



HAL
open science

Comparaison du Viperfav et du Viperatab à partir de la littérature, dans la prise en charge des envenimations vipérines en France

Florent Jean-Louis Cazin

► To cite this version:

Florent Jean-Louis Cazin. Comparaison du Viperfav et du Viperatab à partir de la littérature, dans la prise en charge des envenimations vipérines en France. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02302535

HAL Id: dumas-02302535

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02302535>

Submitted on 1 Oct 2019

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.

U.F.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année : 2019

Thèse n°58

THESE POUR L'OBTENTION DU
DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par CAZIN Florent, Jean-Louis

Né le 21 mars 1990 à Cenon

Le 27 juin 2019

**Comparaison du Viperfav[®] et du Viperatab[®] à partir de la
littérature, dans la prise en charge des envenimations
vipérines en France.**

Sous la direction d'Arnaud COURTOIS

Membres du jury :

M. DECENDIT, Alain

M. COURTOIS, Arnaud

M. NADAL, Olivier

Président

Membre du jury

Membre du jury

REMERCIEMENTS

À M. Alain Decendit, Maître de Conférences des Universités, d'avoir accepté de présider le jury de ma soutenance de thèse.

À M. Arnaud Courtois, Maître de Conférences des Universités, de m'avoir offert la possibilité de réaliser ma thèse sur un sujet qui me tenait à cœur. Je vous remercie également pour toute l'aide que vous m'avez apporté dans la réalisation de ma thèse.

À M. Olivier Nadal, pharmacien d'officine, d'avoir bien voulu être membre de mon jury de thèse. Nos échanges autour des animaux et des séries sont toujours plaisants.

À toute l'équipe de la Pharmacie de la Gare, pour m'avoir appris tant de choses et auprès de qui c'est un plaisir de travailler chaque jour.

À ma mère, mes grands-parents et mes sœurs pour leur soutien sans faille, leur confiance et leur précieuse aide tout au long de mes années d'études et sans qui, je ne serais pas arrivé jusque-là.

À ma compagne, Erada, pour toute l'aide qu'elle m'a apporté dans la réalisation de ce travail et, surtout, pour la joie qu'elle m'apporte au quotidien.

À ma belle-famille, pour leur gentillesse à mon égard et pour m'avoir toujours donné le sentiment d'être le bienvenu.

INTRODUCTION.....	5
Partie I : Généralités sur les serpents	6
I. Origine et phylogénie [1,2].....	6
II. Anatomie [1].....	7
III. Appareil venimeux [1,2,4]	8
III.1. Appareil aglyphe.....	8
III.2. Appareil opisthoglyphe.....	8
III.3. Appareil protéroglyphe.....	9
III.4. Appareil solénoglyphe.....	9
IV. Les Vipéridés.....	10
IV.1. Les Vipérinés.....	10
IV.1.1. Caractéristiques générales.....	10
IV.1.2. Les Vipères de France.....	10
IV.1.2.1. Différences entre vipères et couleuvres [6,7].....	10
IV.1.2.2. La vipère aspic, <i>Vipera aspis</i> [6].....	11
IV.1.2.3. La vipère péliade, <i>Vipera berus</i> [6].....	12
IV.1.2.4. La vipère d’Orsini, <i>Vipera ursinii</i> [6].....	13
IV.1.2.5. La vipère de Seoane, <i>Vipera seoanei</i> [6].....	14
IV.2. Les Crotalinés [1]	15
IV.3. Les Azémiopinés [1].....	15
Partie II : Envenimations vipérines et venins	17
I. Épidémiologie [18,19]	17
II. Prévention des risques [22].....	17
III. Aspects cliniques.....	17
III.1. Présentation du tableau de gradation clinique des morsures et envenimations.....	17
III.2. Grade 0 : morsure sans envenimation.....	18
III.3. Grade I : envenimation minime [23].....	18
III.4. Grade II : envenimation modérée	19
III.4.1. Grade II précoce [23]	19
III.4.2. Grade II tardif [23,26].....	19
III.4.3. Critères biologiques de gravité.....	19
III.4.4. Neurotoxicité.....	19
III.5. Grade III : envenimation sévère.....	20
III.6. À propos de la nouvelle classification	21
IV. Venins des vipères	22
IV.1. Caractéristiques générales des venins de serpents.....	22
IV.2. Mesure expérimentale de la toxicité d’un venin [1]	22
IV.2.1. Tests systémiques de toxicité.....	22
IV.2.2. Tests de létalité	23
IV.3. Caractéristiques générales des venins de vipères	24
IV.4. Enzymes et physiopathologie	24
IV.4.1. Physiopathologie du syndrome local	24
IV.4.1.1. Mécanismes à l’origine de la douleur.....	24
IV.4.1.1.1. Action des phospholipases A2 (PLA2) [1].....	24
IV.4.1.1.2. Action des hyaluronidases [1,40]	25
IV.4.1.2. Mécanismes à l’origine de l’inflammation et de l’oedème	25
IV.4.1.2.1. Action des protéinases [1]	25
IV.4.1.2.2. Les PLA2.....	25
IV.4.2. Physiopathologie de l’hématotoxicité [42]	26
IV.4.2.1. Rappels sur le processus hémostatique normal [42].....	26
IV.4.2.2. Action vasculaire [42–45].....	26
IV.4.2.3. Action plaquettaire [42]	27
IV.4.2.3.1. Action des phospholipases A2 [40,43,46]	27

IV.4.2.3.2. Action des sérine – protéases [43].....	27
IV.4.2.3.3. Action des enzymes thrombine – like [40].....	27
IV.4.2.3.4. Action des phosphodiesterases [43]	27
IV.4.2.4. Action sur la coagulation [42].....	27
IV.4.2.4.1. Action des activateurs du facteurs X [44,47,48].....	27
IV.4.2.4.2. Action des activateurs du facteur V.....	27
IV.4.2.4.3. Action des phospholipases A2 anticoagulante [40,43,46].....	28
IV.4.2.4.4. Action des enzymes thrombine – like [40].....	28
IV.4.2.5. Action fibrinolytique [42]	28
IV.4.2.6. Schéma récapitulatif de l'action des venins de vipères sur la coagulation et la fibrinolyse [42].....	29
IV.4.3. Physiopathologie de la neurotoxicité [49].....	30
IV.4.3.1. Rappels sur la transmission neuromusculaire.....	30
IV.4.3.2. Les PLA 2	30
IV.4.3.3. Mode d'action des PLA 2	31
Partie III : Prise en charge d'une envenimation vipérine	32
I. Conduite à tenir sur place [24–26,30,58]	33
I.1. Ce qu'il faut faire	33
I.2. Ce qu'il ne faut pas faire	33
II. Conduite à tenir à l'hôpital.....	34
II.1. Moyens thérapeutiques	34
II.1.1. Immunothérapie antivenimeuse.....	34
II.1.1.1. Généralités [1,59]	34
II.1.1.2. Fabrication et purification des antivenins [1,59]	34
II.1.1.3. Mode d'action des antivenins [1,59].....	35
II.1.1.4. Les antivenins utilisés en France	36
II.1.1.4.1. Présentation du Viperfav®	36
II.1.1.4.2. Présentation du Viperatab®	37
II.1.1.4.3. Des différences notables entre la spécialité française et la spécialité britannique.....	37
II.1.1.4.4. Efficacité contre la neurotoxicité	40
II.1.1.4.5. Tolérance	41
II.1.2. Traitement symptomatique.....	41
II.1.2.1. Antibiothérapie [30].....	41
II.1.2.2. Corticothérapie	41
II.1.2.3. Héparinothérapie	42
II.1.2.4. Traitement chirurgical	42
II.1.3. Prise en charge aux urgences [30]	42
II.1.4. Hospitalisation et suivi évolutif [30]	42
CONCLUSION	43

INTRODUCTION

Les vipères de France sont des reptiles discrets qui ne méritent pas leur très mauvaise réputation. Elles ne sont responsables que d'un nombre réduit d'envenimations graves nécessitant une hospitalisation prolongée (une centaine d'observations par an).

Depuis le début des années 2000, un antivenin très efficace et bien toléré est disponible à l'hôpital : le Viperfav[®]. Ce traitement est incontournable en cas d'envenimations modérées ou sévères.

Il n'existe aucun argument permettant d'écarter cet outil thérapeutique si le tableau est inquiétant. Une allergie reconnue aux protéines d'origine équine ne doit pas empêcher son utilisation si le pronostic vital est mis en jeu, une réaction anaphylactique étant très bien prise en charge en milieu hospitalier.

Cependant, sa rupture de stock a conduit les autorités sanitaires à mettre à disposition du marché français une spécialité britannique : le Viperatab[®].

Dans ce travail, l'exploration de la littérature a pour but de déterminer si cette alternative est judicieuse en la comparant à la spécialité française.

Partie I : Généralités sur les serpents

I. Origine et phylogénie [1,2]

Les serpents appartiennent, avec les lézards, les amphisbènes¹ et les sphénodons², à la sous-classe des Lépidosauriens. Les trois premiers partagent une peau écailleuse qui les a fait réunir dans l'ordre des Squamates, dont l'homogénéité est peu contestée. Les serpents sont récemment apparus sur terre, probablement il y a 100 à 150 millions d'années, à partir d'un ancêtre commun avec les varans. Cependant, les familles actuelles de serpents se sont constituées il y a moins de 80 millions d'années.

Appartenant à la classe des Reptiles qui est un ensemble polyphylétique, les Ophidiens sont des vertébrés amniotes dont le développement est dépourvu de stade larvaire. Ce sont des poïkilothermes (animaux dont la température corporelle varie avec celle du milieu extérieur). Enfin, les mues successives permettent la croissance corporelle.

Le sous-ordre des serpents (Serpentes) comprend environ 3 450 espèces actuelles occupant des niches écologiques variées. Les serpents sont divisés en deux grands clades : les Scolécophidiens (404 espèces) et les Aléthinothidiens (3 046 espèces).

Les Scolécophidiens comprennent des familles primitives de serpents fouisseurs inoffensifs, communément appelés « serpents-minute » en raison de leur petite taille. Ils présentent une ouverture de la bouche limitée et se nourrissent principalement de termites et de fourmis.

