



**HAL**  
open science

# Le traitement actuel des morsures de vipères en France

Laurent Delhoume

► **To cite this version:**

Laurent Delhoume. Le traitement actuel des morsures de vipères en France. Sciences pharmaceutiques. 2000. dumas-01511160

**HAL Id: dumas-01511160**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01511160>**

Submitted on 20 Apr 2017

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :  
[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



2<sup>e</sup> exemplaire

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année 2000

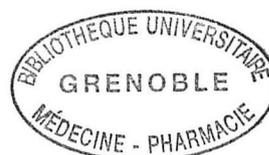
Numéro d'ordre : 7031

LE TRAITEMENT ACTUEL DES MORSURES  
DE VIPERES EN FRANCE

THESE  
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN  
PHARMACIE  
DIPLÔME D'ETAT

Par

Monsieur Laurent DELHOUME



[Données à caractère personnel]

Thèse soutenue publiquement le treize septembre deux mille à dix huit heures.

Devant le jury suivant :

Président : Monsieur Jean-Michel RICHARD, Maître de Conférences

Membres : Monsieur le Docteur Vincent DANEL, Praticien Hospitalier

Monsieur Jean-Louis BENOIT-GUYOD, Professeur



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE  
Domaine de la Merci 38760 LA TRONCHE

-:-:-:-:-

Doyen de la Faculté : M. Le Professeur **P. DEMENGE**  
Vice Doyen : M. le Professeur **J. CALOP**

MAITRES DE CONFERENCES – PHARMACIE

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie
BARTOLI	Marie-Hélène	Pharmacie Clinique
BENOIT-GUYOD	Martine	Chimie Organique
BOUMENDJEL	Ahcène	Pharmacognosie
CARON	Cécile	Biologie Moléculaire
CHARLON	Claude	Chimie Pharmacie
DELETRAZ	Martine	Droit-Economie Pharmaceutique
DIJOUX-FRANCA	Marie-Geneviève	Pharmacognosie
DURMORT-MEUNIER	Claire	Virologie moléculaire et structurale
ESNAULT	Danielle	Chimie Analytique
FAURE	Patrice	Biochimie
FOUCAUD-GAMEN	Jacqueline	Bactériologie
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie Galénique
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique
GUIRAUD	Pascale	Biologie Cellulaire
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique
KRIVOBOK	Serge	Botanique – Cryptogamie
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique
NICOLLE	Edwige	Chimie Organique
PERA	Marie-Hélène	Chimie Organique
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique alimentaire
PINEL	Claudine	Parasitologie
RAVEL	Anne	Chimie Analytique
RIBUOT	Diane	Physiologie-Pharmacologie
RICHARD	Jean-Michel	Chimie Toxicologie – Ecotoxicologie
RIONDEL	Jacqueline	Physiologie-Pharmacologie
TAILLANDIER	Georges	Chimie Organique
VILLEMAIN	Danièle	Physique Pharmacie
VILLET	Annick	Chimie Analytique

## REMERCIEMENTS

En premier lieu, je tiens à remercier toute ma famille et plus particulièrement mes parents qui m'ont permis, par leur soutien, de terminer ces études. Je leur adresse donc toute ma reconnaissance.

En second lieu, je remercie tous les membres du jury qui ont accepté de juger cette thèse :

- Monsieur Jean-Michel RICHARD, qui est Maître de Conférences en Chimie Toxicologie. Il est à la fois le président du jury et le directeur de thèse. Il a été à l'origine de ce travail et m'a permis d'avancer et de terminer cette thèse grâce à sa disponibilité et le sérieux de son suivi.

- Monsieur Vincent DANIEL, qui est Praticien Hospitalier dans le service de Toxicologie Clinique au CHU de GRENOBLE où j'ai effectué un stage. Ses conseils ont été d'une grande utilité pour donner une touche de nouveauté à ce sujet qui a déjà été traité. Par la même occasion, je remercie toute l'équipe de l'ancien centre antipoison pour m'avoir fourni quelques documents sur le sujet.

- Monsieur Jean-Louis BENOIT-GUYOD, qui est Professeur de Chimie Toxicologie à la faculté de Pharmacie. Il a accepté de juger cette thèse avec intérêt.

En dernier lieu, je remercie toutes les personnes qui ont m'ont envoyé des documents, notamment :

- Le Docteur Cassian BON et son équipe de l'Unité des Venins de l'Institut Pasteur à PARIS.
- Le laboratoire Aventis Pasteur MSD de LYON.
- Le Centre d'Etudes Biologiques de Chizé et le chercheur Guy NAULLEAU.

# TABLE DES MATIERES

<u>INTRODUCTION</u>	p.9
<u>1) HERPETOLOGIE</u>	p.12
<u>1.1) LES SERPENTS DANS LE MONDE</u>	p.13
<u>1.2) GENERALITES</u>	p.14
1.2.1) SYSTEMATIQUE	p.14
1.2.2) MORPHOLOGIE	p.16
1.2.3) PRINCIPAUX TYPES DE DENTURES DES OPHIDIENS	p.16
<u>1.3) PRINCIPAUX CARACTERES DIFFERENCIANT LES COULEUVRES DES VIPERES</u>	p.19
<u>1.4) LES VIPERES DE FRANCE</u>	p.21
1.4.1) LA VIPERE ASPIC : VIPERA ASPIS	p.21
1.4.2) LA VIPERE PELIADE : VIPERA BERUS	p.25
1.4.3) LA VIPERE D'ORSINI : VIPERA URSINII	p.28
1.4.4) LA VIPERE DE SEOANE : VIPERA SEOANI	p.32
<u>1.5) DESCRIPTION DE L'APPAREIL VENIMEUX</u>	p.36

<b><u>2) LE VENIN</u></b>	p.38
<b><u>2.1) CARACTERES GENERAUX</u></b>	p.39
<b><u>2.2) VARIATIONS DE LA TOXICITE</u></b>	p.40
<b><u>2.3) COMPOSITION DU VENIN</u></b>	p.42
2.3.1) LES TOXINES	p.42
2.3.2) LES ENZYMES	p.43
2.3.2.1) LES HYDROLASES	p.43
2.3.3.2) LES OXYDOREDUCTASES	p.45
<b><u>3) L'ENVENIMATION</u></b>	p.47
<b><u>3.1) EPIDEMIOLOGIE</u></b>	p.48
3.1.1) FREQUENCE DES MORSURES	p.48
3.1.2) CIRCONSTANCES DE LA MORSURE	p.48
3.1.3) SIEGE DES MORSURES	p.49
<b><u>3.2) FACTEURS DE GRAVITE</u></b>	p.49
3.2.1) FACTEURS LIES A LA VICTIME	p.49
3.2.2) FACTEURS LIES A LA VIPERE	p.50
<b><u>3.3) CLINIQUE</u></b>	p.51
3.3.1) LES SIGNES LOCAUX	p.51
3.3.1.1) LA TRACE DE LA MORSURE	p.51

3.3.1.2) LA DOULEUR	p.52
3.3.1.3) L'OEDEME	p.52
3.3.1.4) LES COMPLICATIONS LOCALES	p.53
3.3.2) LES SIGNES GENERAUX	p.54
3.3.2.1) LES MANIFESTATIONS GASTRO- INTESTINALES	p.54
3.3.2.2) LES MANIFESTATIONS CARDIOVASCULAIRES	p.55
3.3.2.3) ETUDE SUR 102 CAS	p.56
3.3.3) LES COMPLICATIONS	p.58
3.3.3.1) LES REACTIONS D'HYPERSENSIBILITE	p.58
3.3.3.2) LES COMPLICATIONS PULMONAIRES	p.58
3.3.3.3) LES MANIFESTATIONS RENALES	p.59
3.3.3.4) LES COMPLICATIONS DIGESTIVES	p.60
3.3.3.5) LES COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES	p.60
3.3.3.6) LES TROUBLES DE L'HEMOSTASE	p.61
3.3.3.7) MANIFESTATION MUSCULAIRE	p.62
<u>3.4) LES SIGNES BIOLOGIQUES</u>	p.62
<u>3.5) GRADATION CLINIQUE DES ENVENIMATIONS ET PHARMACOCINETIQUE DU VENIN</u>	p.63
<u>4) TRAITEMENT</u>	p.69
<u>4.1) TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE</u>	p.70

4.1.1) PHASE PREHOSPITALIERE	p.70
4.1.2) EN MILIEU HOSPITALIER	p.71
4.1.3) THERAPEUTIQUES INUTILES OU DANGEREUSES	p.72
4.1.3.1) LA CAUTERISATION, L'INCISION ET LA SUCCION	p.72
4.1.3.2) LA MISE EN PLACE D'UN GARROT	p.73
4.1.3.3) L'HEPARINOTHERAPIE	p.74
4.1.3.4) LA CORTICOTHERAPIE	p.74
4.1.3.5) L'ASPIVENIN®	p.74
4.1.3.6) LA PRISE DE BOISSONS	p.74
4.1.3.7) LA REFRIGERATION LOCALE	p.74
<u>4.2) TRAITEMENT SPECIFIQUE : L'IMMUNOTHERAPIE</u>	
<u>ANTIVENIMEUSE</u>	p.77
4.2.1) INTRODUCTION	p.77
4.2.2) PREPARATION DES ANTIVENINS	p.78
4.2.3) PURIFICATION ET STANDARDISATION	p.80
4.2.4) AMELIORATION DE LA QUALITE DES ANTIVENINS	p.82
<u>CONCLUSION</u>	p.86
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	p.89

# INTRODUCTION



Les Serpents sont les Reptiles les plus diversifiés et les plus fascinants de notre planète ; il en existe plus de 2700 espèces à travers le monde et leur taille varie de 10 mm à 10 m. Ils se sont adaptés aux conditions d'existence les plus extrêmes et peuvent vivre sous presque tous les climats, depuis les forêts tropicales humides jusqu'au cercle arctique. Certains sont capables de nager, tandis que d'autres passent des heures à se chauffer au soleil. Ils nous offrent aussi une infinie variété de couleurs, de dessins et de texture de peau, telles que les marques spectaculaires du Cobra à lunettes, les couleurs irisées du Boa arc-en-ciel ou la livrée rugueuse du Serpent verruqueux.

Parmi les espèces répertoriées, quatre cents d'entre elles sont venimeuses et réputées dangereuses pour l'homme. Francesco Redi (17eme siècle) est le premier à montrer avec précision que les liquides s'écoulant des crochets d'un serpent provoquent la mortalité consécutive à la morsure. C'est aux chimistes du 19eme siècle et en particulier à Lucien Bonaparte que l'on doit les toutes premières études rationnelles des venins.

Le Serpent est responsable d'un million de morsures dont 3% de cas mortels dans le monde . En Asie, sont comptabilisés 30 000 morts par an (essentiellement dus au Cobra et à la vipère de Russel). En Amérique (Crotale) et Afrique (Cobra), 1000 morts par an dans chacun. En Europe la mortalité n'est pas comparable : en France, nous dénombrons 1000 à 2000 morsures par an dont 70% suivies d'une injection de venin (dont 19% provoquent une envenimation sérieuse) et nous comptabilisons environ 3 morts par an.

La sérothérapie antivenimeuse découverte par Albert Calmette en 1894 est le seul traitement spécifique des envenimations. Elle consistait, lorsqu'elle a été découverte, en l'injection de sérums préparés à partir

d'animaux hyperimmunisés avec le venin, d'où son nom de séro- (ou sérum-) thérapie antivenimeuse. De nos jours, le terme d'immunothérapie antivenimeuse est préférable à celui de sérothérapie car les producteurs purifient le sérum des animaux.

Le thème de cette étude porte sur l'étude des Vipères , sur leur venin, sur l'envenimation et sur les traitements de ces morsures.

## **1) HERPETOLOGIE**

## 1.1) LES SERPENTS DANS LE MONDE

La classe des Reptiles n'est plus qu'un pâle reflet des nombreuses espèces qui peuplaient la Terre à l'ère secondaire, il y a 230 millions d'années. L'examen des fossiles a permis en effet de les répartir en une vingtaine d'ordres au lieu de quatre actuellement. Les Reptiles sont distribués dans le monde entier, les régions froides des pôles et des hautes montagnes exceptées. La majorité des espèces est terrestre, mais bon nombre vivent au moins partiellement dans le milieu aquatique. Il y a des Reptiles essentiellement arboricoles, d'autres, fousseurs, demeurent cachés dans le sol. Le corps est couvert d'écailles ou de plaques cornées, parfois osseuses. Les membres sont généralement courts ou peuvent manquer ; les pattes montrent de multiples adaptations aux divers genres de vie. Ces animaux sont en majorité ovipares ; les œufs, riches en jaune nutritif, sont revêtus d'une coquille résistante. L'incubation est assurée par la chaleur du terrain où ils ont été déposés ou enfouis. Chez les Lézards et les Serpents, quelques espèces sont dites ovovivipares (c'est le cas des Vipères de France) : les œufs demeurent dans le corps de la mère jusqu'à l'éclosion, après quoi les jeunes sortent par leurs propres moyens. Il n'y a pas de stade larvaire, les petits sont des répliques en miniature de leurs parents.

Nous avons trop tendance à confondre les termes de Reptiles et de Serpents. Si ces derniers sont effectivement des Reptiles, ils sont loin de constituer à eux seuls l'ensemble de cette classe. Nous comptons environ 6000 espèces de Reptiles. Cette classe englobe quatre ordres : les Chéloniens ou Tortues, les Crocodiliens (Alligators, Caïmans, Crocodiles et Gavial ), les Rhynchocéphales (Sphénodon ) et les

Squamates divisés en deux sous ordres : les Sauriens (Lézards ) et les Ophidiens (Serpents ).

Nous savons que beaucoup de ces animaux inspirent la crainte sinon la peur, soit à cause de leur propriété venimeuse, soit par leur taille impressionnante. Seules les Tortues, dont les types d'adaptation sont remarquables et les Lézards jouissent d'une meilleure réputation.

## 1.2)GENERALITES

### 1.2.1) SYSTEMATIQUE

En France, le sous-ordre des Ophidiens est représenté par les Colubridés et les Vipéridés.

Voir tableau 1 page suivante.

Tableau 1 : Tableau récapitulatif de la classification des Serpents vivants : [30]

**Classe** =====>Reptilia

**Ordre** =====>Squamata

**Sous-ordre** =====>Ophidia

**Sous-groupes :**

**\*SCOLECOPHIDIA**

- famille des Typhlopidae =====>4 genres/180 espèces
- famille des Anomalepidae =====>4 genres/20 espèces
- famille des Leptotyphlopidae =====>2 genres/40 espèces

**\*HENOPHIDIA**

- famille des Aniliidae =====>3 genres/10 espèces
- famille des Acrochordiae =====>2 genres/3 espèces
- famille des Boidae =====>4/6 sous-familles comprenant 25 genres/78 espèces
- famille des Uropeltidae =====>8 genres/44 espèces
- famille des Xenopeltidae =====>1 genre/1 espèce

**\*COENOPHIDIA**

- famille des Colubridae =====>12 sous-familles avec 300 genres
- famille des Elapidae =====>50 genres
- famille des Hydrophidae =====>2 sous-familles avec 17 genres
- famille des Viperidae =====>3 sous-familles avec 11 genres
- famille des Crotalidae =====>5 genres

### 1.2.2) MORPHOLOGIE [45]

De tous les Reptiles, les Serpents possèdent la morphologie la plus constante. Leur corps allongé est réduit au strict nécessaire et un petit nombre d'entre eux seulement exhibent des ornements (quelques Vipères portent une corne sur leur rostre (nez)). Les Serpents ne possèdent pas de paupières mobiles et sont incapables de fermer les yeux même pour dormir. Ceux-ci sont néanmoins recouverts d'une écaille transparente et résistante qui les protège lorsque l'animal progresse dans le sol ou à travers une végétation dense. Ces Reptiles possèdent une langue profondément fourchue pour déceler les odeurs dans l'air et sont capables d'avaler des proies de taille conséquente par rapport à la leur. Ils sont dépourvus d'oreilles externes et n'ont donc pas la faculté d'entendre la plupart des sons véhiculés par l'air. En revanche, les os de leur crâne se sont modifiés pour détecter les vibrations, ce qui est vital lorsqu'ils sont tapis sous terre.

