf](http://www.scd.uhp-nancy.fr/docnum/SCDPHA_T_2010_GUILLON_JOHANN.pdf) ( consultée le 12-07-2011)
- [12] CHIPPAUX JP. Snake-bites : appraisal of the global situation. Bull WHO 1998 ; 76 : 515-524.
- [13] HARRY P., de Haro L. Traitement des envenimations par les serpents en France. Réanimation 2002 ; 11 : 548-553
- [14] MION G., GOYFFON M. Les envenimations graves. Paris :Arnette, 2000
- [15] KAOUADJI K. et al. Morsures, griffures et envenimations. EMC Médecine, 2007, p. 346-351
- [16] DE HARO L. Asp Viper (Vipera Aspis) envenomation : experience of the Marseille Poison Centre from 1996 to 2008. Toxins 2009;1 : 100-112.
- [17] MION G., GOYFFON M. Inflammation et nécrose dans les envenimations vipérines : le syndrome vipérin. In : CHIPPAUX JP. Les envenimations graves. Paris : Arnette, 2000, p. 35-42
- [18] LARRECHE S., MION G., GOYFFON M. Troubles de l'hémostase induits par les venins de serpents. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation, 2008, 27, p. 302-309.

- [19] MION G., LARRECHE S., GOYFFON M. Envenimations par vipéridés – Syndrome vipérin. In : LARRECHE S., MION G., CHANI M. et al. Aspects cliniques et thérapeutiques des envenimations graves. Paris : Urgence Pratique Publications, 2010, p. 70-89.
- [20] MION G., LARRECHE S., GOYFFON M. Envenimation par les élapidés – Syndrome cobraïque. In : LARRECHE S., MION G., PUIDUPIN M. et al. Aspects cliniques et thérapeutiques des envenimations graves. Paris : Urgence Pratique Publications, 2010, p. 90-100.
- [21] MION G., LARRECHE S., GOYFFON M. Envenimations par les vipères européennes. In : SORKINE M. Aspects cliniques et thérapeutiques des envenimations graves. Paris : Urgence Pratique Publications, 2010, p. 124-129
- [22] CHIPPAUX JP. Envenimations et intoxications par les animaux venimeux ou vénéneux. II : envenimations par viperidae. Médecine Tropicale, 2006 , 66, p. 423-428
- [23] CLAUD B. Morsures de vipères A propos de 50 cas. Cahiers d'anesthésiologie, 1989, 37, 4, p. 59-264
- [24] AUDEBERT F., SORKINE M., BON C. Envenoming by viper bites in France ; clinical gradation and biological quantification by Elisa. Toxicon 1992, 30, p. 599-629
- [25] MAHJOUB Y. État de choc après morsure de serpent autochtone en France. Lettres à la rédaction / Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 2009, 28, 811-812
- [26] MOSIMANN B. Life-threatening reaction after viper bite : detection of venom specific IgE by dot assay. The Lancet, 1992, 340, p. 174.
- [27] BOELS D., HAMEL JF., BRETAUDEAU M., et al. Viperfav® and Viper Envenomings : a retrospective case review study. Clinical Toxicology 2010, 48, 3, p. 292
- [28] MION G., LARRECHE S., GOYFFON M. Traitement des envenimations ophidiennes. In : LARRECHE S. Aspects cliniques et thérapeutiques des envenimations graves. Paris : Urgence Pratique Publications, 2010, p. 140-163.

- [29] HAWGOOD B. Albert Calmette 1863-1933 Fondateur de la sérothérapie antivenimeuse. Annales de l'Institut Pasteur / actualités 1999, 10,2, p.139-146.
- [30] CHIPPAUX JP., GOYFFON M. Venoms, antivenoms and immunotherapy. Toxicon, 1998, 36, 6, p. 823-846.
- [31] RIVIERE G., BON C. Immunothérapie antivenimeuse des envenimations ophidiennes : vers une approche rationnelle d'un traitement empirique. Annales de l'Institut Pasteur / actualités 1999, 10,2, p. 173-182.
- [32] WORLD HEALTH ORGANIZATION [en ligne]. Disponible sur [www.who.int/bloodproducts/snake\\_antivenoms/snakeantivenomguideline.pdf](http://www.who.int/bloodproducts/snake_antivenoms/snakeantivenomguideline.pdf) (consultée le 12-06-2011)
- [33] AUDEBERT F. Pharmacokinetics of Vipera aspis venom after experimental envenomation in rabbits. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1994, 268, p. 1512-1517
- [34] RIVIERE G. Absorption and elimination of viper venom administration. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1998, 285, p. 490-495.
- [35] RIVIERE G. Effect of antivenom on venom pharmacokinetics in experimentally envenomed rabbits : toward an optimization of antivenom therapy. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1997, 281, p. 1-8.
- [36] CHIPPAUX JP. Clinical safety of a polyvalent F(ab')<sub>2</sub> equine antivenom in 223 African snake envenomations : a field trial in Cameroon. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 1998, 92, p. 657-662.
- [37] LARRECHE S. Les envenimations par Vipéridés en République de Djibouti d'octobre 1994 à mai 2006 : étude rétrospective dans le service de réanimation du groupement médico-chirurgical Bouffard. [en ligne]. Thèse de doctorat d'université. Bordeaux : Université de Paris Val de Marne. 2007. Disponible sur <http://doxa.scd.univ-paris12.fr/theses/th0252432.pdf> (consultée le 25-07-2011)