On les trouve en Afrique et en Asie.



Figure n°1 : Un exemple de serpent-minute, *Indotyphlops braminus* [3]

Les Aléthinothidiens sont les serpents dits « typiques », caractérisés par l'indépendance de leurs mandibules et leur capacité à ingérer des proies plus grosses que le diamètre de leur propre corps. Quatorze familles composent ce clade mais seules quatre d'entre elles, probablement les plus récentes, possèdent des espèces venimeuses :

- Les Colubridae,
- Les Atractaspididae,

- Les Elapidae,

- Les Viperidae.

En France, on ne trouve que les Colubridae et les Viperidae.

II. Anatomie [1]

L'anatomie des serpents présente quelques particularités, liée en grande partie à leur conformation allongée.

Ils sont bien sûr dépourvus de membres individualisés. Cependant, quelques familles telles que les Boïdés possèdent un vestige de membres inférieurs, sous la forme d'ergots de chaque côté de l'orifice anal.

Le poumon est généralement unique, le gauche ayant régressé, parfois jusqu'à sa disparition.

L'excrétion des urines et des fèces se fait par un conduit commun, le cloaque, recouvert d'une écaille individualisée, de part et d'autre de laquelle se trouvent les glandes cloacales, odoriférantes, utilisées en cas de stress pour faire fuir les prédateurs.

La progression des serpents se fait généralement par reptation ou ondulation latérale, qui consiste à prendre appui sur un point du sol, puis soulever le corps pour chercher un nouveau point d'appui vers l'avant. D'autres modes sont toutefois possibles en fonction du terrain (cheminement rectiligne, mouvement en accordéon, déroulement latérale...)

Les Ophidiens sont dépourvus d'oreille externe et d'oreille moyenne. L'absence de tympan, alors qu'il est présent chez les lézards, est compensé par un dispositif osseux complexe permettant une perception fine des vibrations.

L'œil n'est pas protégé par une paupière mais recouvert en permanence par une écaille translucide.

L'odorat semble particulièrement développé. Il est associé à l'organe de Jacobson constitué d'une part, de la langue bifide qui capte les particules en suspension dans l'air et, d'autre part, des récepteurs spécialisés situés sous la fosse nasale et ouverts dans la voûte palatine, qui les analysent.

Chez le mâle, l'organe reproducteur est divisé en deux hémipénis symétriques, placés de part et d'autre de la base de la queue. Ces derniers, généralement recouverts d'alvéoles et d'épines charnues qui servent à maintenir l'organe dans le cloaque de la femelle lors de l'accouplement, sont parfois utilisés pour l'identification des espèces.

III. Appareil venimeux [1,2,4]

L'appareil venimeux des serpents est un dispositif complexe constituée :

- D'une part d'une glande spécialisée produisant le venin et située le long de la mâchoire supérieure en arrière de l'œil ;
- D'autre part d'un crochet qui est une dent modifiée permettant l'injection sous pression et en profondeur du venin.

Enfin, ces deux entités sont reliées entre elles par un canal excréteur.

III.1. Appareil aglyphe

Les aglyphes sont des serpents qui sont dépourvus de crochet venimeux capable d'inoculer leur salive toxique ou leur venin. Ce groupe est constitué des boas, des pythons et de la majorité des Colubridés (couleuvres).

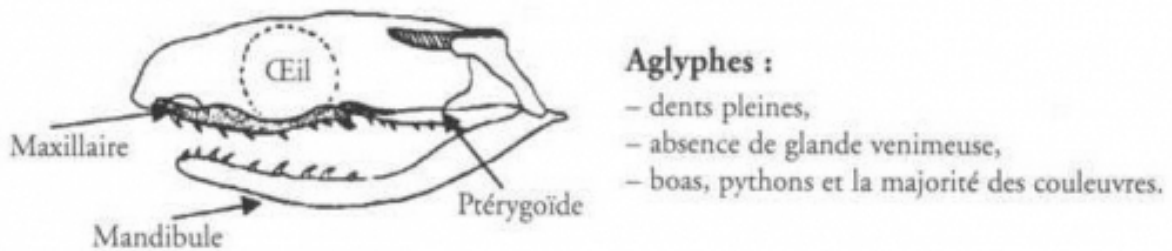


Figure n°2 : Denture des serpents aglyphes [2]

III.2. Appareil opisthoglyphe

Les opisthoglyphes possèdent un maxillaire raccourci par rapport aux aglyphes. Des crochets se situant en arrière du maxillaire présentent un sillon médian duquel s'écoule le contenu d'une glande à venin. Ces crochets venimeux sont précédés de petites dents coniques, pouvant elles aussi être sillonnées mais n'étant jamais connectées à une glande venimeuse. Ce type de denture est représenté chez environ un tiers de la famille des Colubridés, comme la couleuvre de Montpellier (*Malpolon monspessulanus*), seul représentante des opisthoglyphes en France.

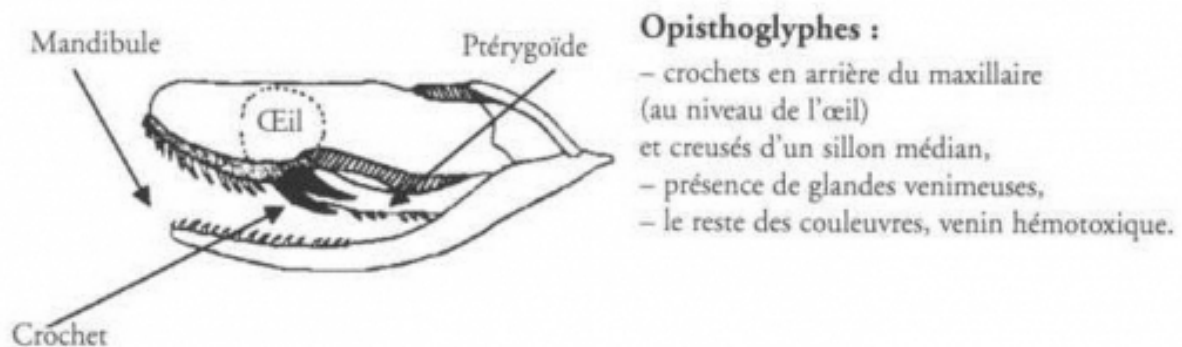


Figure n°3. Denture des serpents opisthoglyphes [2]

III.3. Appareil protéroglyphe

Les protéroglyphes possèdent des crochets fixes, courts et sillonnés, situés à l'avant du maxillaire. Ces crochets sont suivis de dents pleines, dont la taille diminue progressivement d'avant en arrière. Cette denture est caractéristique des Elapidés (mambas, cobras, bongares, serpents corail, serpents venimeux d'Australie). La glande venimeuse des Elapidés est logée dans la région temporale et est reliée au crochet directement par un canal excréteur. De plus, chez certaines espèces de cobras telles que *Hemachatus haemachatus*, le cobra cracheur d'Afrique du Sud ou Ringhal, la disposition de l'ouverture du sillon permet non seulement la morsure, mais également la projection de leur venin à une distance non négligeable (jusqu'à trois mètres).

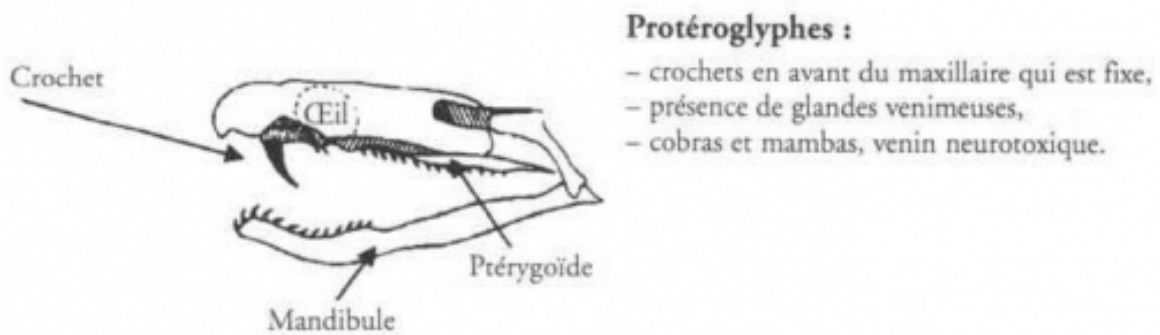


Figure n°4 : Denture des serpents protéroglyphes [2]

III.4. Appareil soléno-glyphe

Il s'agit du système d'injection de venin le plus élaboré. Chaque os maxillaire porte uniquement le crochet venimeux qui est long et canaliculé (canal central). A la différence du crochet protéroglyphe qui est fixe, le crochet soléno-glyphe pivote d'avant en arrière, couché dans la cavité buccale quand elle est fermée et protracté vers l'avant quand elle est ouverte. Ce type de denture est caractéristique des **Vipéridés** (vipères et crotales).

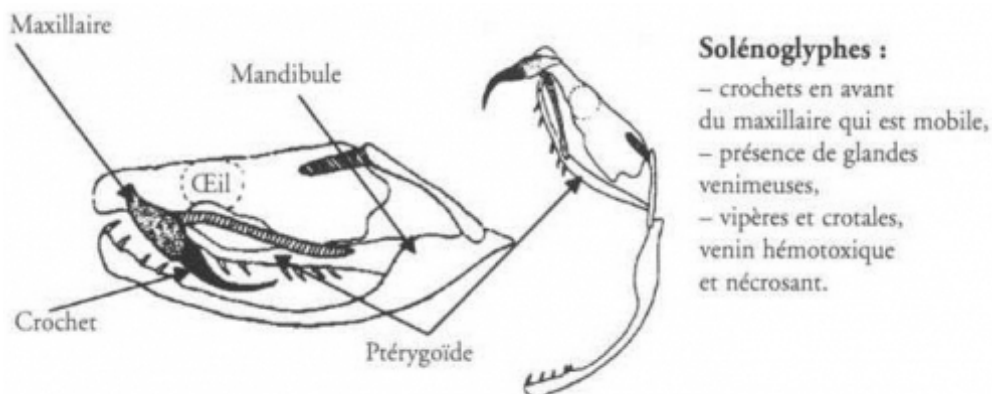


Figure n°5 : Denture des serpents soléno-glyphes [2]

IV. Les Vipéridés

Les Vipéridés constituent une famille assez homogène réunissant plus de 310 espèces que l'on peut répartir en 3 groupes : les Vipérinés, les Crotalinés et les Azémiopinés).