### 1.2.3) PRINCIPAUX TYPES DE DENTURES DES OPHIDIENS

Les Serpents sont répartis en quatre groupes selon leur denture [51]

- Les aglyphes sont dépourvus de crochets, et souvent de glandes à venin, mais quelques couleuvres sécrètent une salive dotée de propriétés plus ou moins toxiques. Ils sont représentés par de nombreuses Couleuvres appartenant notamment aux genres *Coronella*, *Coluber* et *Elaphe*. Cette disposition n'est vraisemblablement pas la plus primitive :

certaines Couleuvres auraient secondairement perdu la fonction venimeuse.

- Chez les opisthoglyphes, l'une des dents située à l'arrière de chaque moitié de la mâchoire supérieure, souvent plus grande que les autres, est creusée d'un canal qui facilite l'écoulement du venin. Elle est précédée de petites dents coniques, parfois pourvues d'un sillon, mais jamais connectées à une glande venimeuse. Ce type de denture est fréquent chez les Colubridés : couleuvre de Montpellier (*Malpolon monspessulanus*) et le genre *Dromophis*.

- Sont protéroglyphes les espèces qui ont un ou plusieurs crochets à l'avant des os maxillaires, correspondant aux dents les plus antérieures de la mâchoire. Ces crochets sont parfois suivis de dents dont la taille diminue progressivement vers l'arrière, comme chez la plupart des Elapidés. L'ouverture du canal ou du sillon permet à certaines espèces de Cobras de cracher leur venin à une distance non négligeable (*Hemachatus haemachatus*, Cobra cracheur d'Afrique du Sud).

- Les Solénoglyphes possèdent le système d'injection de venin le plus élaboré. Le crochet est une dent très longue, dont le canal d'injection est clos sur toute sa longueur. De plus, l'os maxillaire auquel il se rattache, ainsi que sa dent de remplacement, est court et articulé à l'avant de la mâchoire. Ces dispositions permettent d'une part une injection en profondeur, d'autre part le repliement des crochets lorsqu'ils sont au repos. Ce type de denture est caractéristique des Vipéridés.

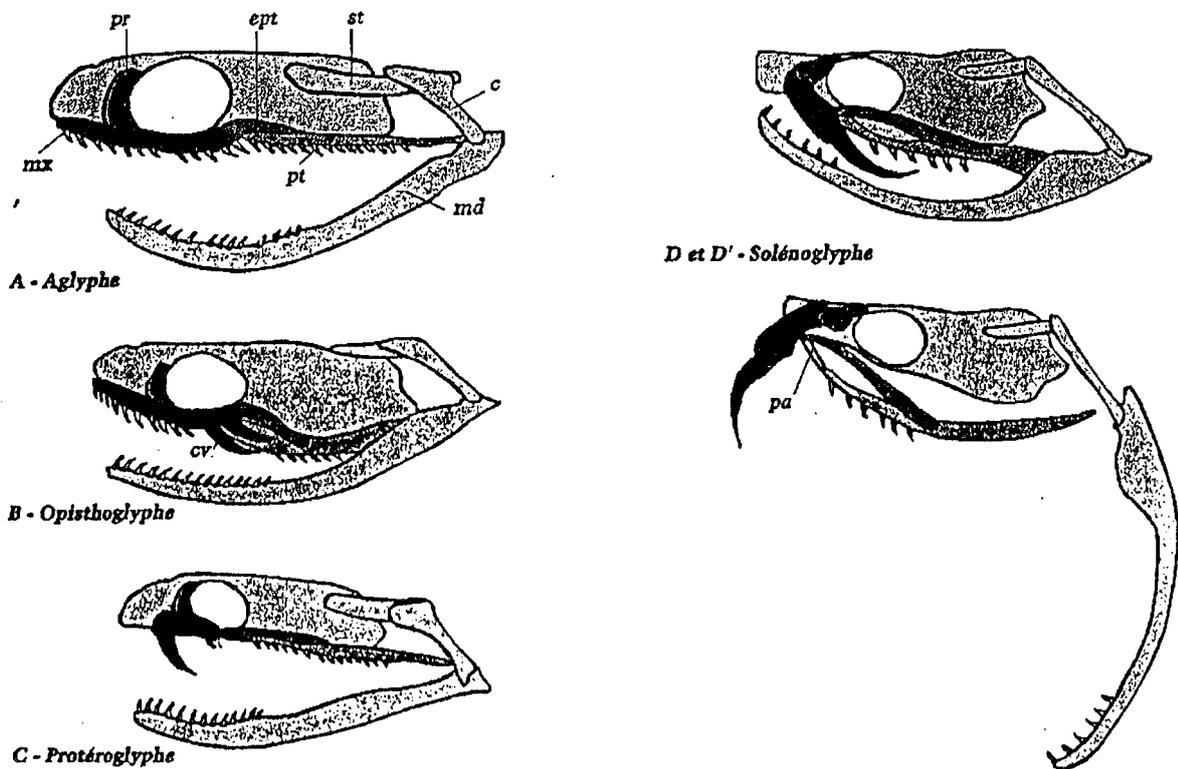


Figure 1 : Appareil venimeux chez les Serpents [51]. La mâchoire comprend quatre os : le maxillaire (mx), le ptérygoïde (pt), l'ectoptérygoïde (ept) qui unit les deux os précédents, et le palatin (pa), souvent caché par le maxillaire. Deux os relient la mâchoire supérieure à la boîte crânienne : le préfontal (pr) et le carré (c), lui-même relié à la boîte crânienne par le supratemporal (st). C'est sur le carré que s'articule la mandibule (md).

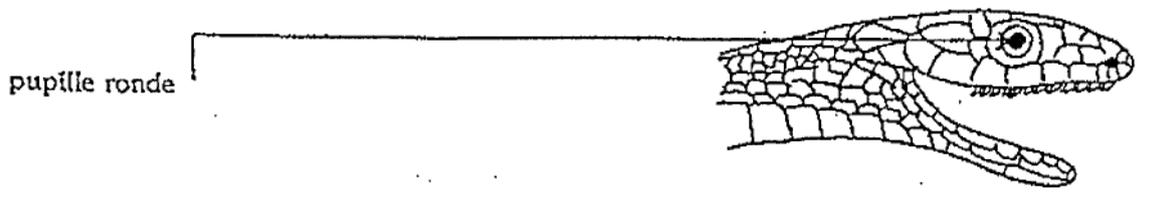
### 1.3) PRINCIPAUX CARACTERES DIFFERENCIANT LES COULEUVRES DES VIPERES [49]

#### **COULEUVRES :**

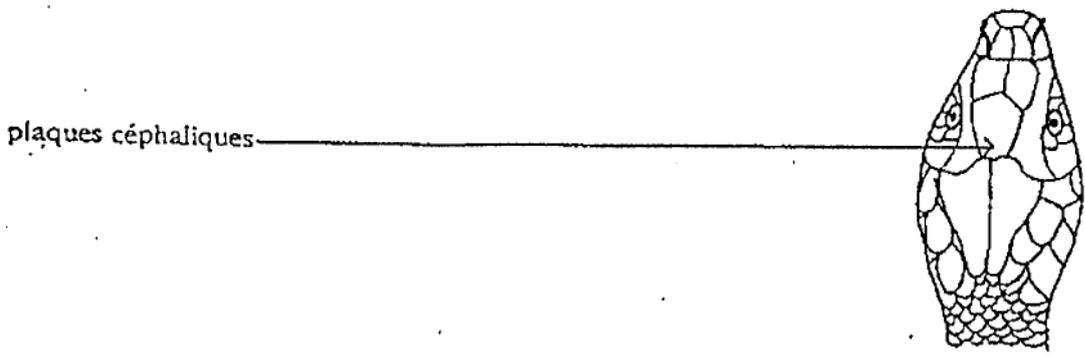
- Tête recouverte de 9 plaques
- Pupille ronde
- Une rangée d'écailles entre l'œil et la lèvre supérieure
- Pas de crochets venimeux (sauf pour la Couleuvre de Montpellier : deux crochets postérieurs)
- Corps mince
- Queue longue, plaque précloacale double
- Taille maximale : 2,40 m

#### **VIPERES :**

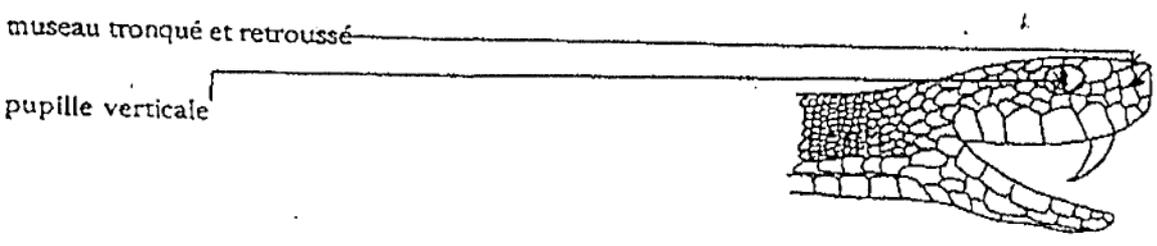
- Tête recouverte de petites écailles, mais pouvant présenter trois plaques
- Pupille en forme de fuseau vertical
- Deux ou trois rangées d'écailles entre l'œil et la lèvre supérieure
- Deux crochets venimeux antérieurs protractiles
- Corps massif
- Queue courte, plaque précloacale simple
- Taille maximale : 0,75-0,85m



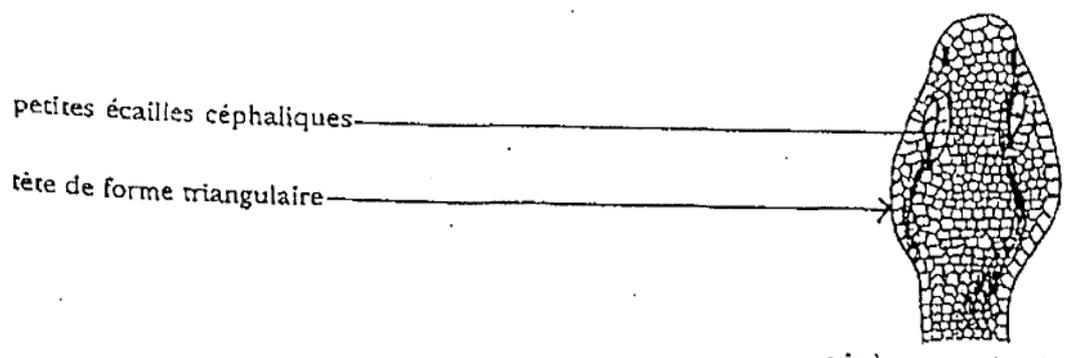
couleuvre vue de profil



couleuvre vue du dessus



vipère vue de profil



vipère vue du dessus

Figure 2 : Morphologie comparative entre Vipère et Couleuvre

#### 1.4) LES VIPERES DE FRANCE

Sur notre territoire, nous pouvons rencontrer quatre espèces de Vipères.

##### 1.4.1) LA VIPERE ASPIC : VIPERA ASPIS

###### \*REPARTITION :

En France, c'est la forme la plus commune et la plus répandue. Outre la France, elle habite le nord de l'Espagne, l'Italie jusqu'en Sicile, l'ouest et le sud de la Suisse mais elle manque toutefois en Corse et en Sardaigne. Nous savions depuis longtemps que *Vipera aspis*, absente du nord-ouest et du nord de la France, était largement répandue dans les deux tiers méridionaux du pays et n'atteignait pas 1000 m d'altitude dans le Massif Central, mais dépassait largement les 2000 m dans les Alpes et les Pyrénées. Toutefois, en raison notamment des fréquentes confusions avec les espèces voisines, les limites de son aire de répartition restaient incertaines. Les données récentes montrent que cette limite septentrionale se situe au voisinage d'une ligne joignant Saint Nazaire, le sud de Paris et Nancy, s'avance vers le nord dans la vallée de la Moselle, puis s'infléchit vers le sud à l'ouest des Vosges. Par ailleurs, on constate que, mis à part les régions dépourvues de Vipères, la répartition de *Vipera aspis* en France est strictement complémentaire de celle des autres espèces du même genre, aussi bien en plaine qu'en montagne. Par exemple, dans le Jura et le Massif Central, elle est remplacée par *Vipera berus* au-dessus de 700 à 900 m selon la latitude et l'exposition, alors que l'on peut la trouver jusqu'à 2400 à 2800 m dans les Alpes et les Pyrénées où elle est seule. Dans l'ensemble cette espèce n'est pas

menacée en France et c'est même l'un des Serpents qui supporte le moins mal les activités humaines. Cependant, elle se raréfie rapidement (comme toute la faune à l'exception des Campagnols) dans les zones de remembrement. En montagne, les plantations de Sapins et d'Épicéas lui sont également défavorables.

Nous pouvons distinguer deux sous-espèces en France : *Vipera aspis zinnikeri* dans le sud-ouest et le Languedoc qui possède un venin blanc et *Vipera aspis aspis* possédant par contre un venin jaune.

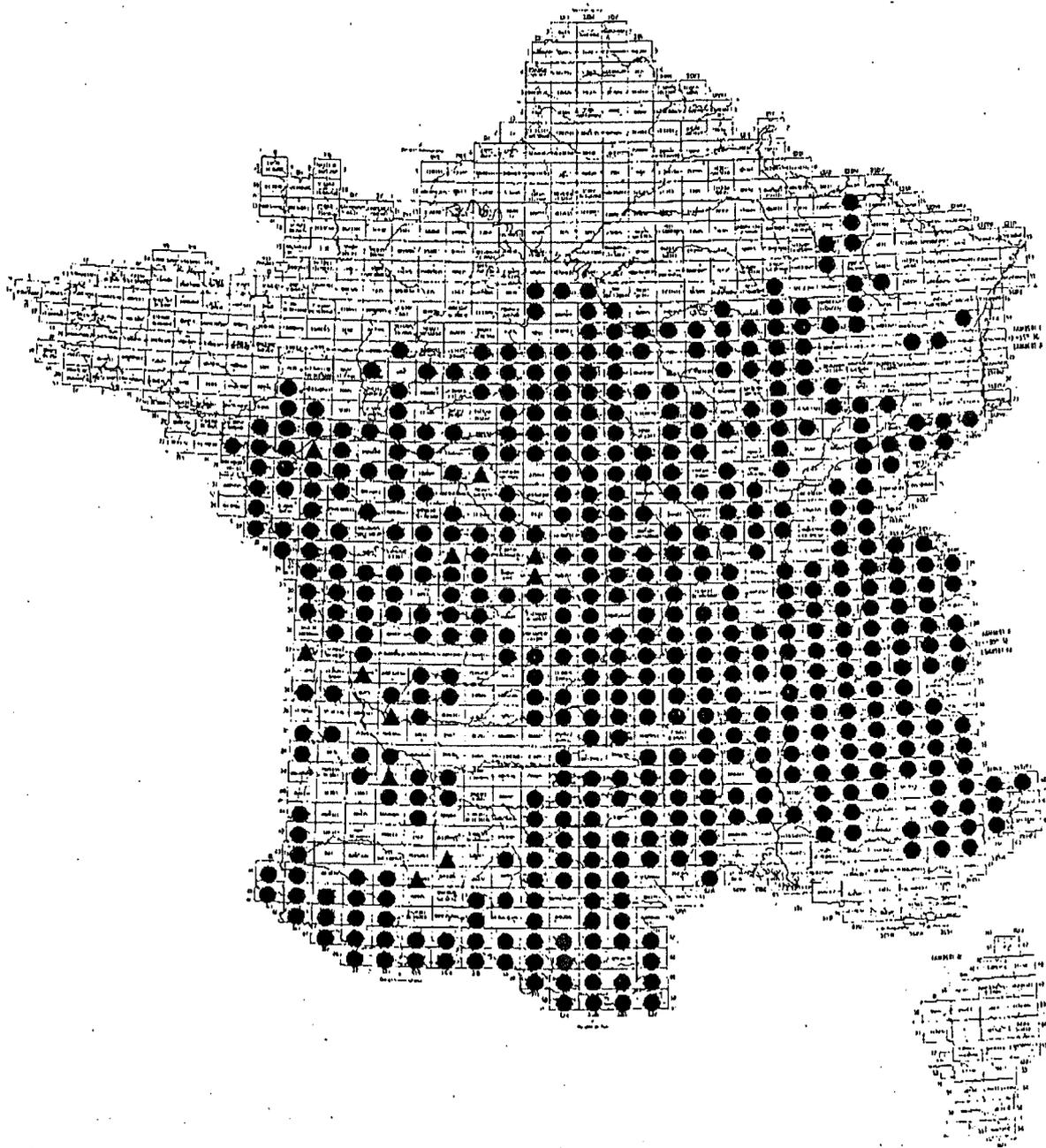


Figure 3 : Carte de répartition de *Vipera aspis* [19]

**\*COLORATION :**

*Vipera aspis* est une espèce très polymorphe, y compris au sein d'une même population. Elle est très variable, du rouge brique, orangé au gris jaune ou brun avec des taches noires, opposées par paires, formant des bandes transversales ou un zigzag. La face ventrale est noirâtre, grisâtre, blanchâtre ou rougeâtre, avec ou sans taches. Il existe des individus mélaniques isolés.