- [38] THERIAQUE. Infomédicament spécialité Viperfav. [en ligne] Disponible sur <http://www.theriaque.org/InfoMedicaments/home.cfm?> (consultée le 3-06-2011)
- [39] LEE LANGLEY R. Snakebite during pregnancy : a literature review. *Wilderness and Environmental medicine* 2010, 21, p. 54-60.
- [40] MION G. Les envenimations par serpents exotiques chez l'enfant. *Archives de Pédiatrie* 2011, 18, p. 158-159.
- [41] MION G., LARRECHE S., GOYFFON M. Problèmes posés par les morsures de serpents exotiques en France Métropolitaine. In : CLAPSON P., MION G., SAKSAK N., et al. *Aspects cliniques et thérapeutiques des envenimations graves*. Paris : Urgence Pratique Publications, 2010, p. 164-173.
- [42] DE HARO L. Envenimations par les nouveaux animaux de compagnie en France Métropolitaine. *Réanimation*, 2009, 18, p.617-625
- [43] LARRECHE S. Indications de l'immunothérapie antivenimeuse dans le cadre des envenimations ophidiennes : proposition d'une gradation clinico-biologique. *Médecine Tropicale* 2008, 68, p. 391-392
- [44] MION G., LARRECHE S., GOYFFON M. La banque des sérums antivenimeux. In : BOELS D., DE HARO L., QUISTINIC P., et al. *Aspects cliniques et thérapeutiques des envenimations graves*. Paris : Urgence Pratique Publications, 2010, p. 174-177.
- [45] INSEE. Population en Limousin. [En ligne]. Disponible sur [http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?reg\\_id=9&ref\\_id=16985](http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?reg_id=9&ref_id=16985) (consultée le 18-08-2011)
- [46] INPES. La vaccination contre le tétanos. [En ligne] disponible sur [http://www.inpes.sante.fr/10000/themes/vaccination/guide\\_2008/pdf/GV2008.pdf](http://www.inpes.sante.fr/10000/themes/vaccination/guide_2008/pdf/GV2008.pdf) : 339 (consultée le 18-08-2011)



- [47] DE HARO L. Envenimations par vipères européennes. Etude multicentrique de tolérance du Viperfav<sup>®</sup>, nouvel antivenin par voie intraveineuse. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation, 1998,17, p. 681-687.

# TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS.....	5
SOMMAIRE.....	9
INTRODUCTION.....	12
SERPENTS ET MORSURES .....	13
1. SERPENTS .....	13
1.1. Généralités.....	13
1.1.1. Classification des serpents.....	13
1.1.2. La fonction venimeuse.....	14
1.2. Les serpents venimeux en France Métropolitaine.....	16
1.2.1. Les différentes espèces de vipères.....	16
1.2.1.1. Vipera aspis.....	16
1.2.1.2. Vipera berus.....	18
1.2.1.3. Vipera ursinii.....	19
1.2.1.4. Vipera seoanei.....	21
1.2.1.5. La fonction venimeuse des vipères.....	22
A)Anatomie de l'appareil venimeux.....	22
B)Le venin.....	23
Les toxines.....	24
Les enzymes.....	24
2. ASPECT CLINIQUE.....	25
2.1. Épidémiologie des morsures en France.....	25
2.1.1. Généralités.....	25
2.1.2. Période des morsures.....	26
2.1.3. Contexte des morsures.....	27