Ils occupent tous les biotopes à l'exception des mers et océans et sont majoritairement vivipares. Leur taille varie de quelques dizaines de centimètres (*Vipera*, *Echis*, *Cerastes*, *Sistrurus*) à 3,5 mètres pour le Maître de la brousse (*Lachesis muta*) du continent sud-américain.



Figure 6 : Le maître de la brousse, *Lachesis muta* [5]

IV.1. Les Vipérinés

IV.1.1. Caractéristiques générales

Les Vipérinés sont présents en Europe, Afrique et Asie. Le corps est trapu, la tête triangulaire, bien distincte du cou et la queue est courte. La sous-famille comprend 13 genres dont le plus grand nombre se rencontre en Afrique. En France, on rencontre quatre espèces d'un seul et même genre : le genre *Vipera*. [1,2]

IV.1.2. Les Vipères de France

IV.1.2.1. Différences entre vipères et couleuvres [6,7]

Comment différencier et reconnaître une couleuvre d'une vipère ?





Critère	Couleuvre	Vipère	Illustration
Tête			
Forme	Arrondie	Triangulaire et aplatie	
Écailles	9 grandes écailles céphaliques (aspect cuirassé)	Multitude de petites écailles	[8] [9]
Écailles entre la lèvre supérieure et l'œil	Une seule rangée	2 voire 3 rangées selon l'espèce	
Pupille (Critère le plus fiable)	Circulaire	Elliptique (fente)	
Corps	Long et effilé (jusqu'à 2 mètres)	Trapu puis brusquement rétréci (Maximum 85 cm)	
Déplacement	Vif et bruyant	Calme et discret	[10] [10]

Tableau n°1 : Critères de différenciation entre une vipère et une couleuvre.

IV.1.2.2. La vipère aspic, *Vipera aspis* [6]

- Description : Trapue, avec une queue courte, une tête triangulaire et un museau retroussé. 60 à 70cm, gris clair à brun avec des taches noires sur tout le corps dont la disposition est variable.
- Comportement : Diurne, ou nocturne en été. Déplacements lents, craintive.
- Habitat : Endroits secs, ensoleillés, lisières, rocailles, jusque 3000m d'altitude.
- Alimentation : Petits mammifères, lézards.

- Protection : Protection partielle en France depuis 1976.
- Répartition : Dans toute la France à l'exception du Nord-Ouest.
- Danger : VENIMEUSE



Figure n°7 : La vipère aspic, *Vipera aspis* [11]

IV.1.2.3. La vipère péliade, *Vipera berus* [6]

- Description : Dépasse rarement 65 cm. La couleur de fond du dos est généralement brunâtre, ou grisâtre, ponctuée de taches noires ou grises. Sa gorge est blanche, sa partie ventrale noirâtre, enfin le dessous de sa queue est souvent orangé.
- Comportement : Typique aux vipères, comme aspic, très farouche, rarement rencontrée.
- Habitat : Jusque 3000 m.
- Alimentation : Lézards, insectes et petits mammifères.
- Répartition : Dans le centre de la France, Nord-Ouest et Alpes.
- Danger : VENIMEUSE



Figure n°8 : La vipère péliade, *Vipera berus* [12]

IV.1.2.4. La vipère d'Orsini, *Vipera ursinii* [6]

- Description : La plus petite vipère de France, elle ne mesure que 40 à 45 cm. La vipère d'Orsini ressemble à la vipère péliade mais est beaucoup plus fine, et plus courte.
- Comportement : C'est une espèce complètement diurne. On l'observe facilement le matin de très bonne heure.
- Habitat : Habitats de haute altitude, presque dénués de végétation.
- Alimentation : Lézards, insectes et petits mammifères.
- Protection : Protégée en France.
- Répartition : Habitat très localisé : Sud-Est de la France, Alpes de haute Provence, hautes Alpes
- Danger : VENIMEUSE mais INNOFENSIVE car venin faiblement toxique et mâchoire trop petite.



Figure n°9 : La vipère d'Orsini, *Vipera ursinii* [13]

IV.1.2.5. La vipère de Seoane, *Vipera seoanei* [6]

- Description : Les taches et les traits sur sa partie dorsale peuvent varier, et la morphologie de son corps ressemble à la vipère péliade. Cette vipère est assez petite, en moyenne 50cm.
- Comportement : Très craintive.
- Habitat : Zone arborée
- Alimentation : Crapauds, grenouilles, salamandres, petits rongeurs
- Protection : En cours d'extinction
- Répartition : Uniquement dans les Pyrénées atlantiques
- Danger : VENIMEUSE bien qu'aucun cas de morsure n'ait été médicalement rapporté (zone géographique trop restreinte)



Figure n°10 : La vipère de Seoane, *Vipera seoanei* [14]

IV.2. Les Crotalinés [1]

Ces derniers se rencontrent en Amérique et en Asie.

Cette sous-famille présente un aspect similaire aux Vipérinés mais s'en distingue par la présence d'une fossette loréale située entre l'œil et la narine. Cette cavité profonde bien visible à l'avant de la tête du serpent, correspond à un organe thermosensible particulièrement efficace pour détecter les mouvements de proies dont la température corporelle est supérieure à celle de l'environnement, comme un petit mammifère par exemple.



Figure n°11 : Fossettes loréales d'un crotale [15]

En outre, les genres *Crotalus* et *Sistrurus*, tous les deux américains, possèdent à leur extrémité caudale un bruiteur, ou *crepitaculum*, qui permet de faire fuir les éventuels prédateurs par son bruit de « crécelle » caractéristique.



Figure n°12 : Le crotale du Texas avec son bruiteur, *Crotalus atrox* [16]

IV.3. Les Azémiopinés [1]

Le genre *Azemiops*, branche sœur des Crotalinés américains, se rencontre en Asie du Sud-Est (Sud de la Chine, Nord du Viêt Nam et Nord de la Birmanie). Composé de deux espèces,

il est peu connu et semble assez rare. Mesurant moins d'un mètre, leur aspect général évoque davantage celui d'une couleuvre que d'une vipère.



Figure n°13 : La vipère de Fea, *Azemiops feae* [17]

Partie II : Envenimations vipérines et venins

I. Épidémiologie [18,19]

Alors qu'elles représentent un problème de santé publique majeur en zone intertropicale, les morsures de serpents ont une incidence faible en Europe (environ 8 000 par an) et sont responsables en moyenne de quatre décès par an.

En France métropolitaine, aux alentours de 200 envenimations liées à des morsures de vipères aspic ou de vipères péliade surviennent chaque année et les cas de décès sont très rares. A titre d'exemple, d'après [20], 277 cas de morsures de vipères ont été rapportés pour l'année 2013 sachant qu'un seul de ces cas a entraîné le décès d'une personne.

Ces morsures connaissent un pic d'incidence d'avril à septembre (90% des cas) qui est lié à la sortie de l'hibernation des espèces [21] et prédominent aux membres inférieurs.

L'incidence est plus élevée chez l'enfant que chez l'adulte (27% des cas en Europe) mais les envenimations de l'enfant ne semblent pas plus sévères que celles survenant chez l'adulte.

II. Prévention des risques [22]

Aucun serpent en France n'est agressif. Qu'ils soient venimeux ou non, ils ont tendance à fuir l'Homme et ne mordent que pour se défendre, lorsqu'un individu leur marche dessus, les approche ou encore pire, les manipule !

Il conviendra donc de respecter certaines règles afin d'éviter la morsure :

- **Eviter d'approcher un serpent**, même s'il est immobile et semble mort, le plus souvent il somnole ;
- **Eviter de soulever des pierres**, en dessous desquelles ils peuvent se terrer
- **Entretien son terrain**, les herbes hautes pouvant représenter un refuge idéal pour un serpent ;
- Privilégier les **chaussures montantes et les pantalons** ;
- **Marcher à pas appuyés** : les secousses suffisent à faire fuir les serpents (on rappelle qu'ils sont sourds et sensibles aux vibrations)
- La nuit, **s'équiper d'une lampe torche** lors de ses déplacements.

Une attention particulière doit également être apportée à la protection des enfants qui par leur insouciance sont plus souvent sujets à des morsures que les adultes.

III. Aspects cliniques

III.1. Présentation du tableau de gradation clinique des morsures et envenimations

C'est au début des années 90 qu'une équipe de l'Institut Pasteur de Paris établit pour la première fois une classification des envenimations basée sur le degré de gravité des signes cliniques (Tableau n°2).

Grades	Envenimations	Tableau clinique
0	Aucune Morsure « blanche » ou « sèche »	Traces de crochets au niveau de la morsure, absence d'œdème ou de réaction locale
I	Mineure	Œdème local Absence de signes généraux
II	Modérée	Œdème régional du membre et/ou symptômes généraux modérés (hypotension modérée, malaise, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées)
III	Sévère	Œdème extensif atteignant le tronc et/ou symptômes généraux sévères (hypotension prolongée, choc, réaction anaphylactique, atteintes viscérales)

Tableau n°2 : Gradation clinique des morsures et envenimations [23]

Cette gradation est déterminante pour l'évaluation de chaque victime et guide la conduite à tenir.

III.2. Grade 0 : morsure sans envenimation

La morsure est extrêmement rapide (elle ne dure que quelques dixièmes de seconde). [24,25]

Elle est caractérisée par la trace que laissent les crochets : deux lésions punctiformes espacées de 5 à 15 mm s'entourant rapidement d'une auréole rouge. [23]

Il est possible toutefois de n'observer qu'une seule marque en cas de perte d'un crochet non remplacé. [23,26]

Enfin, la douleur est légère et se limite aux points de pénétration des crochets, car il n'y a pas eu d'injection de venin. [23–25]. En effet, la production du venin des vipères, riche en protéines enzymatiques, nécessite une énergie considérable pour un animal poïkilotherme au métabolisme très bas. [24]

La vipère utilisera donc son venin avec parcimonie, expliquant ainsi le fait que 20 à 30 % des morsures soient dites « sèches » ou « blanches » [27], c'est-à-dire, sans inoculation de venin. On ne pourra alors pas parler d'envenimation.