**\*BIOTOPE :**

La Vipère aspic vit dans des milieux très variés, des bords des tourbières et des marais aux pentes rocailleuses et sèches, à condition qu'elle dispose d'un bon ensoleillement et d'un couvert végétal lui permettant de se dissimuler.

Elle fréquente les terrains accidentés, les broussailles, les friches et les coteaux boisés. Elle affectionne particulièrement les milieux bocagers ; on la rencontre alors le long des haies et en lisière des taillis bien exposés au soleil. On peut aussi la trouver dans des endroits humides, particulièrement en été, et même en bordure de l'eau. Si elle va exceptionnellement à l'eau, elle est cependant capable de traverser un cours d'eau.

**\*COMPORTEMENT :**

D'allure lente, elle n'attaque pas l'Homme, mais devient agressive quand elle est inquiétée. Lorsque la température est suffisamment élevée (en été), elle devient nocturne. Le minimum de température volontairement toléré pour cette espèce est de 11-11,5° ; son optimum se situe entre 29 et 32,5° et le maximum volontairement toléré varie entre 32 et 36°.

#### 1.4.2) LA VIPERE PELIADE : VIPERA BERUS

##### \*REPARTITION :

L'aire de répartition de *Vipera berus* en France est morcelée en trois ensembles d'importance inégale : en plaine, toute la zone située au nord-ouest d'une ligne joignant l'embouchure de la Loire aux Ardennes, en montagne, le Massif Central (au niveau du mont Lozère) et le Jura, de 700 à 900 m d'altitude selon la latitude et l'exposition, jusqu'à la limite de la végétation arborescente. Nous ne disposons que de peu d'informations précises sur la Champagne, la Lorraine et les Vosges, où elle est, soit absente, soit rare et localisée. Il est certain qu'au postglaciaire son aire de répartition s'est déplacée du sud vers le nord et il semble que ses limites méridionales actuelles soient dues à la compétition avec *Vipera aspis*. Au siècle dernier, la Vipère péliade existait encore avec certitude dans quelques localités, en Vendée, dans l'Indre et les Alpes Maritimes où elle est maintenant remplacée par *Vipera aspis*.

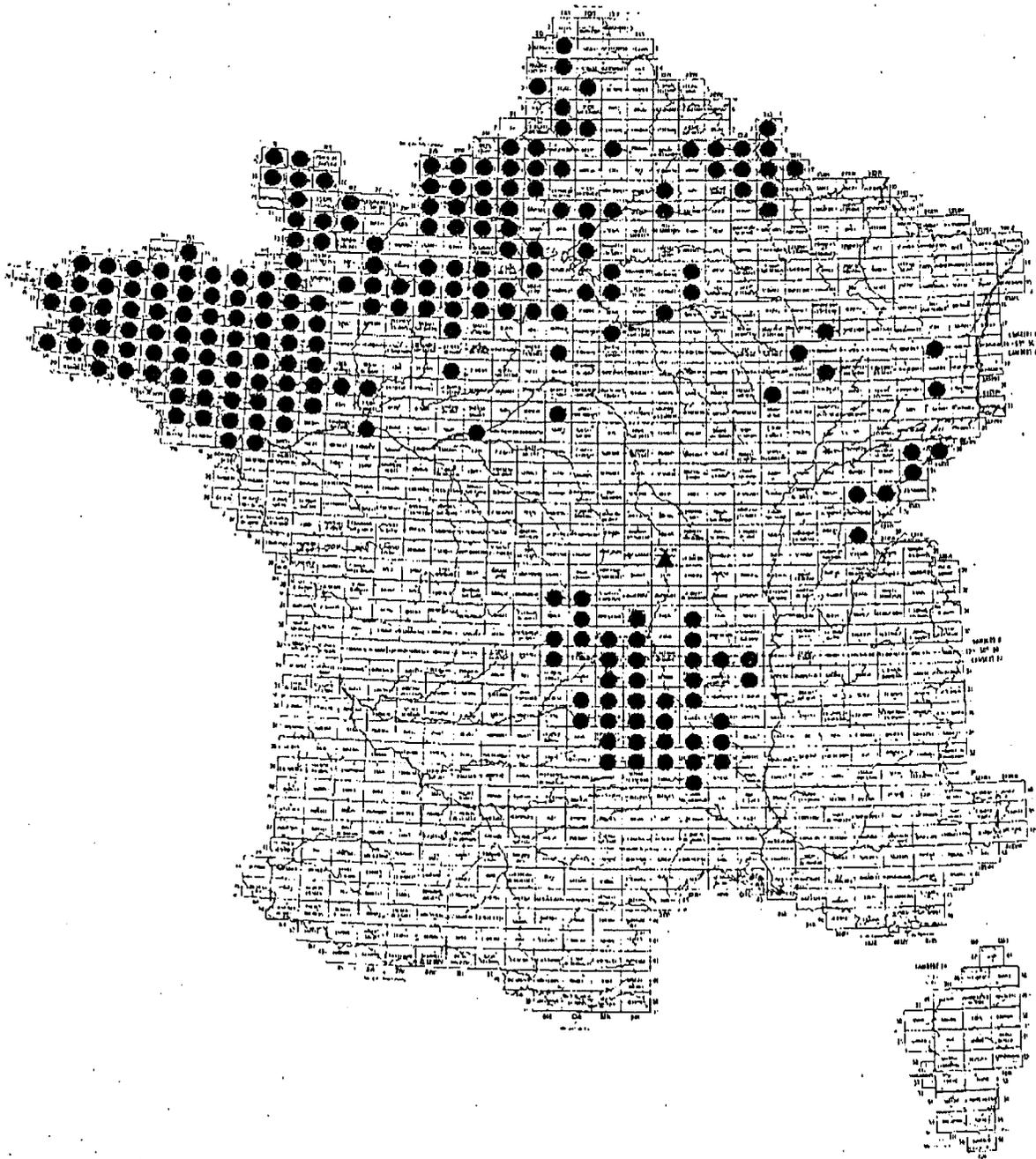


Figure 4 : Carte de répartition de *Vipera berus* [19]

**\*COLORATION :**

Cette espèce est représentée par des populations morphologiquement très homogènes.

Il existe néanmoins un dimorphisme sexuel dans la coloration. Le mâle est souvent gris clair ou gris brun, la femelle brun jaune ou brun rouge. Sur la partie dorsale, il y a un zigzag noir chez le mâle et brun foncé chez la femelle. La partie ventrale est grisâtre, bleuâtre ou noirâtre avec des taches blanchâtres, ou brunâtre avec des taches noires. Nous pouvons trouver des individus mélaniques isolés. C'est le cas dans le Jura, entre 800 et 900 m d'altitude où il existe 50 à 65 % d'individus mélaniques, le reste de la population étant de coloration normale pour l'espèce. Chez les femelles mélaniques, il n'y a jamais de vipéreaux noirs à la naissance. Ils doivent acquérir la coloration noire au cours de la croissance.

**\*BIOTOPE :**

Elle peut se trouver dans des milieux aussi variés que *Vipera aspis* et c'est également une espèce de lisière, mais elle fréquente davantage les zones humides et moins les biotopes très secs. Ses exigences thermiques sont un peu moindres mais, occupant des régions plus froides, elle est tout aussi dépendante de l'insolation et, le cas échéant, se contente d'un moindre couvert végétal.

Nous pouvons la trouver à proximité de l'eau et même dans l'eau. Dans son aire de répartition, sa présence en milieu humide doit inciter à la prudence vis-à-vis d'une détermination hâtive qui pourrait la faire prendre pour une Couleuvre. En montagne, elle est souvent à plus haute altitude que la Vipère aspic et en exposition nord lorsque les deux espèces sont présentes.

#### \*COMPORTEMENT :

Lorsque la température le permet, elle est principalement crépusculaire et nocturne. Elle est plus vive et plus agressive que la Vipère aspic, mordant plus facilement lorsqu'elle est inquiétée. Elle tolère volontairement une température minimale de 8 à 10° et un maximum de 34 à 35°, son optimum variant de 26,5° à 32,5°. Lorsqu'elle est en déficit thermique, elle a la possibilité d'aplatir son corps dorso-ventralement pour augmenter la surface corporelle exposée au soleil.

#### 1.4.3) LA VIPERE D'ORSINI : VIPERA URSINII

#### \*REPARTITION :

En France, nous la trouvons entre 900 et 2200 m d'altitude. L'espèce fréquente des pelouses à Genévriers parsemées le plus souvent d'affleurements calcaires plus ou moins fracturés. La répartition française est morcelée en stations de faibles superficies (une à quelques centaines d'hectares).

Avant la réalisation de l'enquête de répartition, l'espèce était connue dans les Alpes-de-Haute-Provence et Basses-Alpes sans précision, montagne de Lure et environs de Digne, dans le Vaucluse (mont Ventoux) et les Alpes-Maritimes.

Ces données ont été confirmées et certaines populations nouvelles furent découvertes à la faveur de l'enquête, dans le sud des Hautes-Alpes, dans les Alpes-de-Haute-Provence et dans les Alpes-Maritimes. Quelques stations restent très probablement à découvrir, mais cela ne modifiera pas notablement la carte obtenue ici, qui donne une idée assez exacte de la répartition française. Si certaines stations, peu connues et d'accès

difficile n'ont rien à redouter dans l'immédiat, d'autres plus facilement accessibles ou plus anciennement connues (celles de la montagne de Lure, du mont Ventoux) sont gravement menacées.

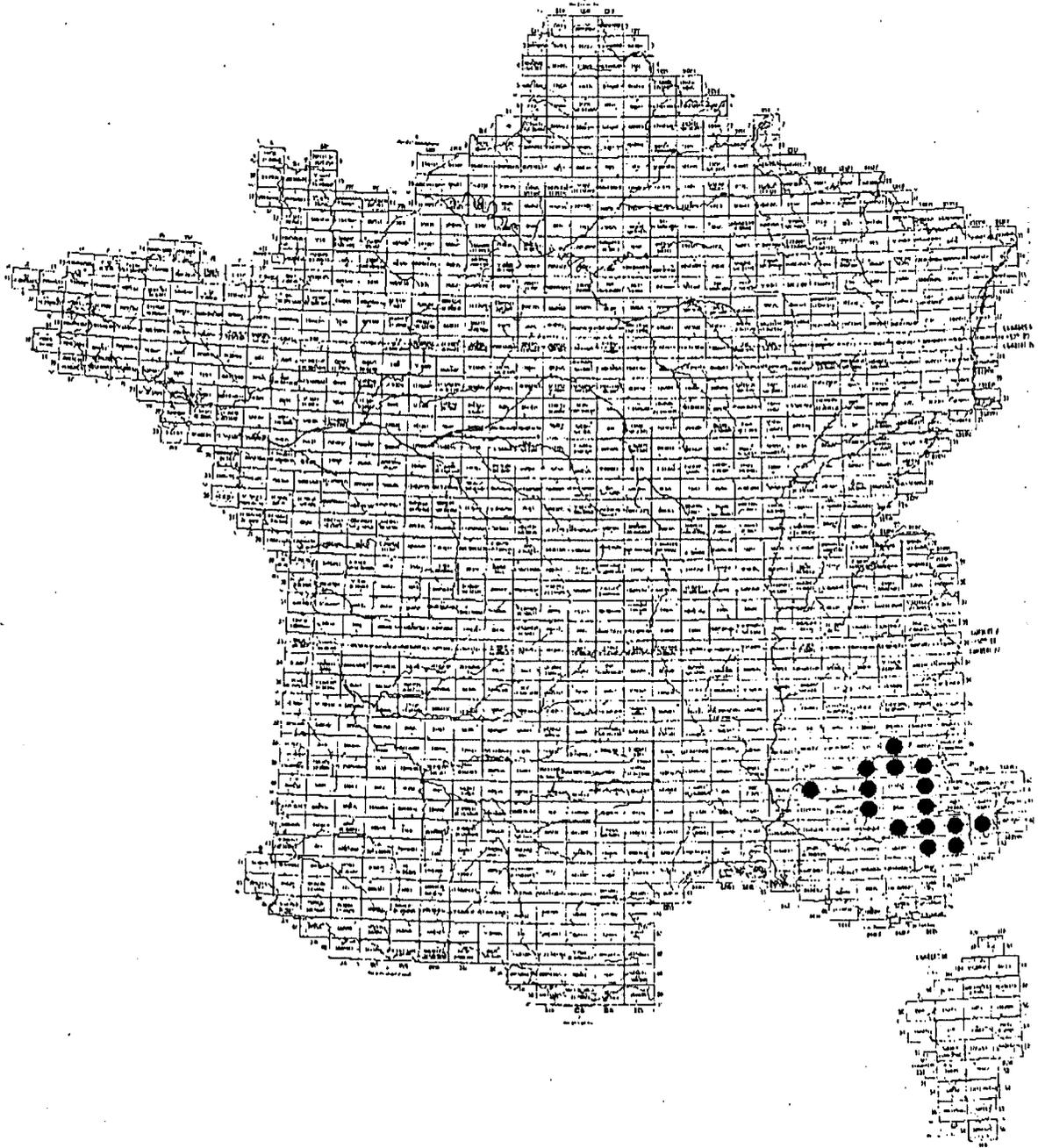


Figure 5 : Carte de répartition de *Vipera ursinii* [19]

**\*COLORATION :**

La face dorsale du corps est gris clair, brun pâle ou olivâtre avec souvent un zigzag brun foncé ou noirâtre. Le dessous de la gorge est blanc jaunâtre. La face ventrale est grise avec de petites taches blanches et noires. Il n'y a pas de différence de coloration entre les deux sexes. Les jeunes ont une coloration semblable à celle des adultes.

**\*BIOTOPE :**

Nous trouvons *Vipera ursinii* dans les zones à étés chauds et hivers rigoureux. Elle est un habitant typique de milieux de steppe plus ou moins buissonnante. L'habitat est caractérisé par l'abondance des graminées (*Stipa*, *Festuca*...) et des orthoptères, groupe qui forme l'essentiel du régime alimentaire de l'espèce.

**\*COMPORTEMENT :**

Elle est active le jour ; d'un naturel lent, elle se défend activement lorsqu'elle est inquiétée, pouvant chercher à mordre. Cette espèce, bien que venimeuse, présente peu de danger pour l'Homme, son venin est beaucoup moins toxique que celui de la Vipère aspic ou de la Vipère berus et en très petite quantité. Elle tolère volontairement une température minimale de 11° et une maximale de 38°, son optimale étant de 28°. En cas de déficit thermique, elle aplatit son corps dorso-ventralement, augmentant ainsi la surface exposée au soleil.