2.1.4. Population touchée.....	27
2.1.5. Localisations des morsures.....	27
2.2. Physiopathologie de l'envenimation.....	28
2.2.1. La morsure.....	28
2.2.2. Le syndrome vipérin.....	28
2.2.3. Les troubles de l'hémostase.....	30
2.2.3.1. Enzymes responsables de troubles de la perméabilité capillaire.....	31
2.2.3.2. les protéines perturbant l'hémostase primaire.....	31
2.2.3.3. les protéines perturbant la cascade de la coagulation.....	31
2.2.3.4. les protéines fibrinolytiques.....	31
2.2.4. Syndrome neurotoxique.....	33
2.3. Symptomatologie .....	34
2.3.1. Signes locaux.....	34
2.3.1.1. Trace des crochets.....	34
2.3.1.2. Douleur.....	35
2.3.1.3. L'œdème .....	35
2.3.1.4. La nécrose.....	36
2.3.2. Signes généraux.....	37
2.3.2.1. Signes digestifs.....	37
2.3.2.2. Signes cardiovasculaires .....	37
2.3.2.3. Signes neurologiques.....	37
2.3.3. Gradation clinique .....	37
3. EXAMENS COMPLÉMENTAIRES UTILES EN URGENCE.....	40
4. COMPLICATIONS DES ENVENIMATIONS VIPÉRINES.....	40
4.1. État de choc.....	40
4.2. Complications infectieuses.....	41

4.3. Troubles cutanés.....	41
4.4. Réactions de type allergique.....	41
4.5. Complications rénales.....	41
4.6. Complications respiratoires.....	42
4.7. Autres complications.....	42
5. TRAITEMENT .....	42
5.1. Préhospitalier .....	42
5.1.1. Premiers secours.....	42
5.1.2. Les gestes à ne pas faire.....	42
5.1.3. Les gestes inutiles.....	43
5.1.4. Le transport.....	43
5.2. Hospitalier .....	43
5.2.1. Traitement symptomatique.....	43
5.2.1.1. Antalgiques.....	43
5.2.1.2. La place de l'antibiothérapie.....	43
5.2.1.3. Prise en charge d'un état de choc.....	44
5.2.1.4. La place de l'héparinothérapie et des corticoïdes.....	44
5.2.2. Traitement spécifique par immunothérapie .....	45
5.2.2.1. Historique.....	45
5.2.2.2. Fabrication de l'antivenin.....	46
A)La première étape : inoculation à l'animal. ....	46
B)Seconde étape : purification.....	47
C)Troisième étape : contrôle de qualité.....	48
5.2.2.3. Mode d'action de l'antivenin.....	48
5.2.2.4. Effets secondaires de l'administration de l'immunothérapie. .....	51
5.2.2.5. Antivenin disponible en France : le Viperfav®.....	51

A)Composition du Viperfav®.....	51
B)Utilisation pratique de l'immunothérapie.....	52
6. PRONOSTIC .....	53
6.1. Facteurs de risque liés à la victime.....	53
6.2. Facteurs péjoratifs liés au venin.....	53
6.3. Facteurs de risque liés à la prise en charge.....	54
7. PRÉVENTION .....	54
8. CAS DES ENVENIMATIONS PAR SERPENTS EXOTIQUES EN FRANCE .....	55
8.1. Caractéristiques.....	55
8.2. Les différences cliniques selon les espèces.....	56
A)Les morsures de Vipérinés.....	56
B)Les morsures de Crotalinés.....	56
C)Les morsures d'Elapidés.....	56
8.3. Traitement .....	56
8.3.1. Indications d'immunothérapie.....	57
8.3.2. Choix et accessibilité de l'antivenin.....	57
ÉTUDE RÉTROSPECTIVE DES CAS DE MORSURES EN LIMOUSIN DE 2006 À 2010.....	59
1. MATÉRIEL ET MÉTHODES.....	59
1.1. Patients .....	59
1.2. Méthode.....	59
1.3. Analyse statistique .....	60
2. RÉSULTATS.....	60
2.1. Caractéristiques des morsures de serpents.....	60
2.1.1. Période de morsures.....	60
2.1.2. Circonstances de survenue.....	62
2.1.3. Caractéristiques de la population étudiée.....	63