III.3. Grade I : envenimation minime [23]

La douleur est immédiate et intense [24]. La morsure est ressentie comme « un coup de marteau » : la vipère a injecté son venin sous pression grâce à son appareil venimeux de type soléno-glyphe. Elle est suivie par l'apparition d'un œdème local ne dépassant pas le poignet ou la cheville. Il est également très douloureux et en général très précoce (il apparaît dans les 30 à 60 minutes).

Cet œdème local est d'un point de vue clinique d'un intérêt capital :

- Son absence 4 heures après la morsure élimine en principe toute possibilité d'envenimation ;
- S'il persiste, l'importance avec laquelle il va se développer par la suite est directement corrélée à la gravité de l'envenimation. [26,28,29]

III.4. Grade II : envenimation modérée

Ce grade peut correspondre à deux tableaux cliniques différents.

III.4.1. Grade II précoce [23]

Il va y avoir apparition en moins d'une heure d'une hypotension artérielle parfois associée à une bradycardie ou à une absence de tachycardie, d'un malaise et de signes anaphylactiques (dyspnée laryngée, œdème pharyngolaryngée, lésions d'urticaire...).

III.4.2. Grade II tardif [23,26]

Ce grade est plus progressif.

L'œdème va s'étendre sur le membre atteint en 8 à 24 heures. Il est possible par la suite qu'il se parsème de taches ecchymotiques, purpuriques et de phlyctènes pouvant masquer la trace de la morsure. Des adénopathies régionales (axillaires ou crurales), douloureuses, peuvent également faire leur apparition.

Enfin, des troubles systémiques vont parfois accompagner cet œdème, désormais extensif :

- Troubles digestifs : nausées, vomissements, douleurs abdominales, et diarrhée qui surviennent généralement dans les 30 minutes à quelques heures après la morsure ;
- Troubles cardiovasculaires : hypotension modérée associée le plus souvent à une tachycardie ;
- Sensation de malaise.

III.4.3. Critères biologiques de gravité

Il s'agit de troubles d'ordre hématologique que l'on observe qu'à partir du grade II. Ils sont répertoriés dans le tableau suivant :

Leucocytose	> à 15 000/mm ³
Plaquettes	< 150 000/mm ³
Taux de prothrombine	< 60 %
Fibrinogène	< 1,5 g/L
Produit de dégradation de la fibrine	Présence

Tableau n°3 : Critères biologiques de gravité, d'après [30]

Sans conséquences lors du grade II, ils sont tout de même à surveiller étroitement car ils peuvent aboutir à des complications graves telles que des troubles de la coagulation au cours du grade III.

III.4.4. Neurotoxicité

Certaines populations de vipères aspic possèdent un venin neurotoxique responsable d'un tableau clinique original : les symptômes locorégionaux sont moins importants, et des signes généraux neurologiques apparaissent 4 à 12 heures après la morsure. [24,31,32].

Le symptôme le plus fréquent est le ptosis, mais d'autres signes d'atteinte des nerfs crâniens sont rapportés : ophtalmoplégie, diplopie, dysarthrie, agueusie paralysie de l'orbiculaire des lèvres, troubles de la déglutition et de l'accommodation [24,31].

Un syndrome neurologique plus complet peut apparaître, avec somnolence, vertiges, dyspnée et paresthésies diffuses. [24,32]

Ces envenimations inhabituelles ne sont rapportées que dans des zones géographiques restreintes en Italie [33,34] et en France dans l'arrière-pays niçois, dans l'Aveyron et dans l'Hérault (Figure n°14).

Les deux dernières zones correspondent à l'aire de répartition d'une sous-espèce particulière de la vipère aspic (*Vipera aspis zinnikeri*).

Dans les Alpes Maritimes, les Alpes de Haute-Provence et la Lozère, les spécimens responsables d'envenimations avec signes de neurotoxicité appartiennent à la sous-espèce nominale *Vipera aspis aspis*.

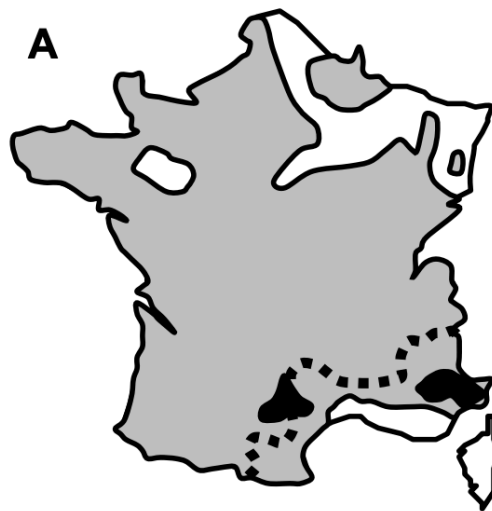


Figure n°14 : d'après [32]

En gris est indiquée la distribution géographique des vipères de France.

Les deux aires colorées en noir indiquent les endroits où des symptômes neurotoxiques ont été observés entre 1996 et 2008.

Enfin, les pointillés représentent la zone d'activité du centre antipoison de Marseille.

Concernant la vipère péliade, il a été démontré que le venin de la seule sous espèce présente en France, à savoir *Vipera berus berus* ne possède aucune activité neurotoxique.[35]

Certains rares cas de symptômes neurotoxiques liés à des morsures par cette sous-espèce ont cependant été rapportés en Allemagne et en Hongrie [36], mais cela n'est jamais arrivé en France.

Le tableau de gradation utilisé pour les envenimations classiques (Tableau n°2) est également valable pour les envenimations vipérines de France avec neurotoxicité. Ainsi, les signes d'atteinte neurologique doivent être considérés comme des signes généraux, et leur présence implique par conséquent au moins une cotation en grade II.

III.5. Grade III : envenimation sévère

Ce grade est, de nos jours, assez peu observé. En effet, il s'agit soit d'un grade II non traité par les immunoglobulines antivenimeuses, soit d'une envenimation admise très tardivement à l'hôpital [23–25].

On le caractérise par :

- Un œdème majeur, qui dans ce cas de figure a dépassé la racine du membre et atteint le tronc ;
- Une persistance des troubles digestifs (la diarrhée est un signe de gravité) ;
- Un état de choc, qui peut :
 - o Etre dû à la vasoplégie liée à la présence dans le venin de substances vasodilatatrices ;
 - o Etre hypovolémique liée à l'œdème extensif majeur ;
 - o Etre la résultante des deux à la fois.

Des complications apparaissent également dans les 48 heures [23] :

- Signes d'anasarque avec épanchement des séreuses (troisième secteur) ;
- Complications cardiaques : troubles du rythme, de la conduction ou de la repolarisation (nécrose myocardique, myocardite toxique) ;
- Œdème pulmonaire lésionnel, hémorragique et hypoxémiant ;
- Insuffisance rénale aiguë oligoanurique le plus souvent fonctionnelle mais parfois tubulaire ou glomérulaire ;
- Troubles de l'hémostase (thrombopénie, CIVD, anémie hémolytique) ;
- Hémorragie digestive ;
- Thrombose veineuse profonde.

III.6. À propos de la nouvelle classification

La classification mise au point par *Audebert et al.* en 1992 a été révisée par *Boels et al.* dans un article publié en 2012 :

Grade	Envenimation	Tableau clinique
0	Aucune Morsure « blanche » ou « sèche »	Traces de crochets au niveau de la morsure, absence d'œdème ou de réaction locale
I	Mineure	Œdème local Absence de signes généraux
II	Modérée	IIa : Œdème régional du membre et/ou hématomes et adénopathies
		IIb : Grade IIa + symptômes généraux modérés (dont symptômes neurotoxiques) Signes biologiques de gravité
III	Sévère	Œdème extensif atteignant le tronc et/ou symptômes généraux sévères

Tableau n°4 selon [37]

Désormais, le grade II est subdivisé en deux sous-grades (a et b) selon qu'il y ait la présence ou non de symptômes généraux.

Les critères biologiques de gravité ainsi que les symptômes neurotoxiques y ont également été ajoutés.

La grande variabilité des symptômes observés au cours d'une envenimation s'explique par la complexité dans la composition des venins de serpents.

Les travaux d'*Audebert et al.* en 1992 avec du plasma de patients envenimés, ont montré que la gravité de l'envenimation était étroitement corrélée aux concentrations sanguines de venin, appelées veninémies. (Envenoming by viper bites in France).

Ainsi, grâce à la mise au point d'un test ELISA, la veninémie peut être mesurée et les taux mesurés quatre heures après la morsure de vipère vont permettre de prédire l'évolution dans les heures qui suivent.

Grade	Veninémie
0	1 ± 0,3 ng/mL
I	5 ± 1,8 ng/mL
II	32 ± 7 ng/mL
III	126 ± 50 ng/mL

Tableau n°5 : valeurs moyennes de la veninémie 4 heures après l'envenimation en fonction des différents grades de gravité clinique [32]

IV. Venins des vipères

IV.1. Caractéristiques générales des venins de serpents

Les venins de serpents sont des fluides biologiques d'une complexité moléculaire très grande, affectant l'organisme envenimé de façon très varié, visant à repousser un prédateur, immobiliser ou tuer une proie et à participer à sa digestion.

Les molécules qui constituent les venins de serpents sont principalement des peptides (que l'on nomme aussi des toxines) et des protéines (surtout des enzymes), qui peuvent représenter jusqu'à 90 % du poids sec !

Les toxines se fixent sur des récepteurs membranaires spécifiques, perturbant ainsi les échanges ioniques transmembranaires. Elles s'y maintiennent plusieurs jours ou semaines, selon leur degré d'affinité, prolongeant les symptômes dont l'intensité est proportionnelle à la quantité de venin injecté (effet dose-dépendant).

Les enzymes hydrolysent un substrat déterminé molécule par molécule, ce qui se traduit par des symptômes dont la vitesse d'apparition est proportionnelle à la durée d'action du venin (effet chrono-dépendant).

Enfin, les 10 % restant des venins sont principalement composés de sucres, sels, amines biogènes (histamine, sérotonine, acétylcholine) et de nucléotides/sides, voire d'acides nucléiques (ARN messager et ADN génomique).