#### 1.4.4) LA VIPERE DE SEOANE : VIPERA SEOANI

##### \*REPARTITION :

Longtemps considérée comme une sous-espèce de *Vipera berus*, la Vipère de Séoane est en réalité une véritable espèce, morphologiquement reconnaissable et sexuellement isolée. En France, les populations sont très homogènes contrairement à ce qui se passe en Espagne où l'espèce se montre très polymorphe.

*Vipera seoanei* est localisée au nord-ouest de la péninsule Ibérique, de l'extrême nord du Portugal à l'extrême sud-ouest de la France. Elle ne franchit la ligne des crêtes frontières et ne pénètre en France qu'en trois endroits : premièrement, le long de la côte, jusqu'à Saint-Jean-de-Luz, deuxièmement, à l'est de la Rhune, dans la forêt de Sare et troisièmement, dans la haute vallée des Aldudes. Le versant français des Pyrénées occidentales, assez abrupt et orienté au nord, est souvent dépourvu de toute vipère, si bien que *Vipera seoanei* n'entre en contact avec *Vipera aspis* qu'aux environs de Saint-Jean-de-Luz et de Sare. En France, la Vipère de Séoane ne dépasse pas 900 m d'altitude, mais dans la Cordillera Cantabrica, elle atteint la limite supérieure de la végétation arborescente, soit plus de 2000 m.

La zone française où nous pouvons la trouver est de l'ordre d'une centaine de kilomètres carrés, mais les territoires effectivement occupés ne dépassent pas quelques kilomètres carrés. Certaines populations entre Saint-Jean-de-Luz et la frontière sont encore florissantes ; toutefois, leur habitat est gravement menacé par une urbanisation croissante et certaines ont déjà disparu depuis 10 ans. Dans la forêt de Sare, l'espèce n'est relativement abondante qu'au voisinage de la ligne des crêtes. La haute vallée des Aldudes n'a pas été véritablement prospectée, mais les

biotopes favorables n'y sont pas nombreux. Autrement dit, le nombre des Vipères de Séoane présentes en France est vraisemblablement de quelques centaines d'individus. En revanche, l'espèce est encore abondante dans beaucoup de régions d'Espagne et non menacée à court terme.



Figure 6 : Carte de répartition de *Vipera seoani* [19]

**\*COLORATION :**

Le dos est beige à marron clair, avec un large zigzag vertébral brun ininterrompu, plus foncé et même noir sur les bords. Il existe une rangée de taches brunes sur les flancs. La face ventrale est gris foncé ou noir avec ou sans taches blanches.

**\*BIOTOPE :**

Elle affectionne particulièrement les landes de Fougères et de Bruyères. Nous la trouvons également dans les haies bordant les prairies humides, en lisière des bois et même dans les éboulis à flanc de pente à condition qu'il y ait beaucoup de végétation. En effet, elle est, plus que les autres Vipères françaises, inféodée à un couvert végétal dense, mais pourvu cependant de bonnes places d'ensoleillement.

**\*COMPORTEMENT :**

L'activité, très liée à la température, est surtout diurne, mais peut devenir nocturne pendant l'été. Durant la phase d'insolation, au printemps, la température cloacale varie généralement de 24 à 27°, avec des pointes de 30 à 32°. La température préférentielle de cette espèce est probablement au voisinage de 30°. Nous la trouvons rarement en terrain découvert et elle s'éloigne peu ou pas du couvert végétal. En cas de déficit thermique, elle peut aussi aplatir son corps dorso-ventralement pour augmenter sa surface exposée au soleil.

### 1.5) DESCRIPTION DE L'APPAREIL VENIMEUX [38]

L'appareil venimeux permet d'assurer la nutrition du Reptile : sans son venin, la Vipère ne pourrait tuer ses proies.

L'appareil venimeux est constitué par une glande venimeuse qui se trouve dans le maxillaire supérieur, dans sa partie postérieure. Cette glande, chez les Vipéridés, est tubuleuse et secrète un liquide séreux issu de cellules nommées chondriocentes. Elle est en contact avec une autre glande, la glande labiale supérieure située en avant du maxillaire. Celle-ci est constituée par un amas de cellules muqueuses qui sécrètent aussi une substance toxique. Cette substance se mélange au passage avec celle sécrétée par la partie tubuleuse, pour constituer le venin complet.

Les crochets portent un canal totalement fermé et il n'y a pas de perte de venin à la morsure. Ils mesurent 7 à 9 mm de long et sont espacés de 6 à 10 mm. Ils sont recourbés d'avant en arrière et repoussent s'ils sont enlevés ou cassés.

C'est l'appareil inoculateur le plus évolué et il a d'ailleurs été comparé à une véritable seringue hypodermique.

Les deux maxillaires, portant chacun un crochet venimeux canaliculé, sont articulés avec le préfrontal et quand la bouche est fermée, le crochet est replié contre le palais. Lorsque la Vipère ouvre la bouche, les maxillaires, retenus par le ligament maxillo-préfrontal, effectuent une rotation autour de l'extrémité inférieure du préfrontal ce qui projette en avant les crochets venimeux et simultanément des muscles compressent les glandes venimeuses obligeant ainsi le venin à sortir par les crochets perforés, qui est alors injecté sous la pression.

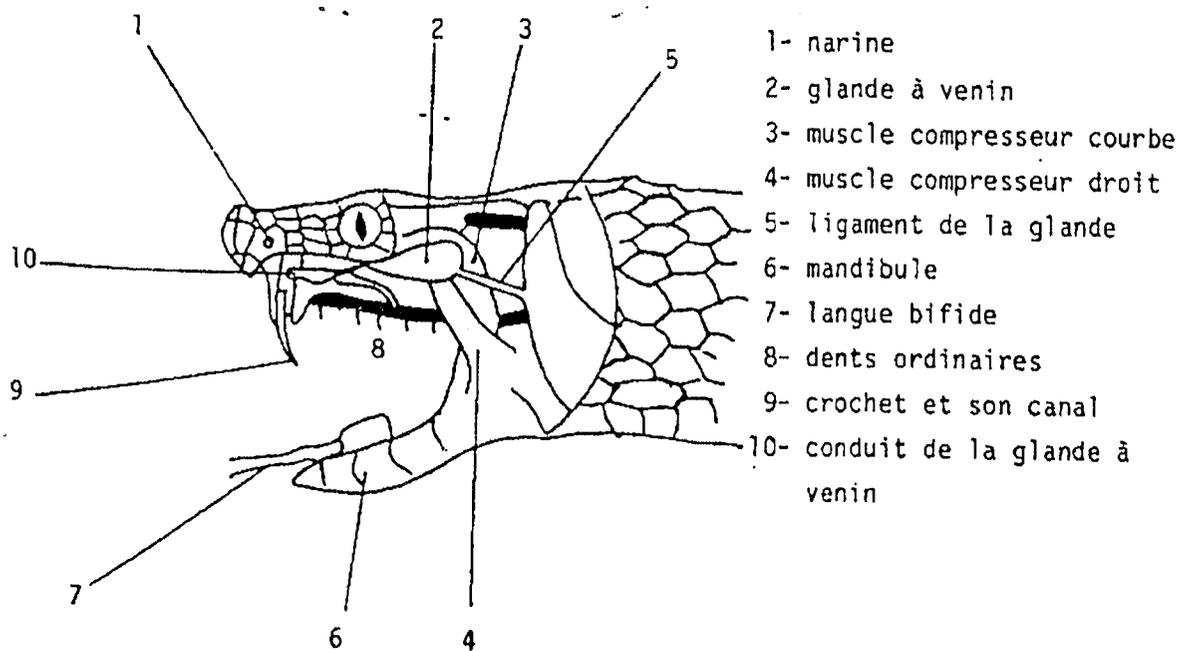


Figure 7 : Schéma de l'appareil venimeux

## 2) LE VENIN

## 2.1) CARACTERES GENERAUX [48]

La Vipère utilise son venin en premier lieu pour la capture de ses proies. Il permet une immobilisation rapide de celles-ci. Le venin a également une action digestive importante grâce aux enzymes qu'il contient. Ainsi une proie tuée par envenimation est plus vite digérée qu'une autre non envenimée. Le venin est aussi un moyen de défense efficace contre les agresseurs de l'animal.

Il se présente sous forme d'un liquide de consistance gommeuse généralement jaune ambré (coloration due à la présence de flavines), mais parfois incolore. En effet, le venin de *Vipera aspis aspis* et de *Vipera berus* est jaune tandis que celui de *Vipera aspis zinnikeri* est incolore. Par dessiccation (en l'absence d'une source de chaleur), le venin perd environ 70 % de son poids. Il se présente alors sous formes de paillettes cristallisées jaunes ou blanches (venin frais incolore). Sous cette forme, il reste actif et garde ses propriétés toxiques de nombreuses années.

Il peut être atténué, sans pour autant diminuer son pouvoir antigénique, après une oxydation ménagée en présence de formol et de cuivre : cela a été utilisé pour la fabrication de sérums antivenimeux.

Pendant la période d'activité, le contenu des glandes varie de 5 à 34 mg de venin (en poids sec) selon que les Vipères ont utilisé plus ou moins récemment leur venin, en particulier pour se nourrir. La reconstitution complète du venin demanderait une dizaine de jours. Pendant l'hivernage, il existe les mêmes variations individuelles quantitatives de venin. Il semble que la quantité de venin reste la même durant tout l'hivernage.

## 2.2) VARIATIONS DE LA TOXICITE

Nous pouvons définir la toxicité par la plus petite quantité de venin à injecter à des Souris de 20 grammes afin d'obtenir une mortalité de 50 % sur une période de 24 heures : c'est la dose létale 50 ou DL50.

En pratique, l'injection se fait par voie intraveineuse avec des solutions de plus en plus concentrées de venin et la toxicité est exprimée par la quantité moyenne de venin, en microgrammes, nécessaire pour obtenir le décès de la moitié de la population de Souris.

La toxicité dépend surtout de deux facteurs :

- la voie d'administration du venin :

Il est beaucoup plus toxique par voie intraveineuse que par voie sous-cutanée.

La voie orale est inoffensive si la muqueuse buccale ne comporte pas de lésions.

- l'espèce de la Vipère :

Concernant l'espèce *Vipera aspis*, nous pouvons remarquer que le venin de la sous-espèce *Vipera aspis zinnikeri* a au moins une toxicité deux fois supérieure par rapport à la sous-espèce *Vipera aspis aspis*.

Le venin de l'espèce *Vipera ursini* est le moins toxique des Vipères françaises (presque sept fois moins que celui de *Vipera berus*).

Le venin de *Vipera berus* et de *Vipera aspis zinnikeri* sont les plus toxiques.

Tableau 2 : Variation de la toxicité suivant l'espèce [27]

Espèces	Toxicité : DL50 en $\mu\text{g}/20\text{g}$
<i>Vipera aspis aspis</i>	19.8
<i>Vipera aspis zinnikeri</i>	8.6
<i>Vipera berus</i>	11.0
<i>Vipera seoani</i>	23.0
<i>Vipera ursinii</i>	70.0

La toxicité est comparable pendant la période d'activité et pendant l'hivernage. Elle montre de faibles variations saisonnières. Elle semble assez stable pour une même population. Il existe des variations individuelles indépendantes de la couleur, de la mue, de la digestion, de l'âge et du sexe des Vipères. Il peut exister des variations de toxicité chez des populations différentes qui seraient à rattacher à un facteur géographique.

## 2.3) COMPOSITION DU VENIN [14]

La nature protéique des venins de Vipères a été établie dès 1843 par Lucien Bonaparte, frère de Napoléon. Les protéines constituent de 90 à 95 % du poids sec des venins et sont responsables de la quasi-totalité des effets biologiques de ces derniers. Nous répartissons classiquement les constituants protéiques en toxines et enzymes. Il faut noter que les toxines sont moins bien connues que les enzymes et qu'à l'heure actuelle peu de substances ont été isolées et étudiées concernant le venin des Vipères françaises.

### 2.3.1) LES TOXINES

#### - Les neurotoxines :

Il en existe deux types :

Les neurotoxines postsynaptiques qui bloquent la transmission neuromusculaire en se liant, comme le curare, sur le récepteur cholinergique présent sur les fibres musculaires squelettiques. Ces toxines curarisantes sont caractéristiques des venins d'Elapidés et ne sont donc pas présentes chez nos Vipères.

Les neurotoxines présynaptiques qui bloquent aussi la transmission neuromusculaire mais en empêchant la libération d'acétylcholine par les terminaisons nerveuses. Elles existent aussi bien dans les venins de certains Vipéridés que dans ceux des Elapidés [47]. Une neurotoxine a été isolée dans le venin de *Vipera ammodytes* (espèce présente en Europe mais pas en France). En ce qui concerne les Vipères françaises, aucune neurotoxine n'a été mise en évidence.

- Les myotoxines :

Elles provoquent la dégénérescence des fibres musculaires. Elles sont responsables de nécroses au niveau de la peau et du muscle squelettique.

[46]

Elles favorisent également la contracture des muscles lisses.

- Les cardiotoxines :

Elles sont aussi appelées cytotoxines. Elles perturbent les membranes plasmiques de certaines cellules (fibres cardiaques, cellules excitables) et provoquent leur lyse [13].

### 2.3.2) LES ENZYMES

#### 2.3.2.1) LES HYDROLASES

- La phospholipase A2 :

Elle transforme la lécithine en lysolécithine en détachant l'acide gras situé en position alpha dans la molécule de lécithine. La lysolécithine modifie la perméabilité des hématies en s'étendant à leur surface. La lysolécithine transforme la bicouche lipidique stable des membranes en une structure micellaire instable et induit l'hémolyse. Cette réaction, étudiée in vitro, provoque la lyse des hématies de la plupart des Mammifères avec une température optimale de 38°C et un pH optimal de 7. La lysolécithine est responsable d'une modification de forme des hématies qui deviennent sphériques. Cela est réversible : les hématies sphériques, plus fragiles au niveau osmotique et mécanique,

redeviennent bidiscoïdales après lavage avec une solution d'albumine ou du plasma humain [39].

Cette enzyme hydrolyse les phospholipides membranaires et entraîne une augmentation de la perméabilité ce qui engendre un syndrome oedémateux et une hypotension tout en favorisant la diffusion du venin [28].

De plus, elle hydrolyse aussi les lipides intervenant dans les réactions de la coagulation et a donc une propriété anticoagulante.

- Les phosphomonoestérases :

Elles hydrolysent de façon spécifique les phosphates monoesters reliés en 5' aux ADN et ARN. Les mononucléotides sont hydrolysés à des vitesses différentes et le 5'-AMP est le substrat principal de cette enzyme.

- Les phosphodiesterases :

Elles font partie des enzymes les plus étudiées car elles ont été utilisées pour caractériser les oligo et polynucléotides. Le site actif de l'enzyme comporte des résidus tryptophane et tyrosine, des groupements SH et des ponts disulfures.

Ces enzymes clivent les ADN et ARN mais aussi d'autres molécules : ATP, UDP-glucose, NAD, NADP, AMPc ...

La réaction avec l'ADN se déroule en deux phases : la première est très rapide et indépendante de la concentration en chlorure de sodium du milieu tandis que la deuxième phase est lente et dépend de la concentration en sels.

- La kininogénase ou kallicreïne-like :

Elle provoque la libération de bradykinine responsable de phénomènes inflammatoires et vasculaires avec pour conséquence une augmentation de la perméabilité capillaire et la formation d'œdèmes [57].

- La hyaluronidase :

Elle dépolymérise l'acide hyaluronique des espaces intercellulaires et interfibrillaires. Cet acide se fluidifie et entraîne une baisse de viscosité du tissu conjonctif. Cette enzyme permet donc la diffusion du venin dans les tissus de l'organisme .

- Les protéases et leurs actions sur l'hémostase :

Elles interviennent dans le processus de la coagulation par deux types d'action :

\*Une action inhibitrice sur la coagulation : une enzyme fibrinolytique a été isolée. Cette activité se rencontre plutôt à forte dose.

\*Une action accélératrice sur la coagulation : des activateurs des facteurs V (proaccélérine) et X (Stuart) ont été mis en évidence. Cela s'observe à faible dose [58].