2.1.4. Caractéristiques cliniques.....	64
2.1.5. Caractéristiques biologiques.....	68
2.2. Prise en charge.....	69
2.2.1. Délai de prise en charge.....	69
2.2.2. Traitement non spécifique .....	69
2.2.3. Utilisation d'immunothérapie antivenimeuse.....	70
2.3. Surveillance et mode de sortie.....	71
3. DISCUSSION .....	72
3.1. Caractéristiques des morsures de serpents en Limousin.....	72
3.1.1. Population .....	72
3.1.2. Circonstances des morsures.....	72
3.1.3. Caractéristiques cliniques.....	73
3.1.4. Cas particulier de la morsure par serpent exotique.....	74
3.1.5. Caractéristiques biologiques.....	74
3.2. Prise en charge .....	75
3.2.1. Traitements non spécifiques [27, 28, 37, 46] .....	75
3.2.2. Utilisation du Viperfav®.....	76
3.2.3. Devenir des patients.....	77
3.3. Limites de l'étude.....	78
4. PROPOSITION DE PROTOCOLE DE PRISE EN CHARGE DES MORSURES OPHIDIENNES DANS LES SERVICES D'URGENCE.....	78
4.1. Mesures communes à toute envenimation.....	78
4.2. Stade 0.....	79
4.3. Stade 1.....	79
4.4. Stades 2 et 3.....	79
4.5. Cas particuliers des morsures par serpents exotiques.....	80
CONCLUSION.....	81

ANNEXES.....	82
BIBLIOGRAPHIE.....	88
TABLE DES MATIÈRES.....	94
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	100
TABLE DES TABLEAUX.....	102

# TABLE DES ILLUSTRATIONS

Illustration 1: L'appareil venimeux des serpents d'après [3].....	15
Illustration 2: Répartition géographique de <i>Vipera aspis</i> [5].....	17
Illustration 3: <i>Vipera aspis</i> (source internet).....	17
Illustration 4: Répartition géographique de <i>Vipera berus</i> [6].....	18
Illustration 5: <i>Vipera berus</i> (source internet).....	19
Illustration 6: Répartition géographique de <i>Vipera ursinii</i> [8].....	20
Illustration 7: <i>Vipera ursinii</i> (source internet).....	20
Illustration 8: Répartition géographique de <i>Vipera seoanei</i> [8].....	21
Illustration 9: <i>Vipera seoanei</i> (source internet).....	22
Illustration 10: Denture solénoyglyphe d'après [3].....	23
Illustration 11: Réponse inflammatoire dans le syndrome vipérin (d'après [17]).....	30
Illustration 12: Action sur l'hémostase primaire d'après [19].....	32
Illustration 13: Action sur la coagulation et la fibrinolyse (en bleu les composants procoagulants, en rouge les anticoagulants) d'après [19].....	32
Illustration 14: Mécanisme d'action des neurotoxines d'après [20].....	34
Illustration 15: trace de crochets après morsure de <i>Vipera aspis</i> (collection personnelle).....	35
Illustration 16: Œdème après envenimation (photographie : Dr T ; Dumas). .	36
Illustration 17: Concentrations de venin dans le plasma de patients envenimés par <i>V. aspis</i> en fonction du grade de l'envenimation. n : nombre d'échantillons, c : concentrations moyennes. D'après [ 24 ].....	39
Illustration 18: digestion des IgG.....	47
Illustration 19: Pharmacocinétique du venin de <i>V. aspis</i> d'après [33, 34].....	50
Illustration 20: Répartition des morsures selon le mois.....	61



Illustration 21: Répartition des morsures selon le nycthémère.....	61
Illustration 22: Répartition des morsures par ville.....	62
Illustration 23: Espèce mise en cause.....	63
Illustration 24: répartition des morsures selon l'âge et le sexe.....	64
Illustration 25: Répartition selon le siège de la morsure.....	65
Illustration 26: répartition selon le grade d'envenimation.....	65
Illustration 27: Présence de traces de crochets selon le stade.....	66
Illustration 28: importance de l'œdème selon la sévérité de l'envenimation...	67
Illustration 29: Morsures douloureuses ayant motivé la prescription d'antalgiques selon le stade .....	67
Illustration 30: Signes généraux retrouvés.....	68
Illustration 31: Réalisation de bilan biologique selon le stade d'envenimation.	69
Illustration 32: Antalgiques utilisés.....	70
Illustration 33: Utilisation d'antivenin selon le stade d'envenimation.....	71

# TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1: Incidence et sévérité des morsures de serpents dans le monde (d'après [12]).....	26
Tableau 2: Phospholipases A2 du venin de Vipères Européennes, d'après [16] .....	33
Tableau 3: Gradation clinique des envenimations (d'après [24]).....	38
Tableau 4: critères biologiques de gravité d'après [13].....	40
Tableau 5: gradation clinicobiologique selon Larréché [43].....	57

## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.