IV.2. Mesure expérimentale de la toxicité d'un venin [1]

Le plus souvent, les tests de toxicité sont effectués avec le venin total. Il a en effet été démontré que la toxicité cumulée de chaque composant d'un venin n'est pas égale à la toxicité du venin total. D'une part, l'activité du composant le plus toxique masque celle des autres composants et d'autre part, de nombreuses interactions – agonistes ou antagonistes – interviennent.

Il est donc plus rationnel et fructueux d'étudier les activités systémiques en utilisant des tests spécifiques appropriés qui correspondent aux différents types de toxicité présent dans un venin.

IV.2.1. Tests systémiques de toxicité

Ils ont pour objectif de mesurer une activité particulière du venin soit en se fondant sur une réponse *in vivo*, nécessitant pour cela d'utiliser des quantités de venin infra-létales dans des

conditions définies soit à l'aide d'un test *in vitro* utilisant une préparation appropriée exprimant la fonction physiologique sur laquelle agit le composant dont on cherche à mesurer l'activité.

Dans tous ces tests, les animaux d'expérimentation ou les échantillons de substrat sont exposés à des dilutions de concentrations croissantes de venin. Les résultats sont traités statistiquement pour déterminer la dose théorique moyenne provoquant le résultat escompté. Pour des raisons éthiques et économiques, lorsque cela est possible, les animaux vivants sont remplacés par des œufs embryonnés, du sang frais, des cultures cellulaires ou des substrats inertes (plaques de fibrine ou de cellulose), lécithine d'œuf...

IV.2.2. Tests de létalité

Il s'agit de tests globaux destinés à mesurer, dans des conditions définies, la létalité d'un venin en fonction de la dose et du temps d'action.

L'obtention des résultats nécessite une préparation standardisée de venin qui doit être correctement identifié (si possible un mélange de venin provenant de plusieurs individus d'origine connue et représentatifs de l'espèce étudiée).

Les tests doivent comporter un effectif minimal d'animaux génétiquement homogènes à qui sera inoculé le venin, ainsi que des techniques reproductibles d'administration du venin (quantité et site d'injection) et de mesure des résultats.

Parmi les différentes méthodes utilisées, celle qui reste pour l'instant la plus employée et fait référence auprès des instances de régulation des antivenins, est la Dose Létale 50% (DL50).

La DL50 est la dose de venin qui tue 50% des animaux éprouvés dans une limite de temps donnée. La méthode consiste à inoculer des dilutions de concentrations croissantes à des groupes d'animaux de même poids et sexe, répartis en grappes d'au moins cinq individus, qui recevront chacun une dose égale de venin.

La durée de l'expérimentation est de 24 heures d'observation au minimum, à l'issue desquelles est calculée la DL50.

Ce calcul est effectué selon un modèle log-probit associant la transformation de la dose en logarithme et celle des effectifs d'animaux en échelle de probabilité.

Grâce à ces transformations, les résultats sont représentés par une droite sur laquelle la DL50 et ses intervalles de confiance peuvent être lus directement sur un papier spécial.

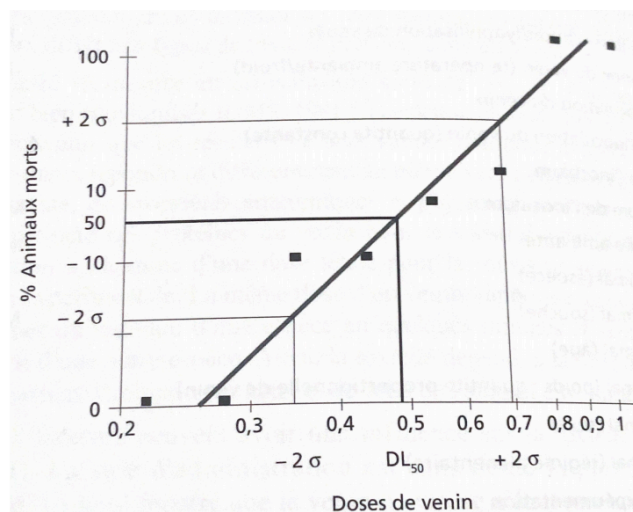


Figure n°15 : Détermination de la DL50 sur du papier log-probit [1]

Depuis quelques années, des logiciels informatiques facilitent le calcul de la DL50.

Par ailleurs, de nouvelles méthodes se développent, notamment celles basées sur des modèles non paramétriques, qui permettent de réduire les effectifs d'animaux utilisés avec une fiabilité équivalente à la méthode classique.

IV.3. Caractéristiques générales des venins de vipères

Rappelons que parmi les 4 espèces de vipères vivant en France, seules deux d'entre elles sont véritablement dangereuses : *Vipera aspis* et *Vipera berus*.

Les venins de ces deux espèces sont de composition assez proche [22,24,25,28,29], (à savoir riches en protéines enzymatiques. Ceci est caractéristique des Viperidae (Crotales + Vipères).

Cette richesse en protéines enzymatiques explique le fait que 20 à 30 % des morsures soient dites « sèches » ou « blanches » [27], c'est-à-dire, sans inoculation de venin.

En effet, la production du venin va nécessiter une énergie considérable pour un animal poïkilotherme au métabolisme très bas [24].

La vipère utilisera donc son venin avec parcimonie, expliquant ainsi le fait que 20 à 30 % des morsures soient dites « sèches » ou « blanches » [27], c'est-à-dire, sans inoculation de venin.

La morsure appartiendra alors au grade 0 et n'aura aucun caractère de gravité.

IV.4. Enzymes et physiopathologie

Les enzymes vipérines, ainsi que nous l'avons décrit dans la gradation clinique des envenimations, sont responsables d'un **syndrome local marqué caractérisé par une forte inflammation**, isolé ou associé à des signes systémiques (diarrhée, douleur abdominale, manifestations cardio-vasculaires) [38] ainsi qu'à des troubles hématologiques, qui restent la grande majorité du temps d'ordre biologique (thrombopénie, hyperleucocytose, chute du taux de prothrombine ou de la fibrine...) [39].

Mais quels sont ces enzymes et par quels mécanismes provoquent-elles de tels symptômes ?

IV.4.1. Physiopathologie du syndrome local

IV.4.1.1 Mécanismes à l'origine de la douleur

L'origine de la douleur intense peut être expliquée par la dégradation des tissus provoquée par les fortes capacités hydrolytiques des enzymes qui composent le venin des vipères.

IV.4.1.1.1. Action des phospholipases A2 (PLA2) [1]

Ces enzymes vont catalyser l'hydrolyse des phospholipides des membranes cellulaires (le plus souvent en présence de calcium). A cette capacité catalytique s'ajoute une activité toxique expliquant la grande variété d'effets pathologiques que peuvent présenter les PLA2. Nous en détaillerons un certain nombre par la suite.

Enfin, elles existent soit sous forme monomérique, soit sous forme hétérodimérique, auquel cas une seule des deux sous-unités est enzymatiquement active.

IV.4.1.1.2. Action des hyaluronidases [1,40]

Ces enzymes sont responsables de la diffusion du venin via leur capacité à détruire la barrière dermique et donc à favoriser la pénétration du fluide venimeux dans la peau. Plus précisément, elles hydrolysent des mucopolysaccharides responsables de la cohésion du tissu conjonctif tel que l'acide hyaluronique.

La persistance de la douleur est ensuite liée aux mécanismes complexes de l'inflammation, notamment à la présence de bradykinine.

IV.4.1.2. Mécanismes à l'origine de l'inflammation et de l'œdème

L'action de plusieurs enzymes sur des structures chimiques fonctionnelles et la réponse physiologique que cela entraîne peuvent expliquer l'apparition de l'inflammation et la formation de l'œdème.

IV.4.1.2.1. Action des protéinases [1]

Ces enzymes vont catalyser l'hydrolyse des liaisons peptidiques des protéines ou des peptides. On parle alors d'enzymes « protéolytiques ».

Enfin, ces dernières peuvent être classées en deux familles distinctes :

- Les métalloprotéinases, dont l'activité protéolytique est dépendante de la présence d'un atome de zinc à l'état oxydé (Zn^{2+}). Ces dernières sont particulièrement abondantes chez les vipères.
Leur mode d'action principal consiste à dégrader les composants de la membrane basale des cellules endothéliales des vaisseaux sanguins, ce qui se traduit par une fuite de plasma dans les tissus interstitiels. Ce phénomène, qu'on appelle « extravasation », est responsable de la formation de l'œdème et des éventuels phlyctènes [41].
Ces enzymes jouent également un rôle prépondérant dans la destruction tissulaire, en participant à la digestion des éléments de la matrice extracellulaire [23].
- Les sérines protéinases de type trypsine qui comme leur nom l'indique contiennent une sérine très réactive au sein de leur site catalytique.
On peut citer l'exemple des kininogénases pour illustrer cette famille. Il s'agit d'enzymes de type « kallicréine-like » présentes dans la composition des venins de *Vipera aspis* et *Vipera berus*. [24,25]
Ces dernières vont stimuler la production de bradykinine, qui par ses propriétés fortement vasodilatatrices, va potentialiser l'extravasation.
Cette molécule est également génératrice de douleur [41].

IV.4.1.2.2. Les PLA2

L'action de ces enzymes sur les membranes cellulaires, outre la destruction structurale, va donner naissance à l'acide arachidonique, lui-même précurseur de diverses substances fortement inflammatoires :

- Les leucotriènes, qui augmentent la perméabilité capillaire ;
- Les prostaglandines, qui entraînent une vasodilatation et favorisent la libération de bradykinine ;

Les PLA2 vont par conséquent elles aussi concourir à l'apparition ou à l'amplification de l'extravasation et donc, de l'œdème.

L'extravasation n'a pas pour seule conséquence d'entraîner la formation d'un œdème. Elle est également directement responsable de l'hypotension artérielle survenant à partir du grade II.