### 2.3.2.2) LES OXYDOREDUCTASES

- La L-aminoacide oxydase :

Elle détache le groupement aminé des acides aminés et les transforme alors en acides cétoniques.

Cette enzyme est absente dans les venins incolores (notamment dans le venin de *Vipera aspis zinnikeri*). La coloration jaune des venins est donnée par son groupement prosthétique : la flavine-adénine-dinucléotide. L'intensité de la coloration est proportionnelle à son activité. De plus, cette enzyme a un pouvoir nécrosant proportionnel à sa concentration [39].

- Une catalase :

Elle permet la décomposition des peroxydes.

Cette liste n'est pas exhaustive, il faut garder à l'esprit que le venin est une composition complexe et comprendre l'intérêt des chercheurs pour les composants des venins les plus dangereux.

En effet, les venins les plus toxiques ont des potentialités extraordinaires offertes par leurs constituants : ils ont pour cibles des éléments physiologiques essentiels et sont des bistouris moléculaires de choix pour disséquer les systèmes qu'ils perturbent. Il n'est donc pas surprenant que de nombreux laboratoires les étudient [46].

Enfin, il faut noter que le venin n'est pas bactériologiquement stérile et qu'il peut éventuellement être contaminé par des bactéries. Cela justifie une antibiothérapie par voie générale.

### **3) L'ENVENIMATION**

### 3.1) EPIDEMIOLOGIE

#### 3.1.1) FREQUENCE DES MORSURES

Il n'existe aucune source fiable permettant de chiffrer l'incidence des morsures de Vipères dans notre pays. Cependant elle est estimée à près de 2000 cas par an .

Entre 1991 et 1995, le centre antipoison de Lyon a été consulté près de 200 fois pour une morsure de Vipère soit environ 35 à 40 fois par an. Ces données ont une valeur limitée car les centres antipoison n'ont connaissance que des cas qu'on leur signale [59].

Contrairement aux idées reçues, la mortalité est très faible : 21 décès recensés par l'INSERM entre 1982 et 1989 [18] soit 3 morts par an et les formes symptomatiques ne représentent que la moitié des morsures.

#### 3.1.2) CIRCONSTANCES DE LA MORSURE

Les envenimations se rencontrent surtout en milieu rural. Les victimes sont des pêcheurs, des chasseurs, des agriculteurs mais aussi de simples promeneurs. Les accidents concernent tous les âges et touchent en majorité des sujets masculins jeunes. Les morsures surviennent d'avril à octobre en étroite corrélation avec l'activité maximale des Vipères. Un net pic de fréquence des incidences est observé pour les mois de juillet et août.

### 3.1.3) SIEGE DES MORSURES

Elles touchent les membres inférieurs et supérieurs dans la même proportion, les autres localisations étant assez peu fréquentes [3,21,29,31].

En effet, les morsures de la face et du thorax représentent environ 3% des cas [16].

### 3.2) FACTEURS DE GRAVITE

#### 3.2.1) FACTEURS LIES A LA VICTIME

- L'état physiologique du sujet :

Certaines pathologies comme les maladies cardio-vasculaires, les insuffisances hépatiques ou rénales peuvent être des facteurs d'aggravation. Les personnes âgées et les femmes enceintes [60] sont aussi des victimes plus fragiles [15,20].

- Le poids :

Plus il est faible, moins le volume de distribution est important et donc plus la concentration plasmatique en venin augmente. Cela explique que la morsure est plus dangereuse pour l'enfant (la quantité de venin injectée rapportée au kilogramme de poids est plus élevée) [20,42,43].

- Le siège de la morsure :

Une morsure au visage ou dans la partie supérieure du tronc est plus grave qu'une morsure au niveau des membres.

### 3.2.2) FACTEURS LIÉS A LA VIPÈRE

- L'espèce de la Vipère :

Comme nous l'avons remarqué dans le chapitre précédent, *Vipera berus* et *Vipera aspis zinnikeri* ont un venin potentiellement plus toxique que les autres espèces.

- La quantité de venin injecté :

Lors d'une morsure, la Vipère n'injecte pas la totalité de son venin. On estime qu'une Vipère peut théoriquement injecter 40 mg de venin, mais en réalité, environ un dixième est inoculé [24].

De plus, si la Vipère a utilisé récemment ses réserves de venin pour se nourrir, la quantité de venin injecté sera plus faible. Il faut, en effet, une dizaine de jours pour reconstituer la totalité des réserves de venin.

Il faut aussi souligner qu'environ 30 à 50 % des morsures sont dites sèches : la Vipère peut mordre par intimidation sans injecter de venin ou alors ses glandes à venin se sont vidées lors d'une morsure précédente.

### 3.3) CLINIQUE

Nous pouvons distinguer les signes locaux et généraux.

#### 3.3.1) LES SIGNES LOCAUX

##### 3.3.1.1) LA TRACE DE LA MORSURE

Les marques des crochets doivent être recherchées, du fait de leur valeur diagnostique.

La morsure est confirmée classiquement par la présence des traces de crochets soit deux effractions cutanées espacées d'environ 6 à 10 mm. Cet aspect typique n'est pas toujours retrouvé, la morsure pouvant n'avoir été réalisée qu'avec un seul crochet (morsure tangentielle ou la Vipère ne possédait à ce moment là qu'un seul crochet), tandis que plusieurs points témoignent de morsures multiples (par une même Vipère ou par plusieurs).

Dans les minutes qui suivent la morsure, les points sont entourés d'une auréole rouge et laissent couler une goutte de sérosité que l'on appelle rosée sanglante.

Il faut rechercher ces traces peu de temps après la morsure car, s'il y a envenimation, elles disparaissent rapidement noyées dans l'œdème.

### 3.3.1.2) LA DOULEUR

La morsure elle-même est peu douloureuse, à type de piqûre [6] et passe souvent inaperçue, notamment chez les jeunes enfants. En effet, dans la majorité des cas, l'enfant n'aura pas vu la Vipère et se plaindra par exemple d'avoir été piqué par une ronce, ce qui retarde le diagnostic. Le délai avant hospitalisation passe alors de deux heures dix minutes en moyenne chez l'adulte, à cinq heures trente cinq minutes chez l'enfant. [23].

La morsure peut s'accompagner de peur ou d'angoisse, associée à un syndrome vagal qu'il faut alors distinguer des signes systémiques d'envenimations.

Dans une seconde phase, des douleurs diffuses et permanentes apparaissent qui sont causées par la distension de l'œdème.

### 3.3.1.3) L'OEDEME

L'œdème signe l'injection du venin [31] et est en général précoce et évolutif. Selon de nombreuses observations [11,29,32], il survient dans les minutes qui suivent la morsure et la distension cutanée qu'il induit est responsable d'une douleur souvent intense irradiant dans tout le membre. La douleur peut même être à l'origine de paresthésies dans le territoire concerné. Son absence, deux à trois heures après la morsure, élimine l'existence d'une envenimation [34] : c'est alors une morsure sèche qui représente environ 30 à 50 % des cas.

Il est décrit classiquement comme très douloureux (la douleur étant liée à la distension cutanée) et rapidement extensif. Il peut s'étendre en aval et amont du site. Il comporte des taches purpuriques et des traînées ecchymotiques qui apparaissent sur une peau livide et froide. Il débute aux points de morsure, les écartant ou les faisant parfois disparaître, s'étend rapidement pour déformer le membre atteint jusqu'à sa racine, voire jusqu'aux parois du thorax et de l'abdomen, fusant souvent jusqu'au périnée.

L'importance et la rapidité de son extension renseignent sur la gravité de l'envenimation. Il régresse lentement en deux à quatre semaines [3].

L'œdème doit faire l'objet d'une surveillance particulièrement rigoureuse car son évolution est corrélée à la concentration plasmatique en venin qui est mesurée par test ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay), test qui détecte les anticorps produits par l'organisme en réaction à la présence du venin. Il permet donc d'apprécier la gravité de l'envenimation : il est considéré aujourd'hui comme un des éléments essentiels dans la gradation clinique de l'envenimation qui compte quatre niveaux que nous verrons par la suite.

#### 3.3.1.4) LES COMPLICATIONS LOCALES

Nous pouvons retrouver des adénopathies satellites douloureuses qui siègent à la racine du membre mordu.

Le fébricule à 38°C est présent dans certaines formes œdémateuses.

L'évolution locale secondaire peut parfois se faire vers la nécrose [54].

Quelques thromboses veineuses ont été observées.

### 3.3.2) LES SIGNES GENERAUX

La symptomatologie varie en intensité en fonction de la sévérité de l'envenimation et donc de la quantité de venin injecté. Elle est absente en cas de morsure dite sèche ou dans les envenimations mineures. Dans les formes modérées et graves, les symptômes apparaissent dans les premières heures.

#### 3.3.2.1) LES MANIFESTATIONS GASTRO-INTESTINALES

Leur intensité est variable. Elles apparaissent trente minutes à plusieurs heures après la morsure [23].

Les troubles digestifs ont été retrouvés dans 22 % des cas dans une enquête concernant 102 personnes , réalisée durant l'été 1990 par l'Unité des venins de l'Institut Pasteur et que nous détaillerons par la suite.

Ces symptômes, souvent importants, ont une participation non négligeable dans l'hypovolémie et s'expliquent notamment par l'action toxique du venin (les myotoxines) sur les fibres musculaires lisses.

Il s'agit de nausées, accompagnées de vomissements répétés, de douleurs abdominales et de diarrhées profuses pouvant contribuer à une hypokaliémie. Ces pertes digestives peuvent induire une déshydratation générale avec des désordres électrolytiques susceptibles de mettre en jeu le pronostic vital s'ils ne sont pas traités à temps.

Exceptionnellement, il peut exister une contracture abdominale et des cas de perforations du tractus gastro-intestinal ont été rapportés [50].

La survenue de ces signes immédiatement après la morsure évoque un mécanisme essentiellement vagal, lié à l'appréhension et l'angoisse provoquée par la vue de la Vipère [8].

### 3.3.2.2) LES MANIFESTATIONS CARDIOVASCULAIRES

Elles représentent environ 15 % des cas.

Initialement, nous observons une hypotension artérielle modérée, qui le plus souvent se normalise après un remplissage vasculaire. Ces modifications tensionnelles sont souvent responsables de lipothymie ou de syncopes. Dans les formes graves, l'hypotension persiste et il peut se développer un état de choc hypovolémique [7].

Sa physiopathologie est multifactorielle, faisant intervenir :

- une fuite plasmatique due à l'augmentation de la perméabilité capillaire
- des pertes digestives
- la libération de peptides vasoactifs induite par les enzymes comme la kallicréine-like [41].
- plus rarement, des pertes sanguines consécutives à des troubles de l'hémostase .

L'importance de l'hypotension est à prendre en compte pour évaluer le degré de gravité de l'envenimation.

Des douleurs thoraciques associées parfois à des troubles de la repolarisation de l'électrocardiogramme ont été rapportées [36,59].

L'augmentation de la fréquence cardiaque semble être plutôt une adaptation aux nouvelles conditions hémodynamiques qu'une conséquence de la toxicité du venin.

### 3.3.2.3) ETUDE SUR 102 CAS

Ces résultats concernent 102 cas provenant essentiellement de l'enquête réalisée durant l'été 1990 par l'Unité des venins de l'Institut Pasteur avec la collaboration de nombreux centres hospitaliers.

Ils corroborent les données de la littérature [23,32].

Voir tableau 3 page suivante

Tableau 3 : Manifestations cliniques de l'envenimation vipérine :

Symptômes et Signes	Grades				Total
	0	1	2	3	
Nombre de cas	20	48	29	5	102
Œdème :					
- local	0	48	0	0	48
- régional	0	0	29	0	29
- extensif	0	0	0	5	5
Vomissements et/ou diarrhée	0	0	18	4	22
Hypotension :					
- légère	0	0	12	0	12
- sévère	0	0	0	3	3
Choc	0	0	0	2	2
Douleur	0	11	20	4	35
Asthénie	1	5	0	0	6
Paresthésies	1	3	1	0	5
Ecchymoses	0	7	7	2	16
Réactions d'hypersensibilité	0	1	5	1	7

### 3.3.3) LES COMPLICATIONS

Au niveau local, la surinfection est rare et la nécrose également. Le problème principal est la durée de régression de l'œdème.

Au niveau général, il existe plusieurs types de complications.

#### 3.3.3.1) LES REACTIONS D'HYPERSENSIBILITE

Immédiatement après la morsure, des réactions de type allergique peuvent se produire (environ 7 % des cas).

Il peut s'agir de plaques urticariennes, d'un œdème de Quincke (œdème de la face et des voies respiratoires supérieures : lèvres, langues, pharynx et larynx) associé parfois à un bronchospasme, voire à un choc anaphylactique [34].

Ce sont plutôt des phénomènes anaphylactoïdes qu'une véritable anaphylaxie. En effet, l'hypersensibilité de type I n'est pas le mécanisme prépondérant : dans la plupart des cas, le sujet n'est mordu qu'une seule fois dans sa vie et n'a donc pas d'immunoglobulines E dirigées contre les antigènes du venin. Ces manifestations allergiques seraient davantage dues à l'activation de la voie alterne du complément [44].

#### 3.3.3.2) LES COMPLICATIONS PULMONAIRES

Elles sont de deux types :

- Il peut s'agir aussi d'un bronchospasme provoqué par une réaction allergique.
- Le plus souvent, c'est un œdème aigu lésionnel du poumon.

La dernière complication est de mauvais pronostic et n'est pas encore bien connue. Les auteurs pensent que cette manifestation provient de l'augmentation de la perméabilité capillaire par lésions endothéliales sous l'action d'enzymes du venin et de peptides endogènes synthétisés par l'organisme. Cette complication est caractérisée par deux points : en premier lieu, elle se produit brutalement chez des personnes qui ont présenté ou qui présentent un œdème extensif associé à un état de choc (preuve d'une envenimation importante) et en second lieu, elle apparaît quelques jours après la morsure (entre le deuxième et le cinquième jour) [10].

Dans le cas de cet œdème aigu lésionnel du poumon, la mortalité, par hypoxie ou par hémoptysie foudroyante, est élevée.

### 3.3.3.3) LES MANIFESTATIONS RENALES

Elles sont rares dans le cas des morsures de Vipères françaises [55].

Il s'agit en général d'une insuffisance rénale fonctionnelle qui se manifeste cliniquement par une oligurie transitoire voire une anurie et biologiquement par une hémococoncentration et une augmentation de l'urée et de la créatinine sanguine.

En effet, à partir des années 80, ont été rapportés les premiers cas de morsure de Vipères avec anurie nécessitant une épuration extrarénale.

Parmi les facteurs physiopathologiques avancés, le plus fréquemment en cause est une fuite capillaire massive, l'insuffisance rénale survenant souvent au maximum du syndrome œdémateux.

#### 3.3.3.4) LES COMPLICATIONS DIGESTIVES

Des perforations du tractus gastro-intestinal et des hémorragies digestives ont été exceptionnellement observées mais aucune explication sur leur physiopathologie n'a pu être donnée [43].

#### 3.3.3.5) LES COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES

Les signes neurologiques sont exceptionnels. Il s'agit la plupart du temps de vertiges, de céphalées, d'agitation, de confusion. Les troubles de la conscience rapportés sont la conséquence d'une hypoperfusion cérébrale [56].

Pourtant, en 1993, un cas de neurotoxicité est décrit en France (dans les Alpes-Maritimes) chez un homme de 32 ans mordu au niveau d'un doigt : 17 heures après la morsure, le patient se plaint d'une photophobie très importante, accompagnée d'un ptosis bilatéral et d'une ophtalmoplégie totale. L'examen neurologique détaillé des nerfs crâniens met en évidence les signes suivants : difficulté d'accommodation, diplopie, perte totale du goût (agueusie), atonie musculaire de la face et impossibilité de mâcher des aliments solides. Dès le lendemain, tous ces signes ont disparu, sauf le ptosis et les

difficultés d'accommodation qui persistent jusqu'au quatrième jour après la morsure. Un autre cas similaire a été observé dans cette région.