IV.4.2. Physiopathologie de l'hématotoxicité [42]

IV.4.2.1. Rappels sur le processus hémostatique normal [42]

Lors d'une brèche vasculaire, au cours de l'hémostase primaire, les plaquettes adhèrent au sous-endothélium par l'intermédiaire du facteur Willebrand (vWF) qui se lie aux deux principaux récepteurs plaquettaires, GPIIb/IIIa et GPIb, puis constituent le clou plaquettaire (agrégation). Les plaquettes activées, qui fournissent la surface phospholipidique sur laquelle s'organisent les complexes de la coagulation, sécrètent également du facteur V.

À la description classique en voies intrinsèque et extrinsèque, on oppose désormais un concept de la coagulation qui s'articule en trois phases : initiation, amplification et propagation. Le facteur VII y joue un rôle central.

La constitution de la brèche vasculaire forme le complexe facteur tissulaire (FT)-F VIIa, qui active le facteur X (phase d'initiation).

Le complexe Va-Xa transforme de faibles quantités de prothrombine en thrombine (phase d'amplification). Le facteur IIa, puissant agoniste plaquettaire, active une cascade de facteurs pour constituer le complexe prothrombinase : plaquettes activées – Va – VIIIa – IXa. Ce complexe, complété par du facteur X, activé par le facteur IXa, forme un supercomplexe qui transforme de grandes quantités de thrombine de façon exponentielle (phase de propagation).

Le pic de thrombine transforme le fibrinogène en fibrine, le thrombus étant stabilisé par le facteur XIII.

Le processus de coagulation est limité par des inhibiteurs plasmatiques : protéines C et S, antithrombine III et tissue factor pathway inhibitor (TFPI) et la fibrinolyse assure la lyse du caillot en produits de dégradation (PDF) par la plasmine, produite par transformation du plasminogène au sein du thrombus

Les enzymes agissant sur l'hémostase peuvent être classées en quatre groupes :

- Celles induisant des troubles de la perméabilité capillaire
- Celles perturbant l'hémostase primaire
- Celles interférant avec la coagulation
- Celles activant la fibrinolyse

IV.4.2.2. Action vasculaire [42–45]

Les métalloprotéinases zinc-dépendantes, par leur destruction des membranes basales de l'endothélium capillaire, sont également responsables de l'apparition des tâches ecchymotiques et purpuriques à partir du grade II.

Elles provoquent également une inhibition de l'agrégation plaquettaire et une dégradation de divers facteurs de la coagulation pouvant mener à une CIVD (très rare).

IV.4.2.3. Action plaquettaire [42]

IV.4.2.3.1. Action des phospholipases A2 [40,43,46]

Certaines phospholipases A2 sont capables d'activer les plaquettes sanguines tandis que d'autres inhibent l'agrégation plaquettaire. Leur action est parfois complexe : activation à faible concentration ou inhibition dans le cas contraire.

Les phospholipases A2 inhibitrices provoquent l'altération du cytosquelette plaquettaire et l'augmentation de la concentration intracellulaire en AMPc (Adénosine MonoPhosphate cyclique).

À contrario, les phospholipases A2 activatrices induisent une agrégation plaquettaire de manière indirecte par libération de l'acide arachidonique.

IV.4.2.3.2. Action des sérine – protéases [43]

La majorité de ces enzymes sont capables de provoquer simultanément l'agrégation et la dégranulation plaquettaire.

IV.4.2.3.3. Action des enzymes thrombine – like [40]

Ces enzymes entraînent une activation plaquettaire soit en clivant les récepteurs d'activation plaquettaire, soit en se liant à GPIIb.

IV.4.2.3.4. Action des phosphodiesterases [43]

Ces enzymes sont des nucléases qui vont hydrolyser les liaisons phosphodiester à partir de l'extrémité 3' des polynucléotides, libérant ainsi des 5' mononucléotides. Cette action va ainsi aboutir à l'inhibition de l'agrégation plaquettaire.

IV.4.2.4. Action sur la coagulation [42]

Les venins des vipères agissent sur l'ensemble des étapes de la coagulation. Chaque protéinase pro-coagulante possède des propriétés analogues à l'un des facteurs de la coagulation dont elle prend la place : c'est le principe de substitution.

Lorsque le processus de coagulation est activé, il persiste jusqu'à épuisement d'un ou de plusieurs facteurs de la coagulation (consommation) et conduit à un syndrome hémorragique dû, le plus souvent, à une afibrinogénémie.

IV.4.2.4.1. Action des activateurs du facteurs X [44,47,48]

On en isole chez toutes les espèces appartenant au genre *Vipera*.

IV.4.2.4.2. Action des activateurs du facteur V

Il s'agit de sérines protéases retrouvées dans plusieurs venins dont celui de *Vipera aspis*.

IV.4.2.4.3. Action des phospholipases A2 anticoagulante [40,43,46]

Décrites chez la plupart des familles de serpents venimeux, elles hydrolysent les phospholipides jouant un rôle de support indispensable à différents niveaux de la coagulation, en particulier la transformation de la prothrombine en thrombine. Certaines phospholipases peuvent également entrer en compétition avec les facteurs de la coagulation.

IV.4.2.4.4. Action des enzymes thrombine – like [40]

Ces sérine – protéases, dont les séquences polypeptidiques sont semblables à celle de la thrombine, hydrolysent directement le fibrinogène en fibrine. Plus d'une centaine de ces enzymes ont été décrites, dans les venins de 35 espèces mais aucune d'entre elles n'est identique à la thrombine naturelle.

Le thrombus ainsi formé reste friable car il n'est pas stabilisé par le facteur XIII, ce qui explique sa rapide dissolution. De plus, à l'inverse de la thrombine naturelle, la plupart des enzymes thrombiniques ne sont pas inhibées par l'héparine qui n'a, par conséquent, aucun intérêt dans le traitement des envenimations vipérines.

IV.4.2.5. Action fibrinolytique [42]

Les sérine – protéases, notamment l'urokinase, s'associent aux métalloprotéinases zinc-dépendantes afin de stimuler les activateurs du plasminogène d'origine tissulaire, permettant ainsi l'hydrolyse de la fibrine et du fibrinogène.

Des enzymes fibrinolytiques isolées dans les venins de Viperidae sont capables, comme la plasmine, d'hydrolyser directement le fibrinogène et la fibrine. Certaines d'entre elles disposent en plus d'une action antiagrégante, notamment les fibrinogénases du venin de *Vipera aspis*.

IV.4.2.6. Schéma récapitulatif de l'action des venins de vipères sur la coagulation et la fibrinolyse [42]

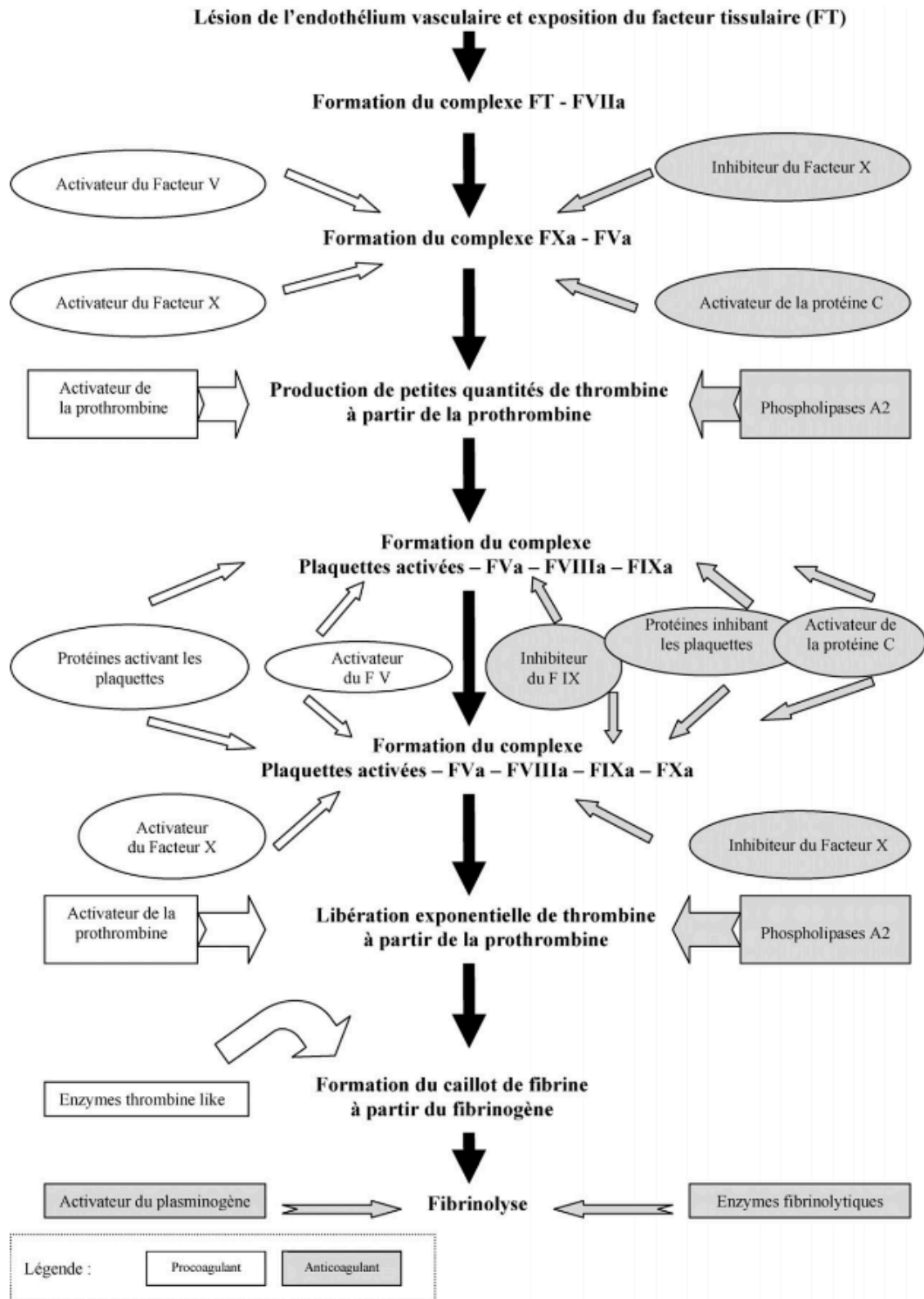


Figure n°16 : Impact des enzymes contenues dans le venin, sur l'hémostase.

Tous les troubles de l'hémostase précédemment décrits participent à la constitution du syndrome local.

IV.4.3. Physiopathologie de la neurotoxicité [49]

IV.4.3.1. Rappels sur la transmission neuromusculaire

La transmission neuromusculaire est articulée en plusieurs étapes pouvant être chacune la cible des neurotoxines ophidiennes (Figure n°17).

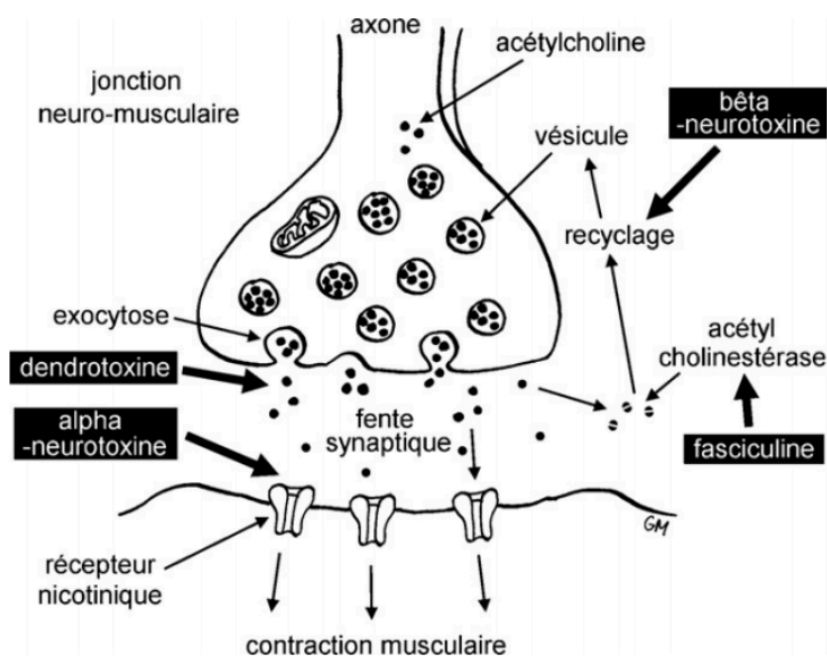


Figure n°17 : Sites d'action des neurotoxines ophidiennes [49]

Après sa synthèse présynaptique, l'acétylcholine est stockée dans des vésicules et libérée dans la fente synaptique par exocytose sous l'influence d'un influx calcique, lors de la transmission du potentiel d'action.

La liaison aux récepteurs nicotiniques postsynaptiques provoque l'ouverture des canaux calciques, la dépolarisation et la contraction musculaire.

L'acétylcholine est alors rapidement hydrolysée par l'acétylcholine estérase, puis recyclée.

IV.4.3.2. Les PLA 2

Nous rappelons qu'il existe plusieurs populations neurotoxiques parmi les deux sous-espèces de vipère aspic du Sud de la France : *Vipera aspis aspis* dans le Sud-Est avec des populations neurotoxiques dans les Alpes-Maritimes, les Alpes de Haute Provence ou la Lozère et *Vipera aspis zinnikeri* dans le Sud-Ouest avec observation de cas de neurotoxicité dans l'Aveyron ainsi que dans l'Hérault.

Ce développement concomitant avec modification simultanée de la toxicité de plusieurs populations vipérines est en cours d'étude depuis les années 1990 avec découverte de la présence de PLA 2 ayant des activités neurotoxiques. Mais ces dernières diffèrent selon les populations de serpents impliquées (Tableau n°6).

Vipère	PLA 2	Structure	Activité neurotoxique
<i>Vipera aspis aspis</i> , Arrière-pays niçois	Ammodytoxines A, B et C	Monomériques	Présynaptique
	Vaspine	Hétérodimérique	Postsynaptique
<i>Vipera aspis zinnikeri</i> , Arrière-pays montpelliérain	PLA2-I	Hétérodimérique	Postsynaptique
<i>Vipera ammodytes ammodytes</i>	Ammodytoxines A, B et C	Monomériques	Présynaptique
	Vipoxine	Hétérodimérique	Postsynaptique
<i>Vipera ammodytes meridionalis</i>	Vipoxine	Hétérodimérique	Postsynaptique

Tableau n°6 : Phospholipases A2 neurotoxiques des venins de vipères européennes [35,50–56]

L'intensité des symptômes neurotoxiques retrouvés chez l'Homme est corrélée à l'intensité de la réaction croisée des venins de vipères neurotoxiques (*Vipera aspis aspis* et *Vipera aspis zinnikeri*) avec les anticorps anti-ammodytoxines de *Vipera ammodytes ammodytes*, elle-même étant liée au taux de synthèse de neurotoxines par le serpent. (Ferquel 2007 : reappraisal of *V aspis* venom neurotoxicity)

Ceci nous permet, par conséquent, d'établir une similitude structurale entre les venins de *Vipera aspis aspis* et *Vipera aspis zinnikeri* neurotoxiques et *Vipera ammodytes ammodytes*.

IV.4.3.3. Mode d'action des PLA 2

Les phospholipases A2 neurotoxiques peuvent agir de deux manières différentes. (Tableau n°6)

Lorsqu'elles interviennent sur les canaux ioniques de la membrane présynaptique, elles vont empêcher la libération du médiateur chimique neuromusculaire (l'acétylcholine). Ceci va entraîner l'inhibition de la transmission au niveau de la jonction neuromusculaire des nerfs crâniens à l'origine, notamment, de la ptose palpébrale bilatérale due à la paralysie des muscles releveurs de la paupière.

Dans les cas graves d'envenimation, on observe l'apparition progressive d'une paralysie des muscles respiratoires débutant par une dyspnée et pouvant aller jusqu'à l'asphyxie en l'absence de traitement. [1]

Les phospholipases A2 peuvent également agir au niveau de la membrane postsynaptique. Dans ce cas, leur effet s'apparente à une curarisation qui se traduit par un bloc de la transmission de l'influx nerveux.

Les symptômes observés sont similaires à ceux entraînés par les phospholipases A2 neurotoxiques agissant au niveau présynaptique. [1]

Récemment, un essai préclinique effectué sur des souris a démontré que le venin des populations neurotoxiques de *Vipera aspis* entraînait une dégénérescence des terminaisons nerveuses périphériques au niveau de la jonction neuromusculaire. [57]

Partie III : Prise en charge d'une envenimation vipérine

Aujourd'hui, la prise en charge des envenimations vipérines comporte trois volets complémentaires qu'il convient de décrire et de différencier. En premier lieu, il faut se souvenir de l'importance de la conduite à tenir sur place, en rappelant les gestes à effectuer et ceux à éviter. Le second et le troisième volet de cette prise en charge sont strictement hospitaliers, puisqu'ils concernent respectivement le traitement purement symptomatique et le traitement spécifique antivipérin.

I. Conduite à tenir sur place [24–26,30,58]

I.1. Ce qu'il faut faire

Avant tout, il faut rassurer la personne et l'entourage. La victime doit rester couchée, au repos. En effet, une morsure de vipère ne représente jamais une urgence vitale. La symptomatologie est volontiers retardée de trente minutes à plusieurs heures, et le blessé peut toujours être dirigé en milieu hospitalier dans des délais suffisants. Dans tous les cas, il faut donc éviter la diffusion du venin qui est accélérée par l'agitation et les efforts.

Avertir les secours le plus rapidement possible. En cas d'éloignement de tout moyen de communication, la victime peut être transportée si c'est un enfant, mais peut être aussi laissée sur place (idéalement avec une tierce personne) le temps de trouver un moyen d'alerter les secours. Ne pas oublier également de bien indiquer le lieu exact de l'accident. En cas de sensations nauséuses, la mise en position latérale de sécurité est indiquée pour éviter une inhalation de liquide gastrique.

La plaie doit être rapidement rincée et nettoyée avec du savon de Marseille, ou mieux avec un antiseptique (Dakin, Biseptine...). Lorsque c'est possible, on peut mettre de la glace dans un linge au contact de la partie mordue afin de ralentir le développement d'un œdème local, et d'atténuer la douleur (effet antalgique du froid). Par ailleurs, il faut enlever tous les garrots potentiels tels que les bagues, les montres, les bracelets... du membre mordue avant l'apparition d'un éventuel œdème.

Un bandage de crêpe ou de contention modérément serré peut être posé autour du membre atteint pour ralentir la diffusion lymphatique du venin (un doigt doit pouvoir passer entre la peau et la bande). Si l'on pense toutefois que cette manœuvre risque d'être mal effectuée, il vaut mieux ne pas la tenter plutôt que de risquer la réalisation d'un garrot. L'immobilisation par une attelle, en position surélevée, est conseillée pour limiter tout mouvement du membre atteint, ce qui contribue à soulager la douleur.

Enfin, en cas de douleur intense, on peut donner au patient des antalgiques en évitant l'aspirine en raison de son effet anti-agrégant. L'hospitalisation doit être systématique en cas de morsure de vipère confirmée ou suspectée, une surveillance médicale minimale est alors nécessaire pour suivre l'évolution imprévisible des symptômes.

I.2. Ce qu'il ne faut pas faire

Tout geste favorisant la diffusion du venin est contre-indiqué. Une manœuvre à proscrire absolument est la succion de la plaie qui est totalement inefficace et même théoriquement dangereuse si le secouriste présente une plaie buccale.

L'aspiration avec un Aspivenin n'a pas prouvé son efficacité. En effet, l'injection hypodermique du venin rend assez improbable une quelconque efficacité de ce dispositif.

De même, l'incision ou la cautérisation est inutile et augmente la surface de diffusion du venin et les risques d'infection et de nécrose.

Toute pratique gênant la vascularisation du membre mordu, comme la pose d'un garrot, est contre-indiquée.

Enfin, l'application directe ou trop prolongée de glace sur la peau est également déconseillée.

II. Conduite à tenir à l'hôpital

II.1. Moyens thérapeutiques

II.1.1. Immunothérapie antivenimeuse

II.1.1.1. Généralités [1,59]

Découverte en 1894 par Phisalix & Bertrand d'une part, et Calmette d'autre part, l'immunothérapie passive contre les envenimations ophidiennes demeure le seul traitement étiologique des morsures de serpent. Fondée sur l'acquisition d'une immunité spécifique induite chez un animal après administration répétée de venin, cette propriété est transférée par injection d'anticorps à une victime d'envenimation, et ce afin de neutraliser le venin.