L'analyse du venin de la Vipère, capturée par le patient dans le premier cas, montre une composition similaire avec celui de *Vipera aspis zinnikeri* alors que morphologiquement, la Vipère appartient à l'espèce *Vipera aspis aspis* [26].

L'hypothèse d'une neurotoxicité par une toxine bloquant l'influx nerveux au niveau pré ou post-synaptique, est abandonnée à cause des tracés électrophysiologiques caractéristiques d'une atteinte musculaire (potentiel d'action de faible amplitude) et de l'absence de mise en évidence de molécules se rapprochant de toxines connues chez d'autres espèces pour leur action synaptique.

Des recherches concernant la physiopathologie de cette neurotoxicité sont en cours et la possibilité d'une toxine, d'activité phospholipasique, pouvant empêcher ponctuellement la dépolarisation de certaines fibres est évoquée [1].

#### 3.3.3.6) LES TROUBLES DE L'HEMOSTASE

Les venins de Vipéridés ont des activités hémolytiques, hémorragiques et procoagulantes ainsi qu'une activité fibrinolytique [12].

Cependant, en dépit de la présence dans le venin de ces facteurs susceptibles de perturber la coagulation, l'existence d'un syndrome hémorragique est rare [23].

Les anémies hémolytiques sont rares et apparaissent uniquement dans les cas graves.

Des syndromes d'hypercoagulabilité ont été observés et des coagulations intravasculaires disséminées sont apparues dans des formes graves [8].

Les modifications du système de coagulation peuvent se traduire également par des thromboses veineuses.

#### 3.3.3.7) MANIFESTATION MUSCULAIRE

Une atteinte musculaire a également été décrite [7].

Elle est mise en évidence par une augmentation des créatines phosphokinases à distance de la morsure et peut s'accompagner de signes cliniques tels que des douleurs musculaires ou des courbatures. Ceci évoquerait une rhabdomyolyse toxique.

#### 3.4) LES SIGNES BIOLOGIQUES

Des perturbations de la numération formule sanguine sont observées : une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles (supérieure à 12000/mm<sup>3</sup>) est présente précocement dans les formes modérées et graves [3].

D'autres modifications biologiques peuvent exister comme des troubles hydro-électrolytiques (en rapport avec le syndrome oedémateux : hyponatrémie, hypoprotidémie...).

### 3.5) GRADATION CLINIQUE DES ENVENIMENTS ET PHARMACOCINETIQUE DU VENIN

Un dosage ELISA a été mis au point pour mesurer la concentration du venin dans le sang des patients mordus et une corrélation a été établie entre le taux de venin et l'importance des symptômes cliniques. La toxicocinétique du venin de *Vipera aspis* a été ensuite étudiée au cours d'envenimations expérimentales chez le Lapin.

Les dosages ELISA de type sandwich ont été réalisés avec les F(ab')<sub>2</sub> purifiés à partir du sérum antivenimeux (ou antivenin) IPSEER Europe®, comme cela a été décrit par Audebert [2,3].

Les protéines du venin de *Vipera aspis* ont été radiomarquées avec de l'iode 125 en présence d'iodogen, selon les recommandations du fabricant. Le rendement du marquage était de 99 % et la radioactivité précipitable par l'acide trichloroacétique était de 94 % [5].

Cette double détermination de la concentration plasmatique du venin permet de mesurer le venin libre (par ELISA) et le venin total, qu'il soit libre ou complexé aux anticorps, par mesure de la radioactivité (cela servira pour l'évaluation des antivenins).

Deux enquêtes prospectives ont été réalisées en 1990 et 1991, en France, par l'Unité des Venins afin de rassembler des données épidémiologiques, cliniques et biologiques, à partir des hôpitaux.

Au total, cent cinquante quatre dossiers ont été analysés à partir de patients présentant un cas certain de morsure par une Vipère française. Une corrélation a été observée entre les symptômes systémiques et le développement de l'œdème, ce qui a permis d'établir une gradation clinique des envenimations vipérines en France.

Tableau 4 : Gradation clinique et concentrations plasmatiques du venin de Vipère après morsure :

<b>Grade</b>	<b>Appellation</b>	<b>Signes et symptômes</b>	<b>Valeur moyenne* de la concentration du venin</b>
0	Absence d'envenimation	- marque des crochets - pas d'œdème - pas de réaction locale	$1 \pm 0,3$
1	Envenimation minimale	- œdème local - pas de symptômes systémiques	$5 \pm 1,8$
2	Envenimation modérée	- œdème régional - symptômes systémiques modérées : hypotension passagère, diarrhée, vomissements	$32 \pm 7$
3	Envenimation sévère	- œdème extensif - symptômes systémiques sévères : hypotension prolongée, choc, saignements	$126 \pm 50$

\*ng de venin de Vipère par ml de plasma (enquête de 1991)

Sur les 154 patients étudiés, 39 n'étaient pas envenimés (grade 0), 67 présentaient une envenimation minimale (grade 1), 42 une envenimation modérée (grade 2) et 6 une envenimation sévère (grade 3).

Afin de déterminer si la gradation clinique dépendait de la quantité de venin inoculé, le dosage ELISA a été mis à profit pour mesurer la concentration du venin dans le sang des patients. Deux enquêtes ont été effectuées. La première, en 1990, n'a pas vraiment été concluante car les prélèvements avaient été collectés au cours des douze premières heures suivant la morsure.

Au cours de l'enquête réalisée en 1991, un dosage ELISA plus sensible a été utilisé et les taux de venin dans le sang ont été déterminés au cours des quatre premières heures suivant la morsure. Une distinction claire a pu alors être établie entre les envenimations minimales, modérées et sévères [4]. Comme dans l'enquête de l'année précédente, la réponse du test pour le sang des patients des grades 0 et 1 n'était pas différente de celle du groupe contrôle. Par contre, les concentrations sanguines de venin chez les patients de grade 2 étaient significativement supérieures à celles des patients des grades 0 et 1, et celles des patients du grade 3 étaient significativement supérieures à celles des patients du grade 2. Une excellente corrélation est donc observée entre la concentration du venin dans le sang des patients prélevé dans les quatre premières heures qui suivent la morsure et les signes cliniques de l'envenimation déterminés lorsque la sévérité de l'envenimation était à son maximum, parfois 24 à 48 heures plus tard.

De plus une concentration limite de 15 ng/ml de venin dans le sang d'un patient peut être déterminée, au-delà de laquelle il souffre, dans la quasi-totalité des cas, d'une envenimation modérée ou sévère. Le dosage ELISA apparaît alors utile pour l'appréciation de la sévérité des

envenimations dans les premières heures qui suivent la morsure, avant que les symptômes n'aient atteint le maximum de leur développement clinique.

Les échantillons de sang prélevés au cours de l'envenimation ont été utilisés pour étudier la toxicocinétique de l'envenimation chez ces patients. Les antigènes de venin peuvent être rapidement détectés dans le sang après la morsure et, comme cela est indiqué dans le tableau suivant, leur demi-vie est de 8 heures environ, quel que soit le grade de l'envenimation.

Tableau 5 : Paramètres pharmacocinétiques du venin de Vipera aspis déterminés au cours d'envenimations humaines :

<b>Grade</b>	<b>Cmax (ng/ml)</b>	<b>Demi-vie (h)</b>
2	30,8 ± 28	8,3 ± 2,5
3	118 ± 105	8,6 ± 2,6

Ceci montre qu'il faut attendre au moins 48 heures pour que le venin injecté disparaisse du sang des patients et indique que la toxicocinétique du venin chez ces patients ne dépend pas de la quantité de venin administré au cours de la morsure.

Cette étude ne permet cependant pas de déterminer avec précision les paramètres toxicocinétiques du venin en raison du petit nombre de cas étudiés et surtout l'impossibilité de connaître la quantité exacte de venin inoculé par la Vipère.

Une étude toxicologique expérimentale a donc été réalisée chez le Lapin [5].

Tout d'abord, le taux du venin a été déterminé dans le plasma après une injection intraveineuse de 250  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de venin de *Vipera aspis*. La concentration du venin dans le plasma décroît d'une manière exponentielle pour devenir indétectable 96 heures après l'injection (voir figure 8A).

Dans une seconde série d'expériences, la toxicocinétique a été étudiée après l'injection intramusculaire de trois doses de venin de *Vipera aspis* (300, 500 et 700  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ). La voie intramusculaire est celle qui mime généralement l'absorption du venin après une morsure. La figure 8B montre l'évolution de la concentration plasmatique en fonction du temps, dans le cas de l'expérience réalisée avec la plus forte concentration de venin. La concentration plasmatique du venin augmente rapidement au cours des premières heures qui suivent l'injection. Ceci a aussi été observé dans les cas des envenimations accidentelles chez l'Homme. Dans le cas des envenimations expérimentales chez le Lapin, la concentration maximale du venin dans le plasma est atteinte entre 1 et 5 heures après injection. Après 24 heures, la concentration plasmatique du

venin décroît exponentiellement, avec une demi-vie de 32,5 heures (chez le Lapin) quelle que soit la dose de venin injectée.

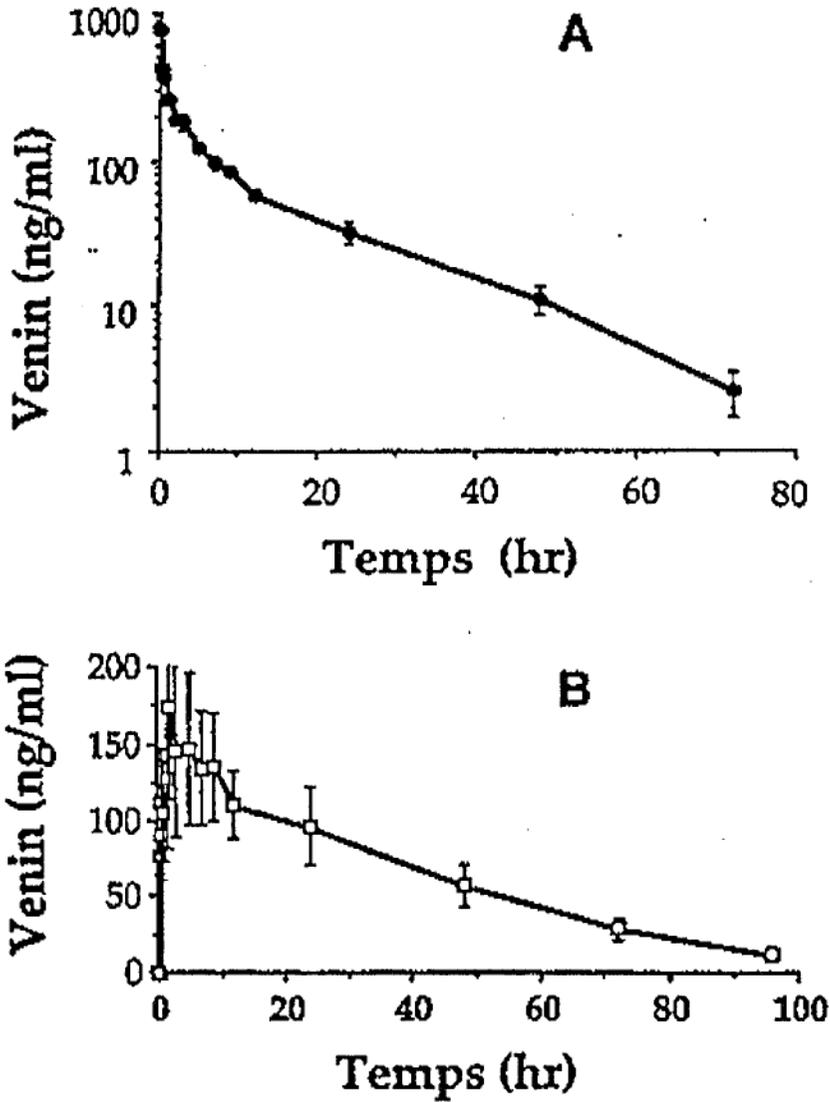


Figure 8 : Pharmacocinétique du venin de *Vipera aspis* après injection intraveineuse (A) et injection intramusculaire (B) :

Cinq Lapins dans chaque cas ont été injectés par voie intraveineuse (A) avec 250  $\mu\text{g}$  /kg de venin de *Vipera aspis*, ou par voie intramusculaire (B) avec 700  $\mu\text{g}$ /kg de venin de *Vipera aspis*.

## **4) TRAITEMENT**

Le problème essentiel du médecin face à une morsure de Vipère est d'évaluer à un stade précoce la gravité de l'envenimation, lui permettant de choisir la thérapeutique la plus appropriée.

La prise en charge repose sur un traitement symptomatique et spécifique.

#### 4.1) TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

##### 4.1.1) PHASE PREHOSPITALIERE

Il faut déjà éviter l'affolement, rassurer la victime et calmer l'entourage : en effet, une morsure de Vipère n'est pas une urgence vitale (les symptômes apparaissent trente minutes à plusieurs heures après et le blessé peut être dirigé en milieu hospitalier dans des délais suffisants).

Le traitement comporte la mise au repos de la victime et en particulier du membre mordu : il faut insister sur la nécessité de décubitus dorsal et du repos impératif aussitôt après la morsure.

En cas de sensations nauséuses, la mise en position latérale de sécurité est indiquée pour éviter une inhalation de liquide gastrique.

Il faut faire une désinfection du site de la morsure (Betadine®, Dakin®, eau oxygénée). Il faut éviter l'alcool qui favorise la diffusion du venin.

Devant une douleur intense, les médecins utiliseront des antalgiques de type Prodafalgan® plutôt que l'aspirine, l'association à un anxiolytique étant parfois nécessaire [33].

La mise en place d'une voie veineuse du côté opposé à la morsure (s'il s'agit d'un membre supérieur) doit permettre un apport liquidien adapté à la situation hémodynamique.

Le traitement du choc anaphylactique repose sur le remplissage, et l'injection d'adrénaline et de corticoïdes.

Pendant le transfert du patient vers l'hôpital les signes vitaux sont surveillés, surtout l'apparition d'un œdème et sa rapidité d'extension.

#### 4.1.2) EN MILIEU HOSPITALIER

Les soins seront poursuivis et la vaccination antitétanique contrôlée.

Les victimes seront surveillées pendant 6 heures pour s'assurer de l'absence d'un œdème dans les grades 0 ou de son extension voire de l'apparition de signes généraux pour le grade 1.

Les victimes présentant un grade 2 ou 3 devront être prises en charge dans un service de réanimation.

Le traitement comporte essentiellement la poursuite du remplissage vasculaire souvent massif dans les formes graves, faisant appel aux colloïdes, cristalloïdes et dérivés sanguins (albumine, plasma frais).

Devant la dégradation de l'état hémodynamique, la seule surveillance de la pression artérielle et la diurèse est insuffisante. Une exploration hémodynamique par cathétérisme droit est alors indispensable d'autant plus qu'apparaît un œdème pulmonaire [8,12]. Elle permet d'adapter ainsi l'expansion volémique et de poser l'indication de drogues vasoactives (dopamine, dobutamine, noradrénaline). En fonction de la gravité, on pratiquera un bilan biologique (groupe sanguin, bilan de coagulation, ionogrammes sanguin et urinaire, numération de la formule sanguine, plaquettes, gaz du sang) ainsi qu'un électrocardiogramme et une radiographie pulmonaire.

Les autres mesures thérapeutiques comprennent la poursuite de l'analgésie et l'héparinothérapie à dose prophylactique en cas d'alitement prolongé et de risque de thrombose. La mise en route d'une antibiothérapie par pénicilline G paraît justifiée pour son action sur les germes anaérobies [15].

Le traitement des complications repose sur des mesures de réanimation conventionnelle : l'oxygénothérapie et surtout l'intubation et la ventilation artificielle avec pression expiratoire positive s'imposent devant un œdème pulmonaire et en cas d'insuffisance rénale, nous aurons recours à l'épuration extrarénale [55].

#### 4.1.3) THERAPEUTIQUES INUTILES OU DANGEREUSES

##### 4.1.3.1) LA CAUTERISATION, L'INCISION ET LA SUCCION

La cautérisation est sans intérêt [11]. C'est en outre, un geste barbare, douloureux et dangereux qui peut favoriser une infection.

L'incision est dangereuse car cela augmente la surface de contact entre le venin et les tissus. De plus, cela favorise le risque de nécrose et de surinfection.

Sucer la plaie est inutile car le venin est injecté dans l'hypoderme. La succion peut s'avérer dangereuse pour le sauveteur qui la pratique en cas de lésion buccale.

#### 4.1.3.2) LA MISE EN PLACE D'UN GARROT

Le garrot artériel bloque la circulation sanguine : il peut alors être à l'origine de nécroses vasculaires catastrophiques et il est dangereux par le risque de syndrome de levée du garrot qu'il provoque.

Le garrot lymphatique par une bande de crêpe est préconisé par certains auteurs. Mais il faut que la personne qui réalise le garrot sache le faire correctement sans entraver la circulation artérielle.

#### 4.1.3.3) L'HEPARINOTHERAPIE

Elle a été présentée au début des années 70 comme la thérapeutique de base des morsures de Vipères [10]. Son efficacité était basée sur l'action que l'on pouvait en attendre sur la coagulation intravasculaire disséminée mais aussi sur différents effets complémentaires (anti-inflammatoires et diminution des réactions antigène anticorps). Cette thérapeutique n'a été basée sur aucune étude clinique ni sur le plan méthodologique ni sur le plan du nombre des patients. De plus, plusieurs études ont ultérieurement prouvé l'absence d'efficacité de l'héparine sur des morsures graves.

Accusée d'être à la fois inutile et dangereuse par le risque hémorragique qu'elle fait encourir, l'héparinothérapie est abandonnée depuis le début des années 90. Elle est néanmoins indiquée dans le cadre de la prévention de la maladie thrombo-embolique.

#### 4.1.3.4) LA CORTICOTHERAPIE

Elle n'a jamais fait l'objet d'une étude prospective concernant son utilité dans les envenimations vipérines.

La majorité des auteurs s'accordent pour déclarer la corticothérapie inutile en dehors de tout phénomène allergique [18].

#### 4.1.3.5) L'ASPIVENIN®

L'efficacité de l'Aspivenin® n'a pas été évaluée, mais l'injection hypodermique du venin rend extrêmement improbable une quelconque efficacité de ce dispositif.

Il est néanmoins rassurant pour la victime.

#### 4.1.3.6) LA PRISE DE BOISSONS

La victime peut boire de l'eau mais l'administration de boissons tachycardisantes (comme le café, le thé, l'alcool ou autre excitant) est fortement déconseillée.

#### 4.1.3.7) LA REFRIGERATION LOCALE

Le refroidissement est préconisé par certains auteurs (glace enveloppée dans un linge au niveau de la zone mordue) pour son effet antalgique et

pour son action vasoconstrictrice diminuant l'apparition de l'œdème et la diffusion du venin [26].

Mais cette technique peut exposer aux risques de gelures et peut augmenter le risque de nécrose et n'a pas fait la preuve de son utilité [53].

Tableau 6 : Conduite à tenir en cas de morsure de Vipère en France :

**\* Ce qu'il faut faire :**

- Eviter l'affolement, rassurer la victime et calmer l'entourage.
- La victime sera immédiatement mise au repos absolu, voire couchée. En cas de sensations nauséuses, la mise en position latérale de sécurité est indiquée pour éviter une éventuelle inhalation de liquide gastrique.
- Prévenir un service médical d'urgence pour une évacuation rapide du patient vers l'hôpital le plus proche.
- Nettoyer et désinfecter l'endroit mordu avec une solution antiseptique. L'alcool et l'éther doivent être évités, car ils favorisent la diffusion du venin.
- Penser à retirer les bagues, bijoux, chaussettes et chaussures avant l'apparition d'un éventuel œdème.

**\* Ce qu'il ne faut pas faire :**

- Inciser, cautériser ou sucer la plaie.
- Donner une boisson excitante du cœur : café, thé, alcool...
- Poser un garrot qui bloque la circulation sanguine.

## 4.2) TRAITEMENT SPECIFIQUE : L'IMMUNOTHERAPIE ANTIVENIMEUSE

### 4.2.1) INTRODUCTION

La sérothérapie antivenimeuse a maintenant plus d'un siècle. La découverte de la sérothérapie antidiphthérique et antitétanique par Behring et Kitasato, en 1890, donna à penser à un physiologiste français, Chauveau, que les sécrétions cellulaires toxiques étaient comparables aux sécrétions microbiennes et que les procédés d'atténuation appliqués aux unes étaient aussi valables aux autres. Sous l'influence de Chauveau, et avec la collaboration de Bertrand, Phisalix établit la propriété antitoxique du sang des animaux vaccinés contre le venin de Vipère au moyen d'un venin atténué par la chaleur. Dans le même temps (en 1894), Calmette, qui travaillait initialement sur le venin de Cobra à Saïgon, puis à l'institut Pasteur de Paris dans le laboratoire du docteur Roux, proposa des protocoles d'immunisation et constata comme Phisalix et Bertrand que le sérum des animaux vaccinés avait également une action thérapeutique. Phisalix et Bertrand, comme Calmette, étaient conscients de l'importance de leurs résultats. La querelle de priorité était inévitable. Finalement, Calmette prépara le premier un sérum antivenimeux d'usage médical contre les morsures de Cobras de l'Inde et se fit le véritable promoteur de la sérothérapie antivenimeuse, de sorte que les premiers résultats de Phisalix et Bertrand tombèrent quelque peu dans l'oubli [17]. Les progrès de l'immunologie conduisirent rapidement à la vaccination antidiphthérique et à la vaccination antitétanique : la maladie est due à une toxine bien identifiée, qui a pu être modifiée en une anatoxine ou toxoïde

atoxique mais douée des mêmes propriétés antigéniques que la toxine. En revanche, les venins de Serpents, riches en toxines variées, ne se sont pas prêtés jusqu'à présent à une vaccination chez l'Homme. Les sérums antivenimeux restent encore la seule thérapeutique spécifique des envenimations et ils figurent au petit nombre des médications actuelles de plus d'un siècle d'âge. Aujourd'hui, il faut plutôt parler d'immunothérapie antivenimeuse que de sérothérapie car les producteurs purifient le sérum des animaux hyperimmunisés de manière à n'injecter que la fraction neutralisante, c'est à dire les immunoglobulines développées au cours de l'immunisation.

#### 4.2.2) PREPARATION DES ANTIVENINS [35].

Le mode de préparation des antivenins a peu changé depuis leur découverte. Il consiste à immuniser un animal par des injections répétées d'un venin éventuellement atténué et à récupérer les anticorps neutralisants obtenus. Sur cette première phase, des progrès restent possibles.

La première étape de préparation des antivenins étant l'injection à un animal d'un venin de Serpent, le choix du venin aura en pratique une grande importance et devra tenir compte des multiples causes de variations spécifiques de sa composition. Le venin est obtenu par pression de la glande à venin, ou en faisant mordre par le Serpent un film de matière plastique recouvrant un récipient ou encore par stimulation électrique de la musculature entourant la glande à venin. Les quantités de venin obtenues sont comparables et le choix sera guidé à la fois par la sécurité du manipulateur et la bonne tolérance du Serpent à la technique choisie. Le venin est conservé sous forme lyophilisée ou desséchée. Les

traites du Serpent peuvent être répétées tous les trois mois environ : les quantités de venin obtenues diminuent si les manipulations sont plus rapprochées.

L'inoculation du venin brut fournit la meilleure immunisation, mais elle est souvent mal tolérée par l'animal récepteur. On a donc été conduit à désactiver le venin tout en lui conservant ses propriétés immunologiques : on a alors préparé un anavenin ou toxoïde. Depuis la préparation des premiers antivenins, les techniques proposées pour détoxifier le venin ont été nombreuses. Les plus usuelles sont les complexations avec les aldéhydes : formol ou glutaraldéhyde. Détoxifié ou non, le venin est souvent associé à un adjuvant qui ralentit la résorption du venin et stimule puissamment la réaction immunitaire. Les plus courants sont l'adjuvant de Freund, la bentonite, l'hydroxyde d'aluminium et l'alginate de sodium.

Le protocole d'immunisation dépend de la toxicité et de l'immunogénicité du venin, de l'espèce animale retenue pour l'immunisation et de la qualité de la réponse de l'animal immunisé [22]. Il faut ajuster en permanence, par des contrôles répétés, les quantités de venins injectées et le titre en anticorps obtenu. Dix à cinquante injections étalées sur une période de trois à quinze mois peuvent être nécessaires pour une bonne immunisation. Lorsque le titre en anticorps est convenable, le sang de l'animal immunisé est prélevé, ensuite purifié, traité et conditionné pour sa commercialisation sous forme liquide ou plus rarement sous forme lyophilisée. Dans le premier cas, la durée de conservation réglementaire est de trois ans et dans le second, de cinq ans. L'animal de choix pour l'immunisation est le Cheval mais d'autres espèces peuvent être utilisées.

Les antivenins peuvent être monovalents lorsqu'un seul venin est utilisé ou polyvalents lorsque l'animal immunisé reçoit un mélange de plusieurs espèces.

#### 4.2.3) PURIFICATION ET STANDARDISATION

Les sérums d'animaux immunisés ne sont pas employés à l'état brut. Après élimination des éléments cellulaires par centrifugation, les protéines non immunes et en particulier l'albumine sont également écartées par précipitation au sulfate d'ammonium.

Les immunoglobulines, quant à elles, sont traitées par protéolyse ménagée. Il faut rappeler qu'une immunoglobuline G est une protéine volumineuse de masse molaire égale à environ 150 kDa, qui se compose de deux fragments Fab thermostables porteurs de la spécificité immunologique (Fab = fragment antigen binding), et d'un fragment Fc thermolabile réagissant avec le complément. Une digestion par la pepsine sépare le fragment Fc des fragments F(ab')<sub>2</sub> porteurs de deux sites de fixation de l'antigène. Un traitement par la papaïne sépare le fragment Fc des fragments Fab individualisés et porteurs d'une seule valence de fixation de l'antigène : ces caractéristiques confèrent aux fragments Fab des propriétés biologiques différentes par rapport à l'anticorps d'origine. Les antivenins actuels sont généralement des F(ab')<sub>2</sub>.

En pratique, le protocole de purification peut être le suivant :

- digestion du plasma par la pepsine à pH acide
- précipitation par le sulfate d'ammonium à 15 %
- coagulation des protéines indésirables restantes thermolabiles par chauffage à 57°C (fragments Fc, complément)
- refroidissement rapide à 40°C
- élimination des protéines dénaturées par centrifugation ou filtration
- précipitation sélective des immunoglobulines par le sulfate d'ammonium à 55 %
- élimination du sulfate d'ammonium par dialyse
- élimination des lipides par adsorption sur hydroxyde d'aluminium.

Avant le conditionnement final, le produit obtenu subit alors divers contrôles : bactériologique par ensemencement de milieux de culture appropriés, toxicologique pour en vérifier l'innocuité chez l'animal et l'efficacité protectrice. Si les deux premières catégories de tests sont bien codifiées, il n'en est pas tout à fait de même pour le contrôle du pouvoir protecteur. Une première vérification immunologique peut s'appuyer sur des réactions d'immunoprécipitation par immunoélectrophorèse en gel. L'antivenin doit réagir avec toutes les fractions protéiques du venin séparées par électrophorèse. On peut ainsi comparer les divers antivenins obtenus d'un animal à l'autre ou d'une fabrication à l'autre.

La standardisation proprement dite des antivenins implique une vérification de leur pouvoir neutralisant, de leur spécificité et de la stabilité de ces caractéristiques au cours du temps

Pour vérifier le pouvoir neutralisant, il existe deux types de tests : les tests *in vivo* et les tests *in vitro*. Leur principe est identique : il consiste à mesurer la baisse des effets toxiques du venin en présence de concentrations croissantes d'antivenins.

#### 4.2.4) AMELIORATION DE LA QUALITE DES ANTIVENINS[52]

Bien qu'ancienne, l'immunothérapie antivenimeuse est une pratique thérapeutique encore empirique. En effet, peu d'études ont été réalisées pour établir précisément la conduite à tenir face à une envenimation. Notamment la dose d'antivenin à utiliser et le mode d'injection de la préparation (intraveineuse ou intramusculaire) sont des points pour lesquels il n'y a pas de consensus établi et qui restent trop souvent à l'appréciation du praticien. Par ailleurs, l'immunothérapie antivenimeuse peut entraîner des réactions indésirables dues à l'injection de protéines hétérologues qui peuvent être sérieuses dans 6 à 7 % des cas avec des antivenins peu purifiés. Les réactions immédiates peuvent provenir d'une présensibilisation aux protéines étrangères ; il s'agit alors d'une réaction allergique de type choc anaphylactique, bien qu'un choc de type anaphylactoïde puisse être cependant observé sans présensibilisation. Les réactions retardées proviennent de la formation de complexes immuns entre les protéines du venin et les immunoglobulines de l'antivenin. Les principaux symptômes observés lors de ces manifestations indésirables sont la fièvre et l'urticaire. Plusieurs stratégies peuvent être employées de manière à les réduire.

La première consiste à améliorer la qualité et la pureté des antivenins en diminuant la quantité de protéines hétérologues non neutralisantes qu'ils contiennent (immunoglobulines non spécifiques, albumine...).

La seconde est d'optimiser l'utilisation des antivenins (dose, voie d'injection, type de fragment d'anticorps) par une meilleure compréhension de leurs mécanismes d'action.

Certains antivenins sont préparés sans purification des immunoglobulines qui réagissent contre les antigènes du venin. Il en résulte qu'ils contiennent des immunoglobulines dont une fraction seulement est neutralisante. Il a été observé que dans l'antivenin IPSEER EUROPE®, 20 % seulement des protéines se fixent aux protéines des venins de *Vipera aspis*, *Vipera berus* ou *Vipera ammodytes* (les venins utilisés pour la production de cet antivenin). Certains auteurs ont donc préconisé l'utilisation d'une étape de purification supplémentaire des immunoglobulines de l'antivenin, par chromatographie d'affinité. Une des premières études réalisées selon ce procédé a comparé l'efficacité du sérum antivenimeux anti-Crotalus nord-américain Wyeth avec celle d'immunoglobulines immunopurifiées à partir du même antivenin. Comme cela est attendu, les immunoglobulines purifiées se montrent beaucoup plus efficaces que l'antivenin commercial, à quantité de protéines équivalentes. La difficulté pour l'utilisation industrielle courante de cette approche intéressante est de maintenir les colonnes d'immuno-affinité actives et stériles pendant une longue période. Celles-ci sont en effet très coûteuses et leur remplacement trop fréquent impliquerait un coût de production trop élevé de l'antivenin.

L'hyperimmunisation des Chevaux, très souvent utilisés pour la fabrication des antivenins, conduit essentiellement à la production d'immunoglobulines G. Celles-ci peuvent être purifiées à l'aide d'une étape de purification sur une colonne échangeuse d'anions, pour obtenir des antivenins ayant des capacités neutralisantes accrues. Cependant, les immunoglobulines G sont très glycosylées sur la partie Fc et donc potentiellement très immunogènes. Il est donc nécessaire d'inclure une étape de digestion des immunoglobulines G par la pepsine pour produire des fragments F(ab')<sub>2</sub> dépourvus de la partie Fc. Une étude comparative réalisée dans le cas d'antivenins dirigés contre *Vipera aspis* a montré que l'antivenin IPSER EUROPE® préparé selon la méthode classique est moins efficace que l'antivenin contenant les F(ab')<sub>2</sub> préparés à partir d'IgG purifiés, ce dernier ayant en outre un degré de pureté supérieur.

Des études concernant la différence d'efficacité des fragments Fab (monovalents) et F(ab')<sub>2</sub> (bivalents) ont été menées : les différences d'effets entre ces deux types de fragments sont simplement expliquées par la pharmacocinétique. En effet, les Fab ont une vitesse d'élimination plus rapide que celle des F(ab')<sub>2</sub> (quelques heures comparées à quelques jours) et ils sont donc éliminés de l'organisme avant le venin de Vipère, ce qui explique leur action fugace [40].

En France, toutes ces études ont débouché sur la commercialisation depuis quelques mois d'une nouvelle immunothérapie par voie veineuse réservé pour l'instant à un usage hospitalier (VIPERFAV®).

Ce nouveau médicament a d'abord été en autorisation temporaire d'utilisation pour permettre son évaluation et la conclusion de ces études a été la suivante : les fragments purifiés F(ab')<sub>2</sub> d'anticorps équins sont bien tolérés, neutralisent rapidement la toxicité du venin et améliorent

de façon importante le pronostic des envenimations. En effet, d'après l'analyse rétrospective des envenimations modérées ou sévères (grade 2 ou 3) traitées par VIPERFAV® , il a été montré que les complications (4% au lieu de 21%) et la durée d'hospitalisation ( $3,3 \pm 2$  jours au lieu de  $8,7 \pm 8$  jours) réduites par rapport à un traitement symptomatique [37].

Les indications de ce nouveau médicament sont donc le traitement des envenimations par les Vipères européennes ( *Vipera aspis*, *Vipera berus*, *Vipera ammodytes*) chez les patients qui présentent un œdème rapidement extensible avec l'apparition de signes systémiques : vomissements, diarrhée, douleurs abdominales et hypotension (ce qui correspond aux grades 2 ou 3 d'après le tableau 4 p.64 ).

Après une désinfection locale, la posologie initiale chez l'adulte et l'enfant est une dose de 4 ml ( deux seringues) à diluer dans 100 ml de NaCl à 0,9 % en perfusion lente pendant une heure puis une deuxième dose selon l'évolution clinique cinq heures après le début de la première perfusion.

La seule contre-indication réelle est un antécédent allergique aux protéines d'origine équine.

## **CONCLUSION**

THESE SOUTENUE PAR : MONSIEUR LAURENT DELHOUME.

TITRE : LE TRAITEMENT ACTUEL DES MORSURES DE VIPERES  
EN FRANCE

### CONCLUSION :

Nous pouvons terminer ce travail en donnant des conseils au Pharmacien d'Officine. Il a en effet une place privilégiée pour l'information, l'éducation et le conseil de ses patients.

Dans le cas des morsures de Vipères, le conseil réside surtout dans la prévention : les personnes susceptibles d'être mordues (les promeneurs et les agriculteurs en majorité) doivent prendre certaines précautions pendant la période d'activité des Vipères.

Il est préférable de porter des bottes ou des chaussures montantes, il faut être vigilant lors de la cueillette de fruits ou de champignons et il est conseillé d'éviter de fouiller à mains nues les zones à risque (notamment les pierriers).

Il est aussi conseillé de frapper le sol avec un bâton car les Vipères perçoivent très bien les vibrations transmises par le sol.

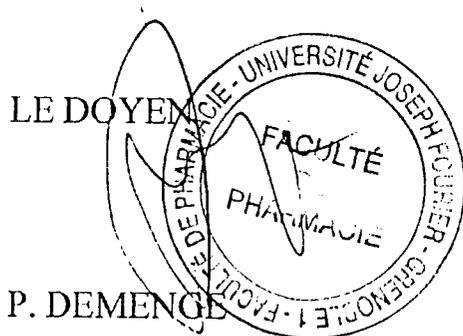
De plus, il ne faut pas oublier que la Vipère est un animal peureux qui préfère la fuite plutôt que la confrontation avec l'Homme. Elle est d'ailleurs protégée (notamment pour son rôle dans le maintien de l'équilibre naturel).

Lors de promenades ou lors de travaux agricoles, il vaut toujours mieux être accompagné(e) car en cas d'accident, l'autre personne pourra rassurer le ou la blessé(e) et prévenir les secours.

Dans la plupart des cas, la morsure est bénigne mais dans les envenimations graves, il faudra mettre en route une immunothérapie antivenimeuse à l'hôpital : l'immunothérapie par fragments F(ab')<sub>2</sub> d'anticorps qui, actuellement, est le traitement le plus efficace et le mieux toléré. Les traitements antérieurs (l'héparinothérapie et la corticothérapie essentiellement) sont donc supplantés par celui-ci.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le six septembre deux mille



LE PRESIDENT DU JURY

MAITRE DE CONFERENCES  
HABILITE A DIRIGER DES  
RECHERCHES

## **BIBLIOGRAPHIE**

1] ANTONINI G., RASURA M., CONTI G., MATTIA C.. Neuromuscular paralysis in *Vipera aspis* envenomation pathogenic mechanisms. *Journal of Neurology, Neurosurgery, Psychiatry*, 1991, 54 : 187.

2] AUDEBERT F., GROSSELET O., SABOURAUD A., BON C.. Quantitation of venom antigens from European vipers in human serum or urine by ELISA. *J. Anal. Toxicol.*, 1993, 17 : 236-240.

3] AUDEBERT F., SORKINE M., BON C.. Envenoming by viper bites in France : clinical gradation and biological quantification by ELISA . *Toxicon*, 1992, 30 : 599-609.

4] AUDEBERT F., SORKINE M., ROBBE-VINCENT A., BON C.. Viper bites in France : clinical and biological evaluation ; kinetics of envenomations. *Human and Experimental Toxicology*, 1994, 13 : 683-688.

5] AUDEBERT F., URTIZBEREA M., SABOURAUD A., BON C., SCHERRMANN J.M.. Pharmacokinetics of *Vipera aspis* venom after experimental envenomation in Rabbits. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1994, 268 : 1512-1517.

6] AVRIL M.F.. Morsures de Vipères en France. La pratique médicale, 1982, 41 : 69-71.

7] BARRAU P.B.. Morsures de Vipères dans le département de l'Allier. Aspects hospitaliers initiaux (Accueil Urgences, SAMU, Réanimation). Thèse Doctorat de Médecine, Clermont-Ferrand, 1990.

8] BEDOCK B., BLANC P.L., LASSONERY-JAY S.. Vipères de France : prise en charge, traitement des formes graves. Réanimation et médecine d'Urgence. Edition Expansion scientifique française, 1989 : 9-22.

9] BERTHIER J.C., PALAZZOLO P., TREMISI P., HARTEMANN E.. Œdème pulmonaire après morsure de Vipère ; deux cas pédiatriques. Réanimation, Soins intensifs, Médecine d'urgence, 1989, 5 : 291-293.

10] BISMUTH C., GARNIER R.. L'héparinisation lors des morsures de Vipères. Le Concours Médical, 1980, 102 : 4081-4083.

11] BLETTYERY B., COPPEAUX M., VIROT C., AUDE H., CHAGUE F.. Les morsures de Vipères. Etude épidémiologique et thérapeutique. Etude rétrospective sur six ans. Le Concours Médical, 1984, 106 : 1243.

12] BOFFA M.C., BOFFA G.A.. Correlation between the enzymatic activities and the factors active on blood coagulation and platelet aggregation from the venom of *Vipera aspis*. *Biochimica Biophysica Acta*, 1974, 354 : 275.

13] BON C.. Venins de Serpents et pharmacopées. *In* : BAUCHOT R., *Les serpents*, Editions Bordas, Paris, 1994 : 194-207.

14] BON C.. Venins de Serpents et sérums antivenimeux, *Bulletin de la Société Herpétologique de France*, 1991, 57 : 1-18.

15] BON C., GOYFFON M.. Table ronde n°4 : prise en charge préhospitalière des morsures de serpents venimeux en France et en outre-mer, *La Revue des SAMU*, 1996, 1 : 1-11.

16] BOUQUIER J.J., GUIBERT J., BOULESTEIX J., DE LUMLEY L., RONAYETTE D., UMDENSTOCK R.. Les piqûres de serpents, *La Revue de Pédiatrie*, 1980, 11 : 706-711.

17] BRYGOO E.R.. La découverte de la sérothérapie antivenimeuse en 1894. Phisalix et Bertrand ou Calmette ?. *In* : *Bulletin de la Société des Anciens élèves de l'Institut Pasteur*, 1985, 4 : 10-22.

18] BURES E., MALIN F., FOURNIER E., CAPILLON M., ROBERT R.. Un cas mortel de morsure de vipère chez un adulte en France, La Revue de Médecine Interne 1993 : 174-176.

19] CASTANET J., GUYETANT R.. Atlas de répartition des Amphibiens et Reptiles de France, Société Herpétologique de France, Paris, 1989 : 164-171.

20] CHIPPAUX J.P.. Intérêt des techniques diagnostiques pour le pronostic des envenimations ophidiennes : conséquences thérapeutiques. *In* : Serpents Venins Envenimations, Editions Mérieux, compte rendu du colloque de la Société Herpétologique de France, 2 juillet 1987, Lyon, France.

21] CHIPPAUX J.P., GOYFFON M.. Les morsures accidentelles de serpents en France métropolitaine, La Presse Médicale 1989 : 794-795.

22] CHIPPAUX J.P., GOYFFON M.. Production and use of snake antivenin. Reptile venom and toxins, 1991 : 529-555.

23] CLAUDE B., CHAGUE A., TOURRET J.. Morsures de Vipères, à propos de 50 cas. Les Cahiers d'Anesthésiologie, 1989, 37 : 259-264.

24] DANEL V.. Dialogues thérapeutiques, Médecine et Hygiène, 1988 : 2354-2355.

25] DE HARO L., CHOUMET V., ROBBE A., BON C., JOUGLARD J., PERRINGUE C.. Des Vipères neurotoxiques dans les Alpes-Maritimes. La Revue du Praticien, 1994, 265 : 20-23.

26] DE HARO L., JOUGLARD J.. Morsure de Vipère en France métropolitaine. La Revue du Praticien, 1995, 306 : 20-21.

27] DETRAIT J.. Communication personnelle à G. NAULLEAU, 1984.

28] DETRAIT J.. Composition chimique des venins et immunologie. *In* : Serpents Venins Envenimations, Editions Mérieux, compte rendu du colloque de la Société Herpétologique de France, 2 juillet 1987, Lyon, France.

29] FAVAREL-GARRIGUES J.C., BONNY D., CARDINAU J.P.. Les accidents consécutifs aux morsures de Vipères, Le Concours Médical, 1980, 96 : 4107-4115.

30] FERRI V.. Les Serpents de France et d'Europe, Editions De Vecchi, Paris, 1994.

31] FLICHY B.. L'envenimation vipérine. Vipères de France (à propos de 56 cas), Thèse Doctorat Médecine, Angers, France, 1978.

32] FONTANELLA J.M., RACLE J.P., CHAUSSET R., DISSAIT F.. Les morsures de Vipères de nos régions françaises : données physiopathologiques, cliniques et thérapeutiques. La Revue des SAMU, 1978, 1 : 355-369.

33] GARNIER R., HISPARO E.. Morsure de Vipères françaises. Quand et comment traiter ?. Revue Prescrire, 1986, 6 : 22-26.

34] GONZALES D.. Snakebite problems in Europe. *In* : Handbook of Natural Toxins, Ed. Dekker, New York, 1991, 5 : 687-751.

35] GOYFFON M., CHIPPAUX J.P., CHOUMET V.. Sérums antivenimeux et bases de la sérothérapie. Bull. Soc. Herp. Fr., 1995, 75-76 : 25-50.

36] HARBORNE D.J.. Emergency treatment of adder bites : case reports and literature review. Archives of Emergency Medicine, 1993, 10 : 239-243.

37] HARRY P., DE HARO L., ASFAR P., DAVID J.M.. Evaluation de l'immunothérapie anti-vipérine par fragments F(ab')<sub>2</sub> purifiés (VIPERFAV™) par voie veineuse. La Presse Médicale, 1999, 28 : 1929-1934.

38] HERITIER M.. Couleuvres et Vipères de France : Systématique, Biologie, Traitement des morsures. Thèse Doctorat Pharmacie, Lyon, 1984.

39] IWANAGA S., SUZUKI T.. Enzymes in Snake venoms. Springer – Verlag Berlin Heidelberg New York, Chen Ynan Lee Editions, 1979 :61-158.

40] KARLSON-STIBER C., PERSSON H., HEATH A., SMITH D., AL-ABDULLA I.H., SJÖSTRÖM L.. First clinical experiences with specific sheep Fab fragments in snake bite. Report of a multicentre study of *Vipera berus* envenoming, J. Int. Med., 1997, 241, 53-58.

41] KOMORI Y., SUGIHARA H.. Physiological and biochemical properties of a kallikrein-like enzyme from the venom of *Vipera aspis* (aspic viper). *Toxicon*, 1988, 26 : 1193-1204.

42] LACHAUX A., FLORET D., HARTEMANN E., BERTHIER J.C., ARMAND J.P.. Les formes mortelles d'envenimation par les Vipères en France. A propos de trois observations pédiatriques. *Journal Européen d'Urgences et de Réanimation*, 1990, 4 : 249-253.

43] LAGRAULET J., PAYS J.F.. Problèmes posés par le traitement des morsures de Vipères en France. *Bulletin mémoire de la Société de Médecine de Paris*, 1984, 4 : 103-108.

44] LARCAN A., LAPREVOTE-HEULLY M.C.. Choc anaphylactique. *Urgences Médicales*, Editions Masson, 4ème édition, 1991 : 277-282.

45] MARVIN N., HARVEY R.. *Serpents*, Editions Nathan, Paris, 1996.

46] MENEZ A.. Les venins de serpents. *La Recherche*, 1987, 190 : 888-893.

47] MENEZ A.. Les principales toxines des venins de serpents Elapidae et Hydrophiidae. *In* : Serpents Venins Envenimations, Editions Mérieux, compte rendu du colloque de la Société Herpétologique de France, 2 juillet 1987, Lyon France.

48] NAULLEAU G.. La Vipère aspic, Eveil Nature, Saint Yrieix-sur-Charente, 1997.

49] NAULLEAU G.. Les Serpents de France. Revue française d'Aquariologie et d'Herpétologie, 1984.

50] PERSSON H., IRESTEDT B.. A study of 136 cases of adder bites treated in Swedish hospital during one year. Acta Medical Scandinavia, 1981, 210 : 433.

51] RAGE J.C.. L'appareil venimeux des Serpents. *In* : BAUCHOT R.: Les Serpents, Editions Bordas, Paris, 1994 : 22.

52] RIVIERE G., BON C.. Immunothérapie antivenimeuse des envenimations ophidiennes : vers une approche rationnelle d'un traitement empirique. Annales de l'Institut Pasteur, 1999, 10 : 173-182.

53] RONCHI L., DE CORNULIER M., DE CERVENS T.. Morsures de Serpents en métropole, conduite à tenir. *In* : Actualités en Réanimation et Urgences, Société de réanimation de langue française, Editions Arnette Blackwell, 1996 : 519-528.

54] RUIZ J., DANIEL V., SAVIUC P., SERVE F.. Les morsures de Vipères. *La Pratique de l'Urgence*, 1990, 537 : 25-28.

55] SAINTY J.M., DURAND-GASSELIN J., JEAN P., VAN GAVER P.. Deux cas d'insuffisance rénale aiguë après morsure de Vipère aspic. *Journal de Toxicologie Clinique Expérimentale*, 1987, 5 : 347-355.

56] SORKINE M.. Les morsures de serpents en France : aspects cliniques, biologiques et thérapeutiques. *In* : Perspectives en réanimations, Editions Arnette Blackwell, compte rendu du colloque de la société de réanimation de langue française, 2-3 mai 1996, Tunis, Tunisie.

57] SORKINE M., BON C.. Envenimations par Vipères françaises. *In* : Réanimation des Intoxications Aiguës, Editions Masson, 1995 : 244-250.

58] SORKINE M., GILTON A.. Envenimations vipérines en France. *In* :  
Communication au Congrès National d'Anesthésie et Réanimation,  
Editions Masson, 1993 : 677-686.

59] TESTUD F., CASANOVA D., DESCOTES J.. Les morsures de  
Vipères en France. *Le Concours Médical*, 1996, 118 : 1954-1958.

60] ZUGAIB M.. Abruptio placentae following snake bite. *American  
Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1985, 151 : 754-755.