II.1.1.2. Fabrication et purification des antivenins [1,59]

L'injection répétée de doses croissantes de venin à un animal entraîne chez ce dernier le développement d'une immunité protectrice spécifique portée par les immunoglobulines G (IgG).

Jusqu'à la seconde guerre mondiale, les sérums antivenimeux furent utilisés sans autre procédé de purification que la décantation des éléments figurés du sang. Progressivement, les améliorations technologiques apportées aux sérums thérapeutiques ont permis d'augmenter leur efficacité et leur tolérance (Tableau n°7).

Date	Intervention	Produit obtenu	Bénéfices
1894	Décantation/centrifugation	Sérum antivenimeux (1 ^{re} génération)	Traitement étiologique des envenimations
1930	Précipitation par le sulfate d'ammonium	IgG totale (2 ^e génération)	Concentration du principe actif
1936	Digestion enzymatique	Fragments d'IgG (3 ^e génération)	Amélioration de la tolérance
1970	Ultrafiltration – dialyse	Fragments purifiés (4 ^e génération)	Amélioration de la tolérance
1990	Lyophilisation	Fragments purifiés (4 ^e génération)	Amélioration de la stabilité et de la conservation
2000	Immunisation avec fractions toxiques ou toxines recombinantes	Fragments purifiés (5 ^e génération)	Amélioration de l'immunisation

Tableau n°7 : Évolution de la fabrication des antivenins depuis leur découverte, d'après [59]

Felton montra en 1930 que l'on pouvait concentrer les sérums thérapeutiques en précipitant la fraction globulinique à l'aide du sulfate d'ammonium, ce qui permit d'éliminer l'albumine. Ultérieurement, la digestion des IgG par des enzymes protéolytiques rendit possible l'augmentation significative du rendement de l'immunothérapie passive tout en réduisant les effets indésirables grâce à la suppression du fragment constant (Fc) fixant le complément (Figure n°18).

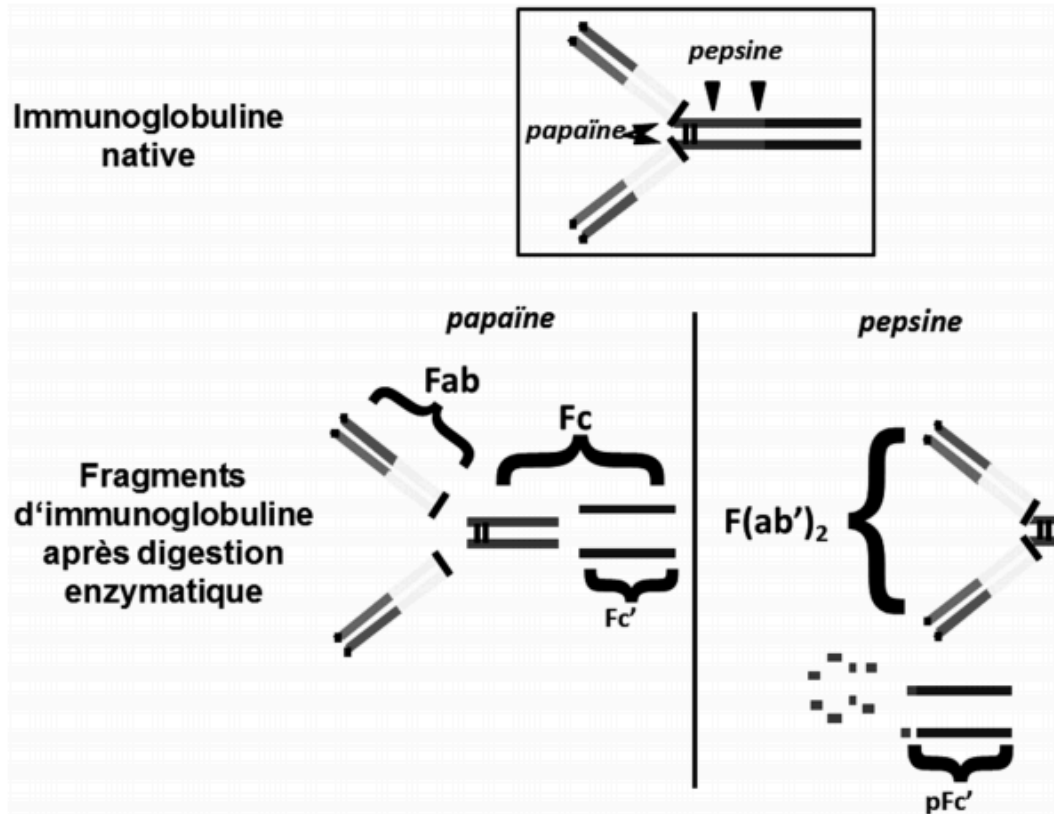


Figure n°18 : Structure des immunoglobulines et des fragments générés par la digestion enzymatique [59]

On peut voir sur la figure ci-dessus que ces enzymes protéolytiques sont [59] :

- La papaïne, qui clive l'anticorps au-dessus de la région charnière, produisant alors un fragment Fc (composé des domaines constants de deux chaînes lourdes) et deux fragments Fab (domaines variable et constant des deux chaînes légères) ;
- La pepsine, qui clive l'anticorps en-dessous de la région charnière. Les deux fragments Fab sont alors liés (F(ab')₂) et le fragment Fc se clive en plusieurs segments, le plus gros étant désigné pFc'.

Enfin, entre 1975 et 1995, des techniques plus poussées de purification, notamment par dialyse, ultrafiltration et chromatographie, auxquelles s'ajoute la réduction du risque infectieux par sélection des animaux d'immunisation et utilisation de procédures rigoureuses de stérilisation microbiologique, renforcèrent considérablement la sécurité d'emploi des IgG thérapeutiques.

La sérothérapie tend alors à changer de dénomination pour prendre celle d'immunothérapie passive ou immunothérapie antivenimeuse, de même que le terme de sérum antivenimeux est remplacé par celui d'antivenin pour marquer l'évolution technologique des nouvelles préparations.

II.1.1.3. Mode d'action des antivenins [1,59]

L'efficacité de l'immunothérapie passive repose sur la mise en contact de l'anticorps avec l'antigène correspondant. Après inoculation, le venin diffuse rapidement par voie lymphatico-sanguine [60] dans les différents compartiments de l'organisme où s'établit un équilibre de concentration pour lequel le compartiment vasculaire joue un rôle central.

L'administration par voie intraveineuse des IgG ou de ses fragments, rendue possible grâce aux améliorations des techniques de purification, permet d'optimiser la rencontre des anticorps et des antigènes dans le compartiment vasculaire [61,62], et ainsi la formation de complexes immuns. Ces derniers sont alors rapidement détruits par les macrophages du système immunitaire.

Par la suite, la disparition du venin du secteur vasculaire provoque un transfert du venin présent dans les compartiments tissulaires vers le sang où, de nouveau, un complexe antigènes-anticorps se formera avec l'antivenin [60,61]. En conséquence, la posologie des antivenins est uniquement conditionnée par la quantité de venin circulant dans l'organisme de la victime, estimée par l'intensité et la rapidité d'apparition des symptômes, et la capacité de neutralisation des anticorps.

II.1.1.4. Les antivenins utilisés en France

II.1.1.4.1. Présentation du Viperfav®

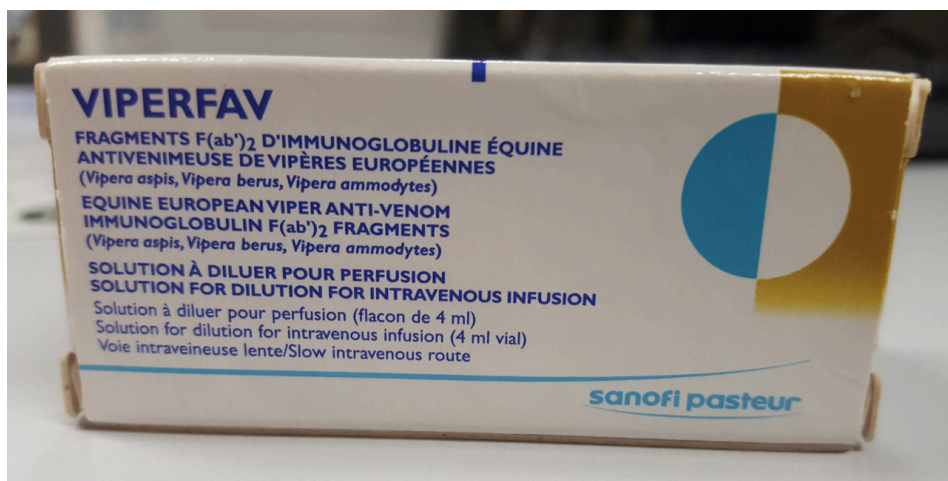


Figure n°19 : Emballage du Viperfav® [63]

Le Viperfav® (Figure n°19) est un antivenin d'origine française réservé à l'usage hospitalier et se présentant sous la forme d'une solution à diluer pour perfusion. Il est développé par le laboratoire Sanofi Pasteur Europe.

Cet antivenin, qui avait disposé à partir de 1996 d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU), reçut en 2000 une autorisation de mise sur le marché (AMM), avec inscription sur la liste I des médicaments [58]. Il restera alors le seul antivenin utilisé en France jusqu'à ce que des tensions d'approvisionnement surviennent en juin 2015, liés à un arrêt temporaire de sa production [64], en raison de modifications dans le processus de fabrication [65].

Des mesures seront prises, en accord avec l'ANSM, afin de pallier à cette pénurie d'antivenin :

- Un triple report de la date de péremption [64,66,67] :
 - o Un premier jusqu'en juin 2016 ;
 - o Un second jusqu'en décembre 2016 ;
 - o Un dernier jusqu'en septembre 2017 ;
- Des mesures complémentaires, prises à partir de juillet 2016, à savoir [64] :
 - o Le dépannage inter-centres hospitaliers à privilégier ;
 - o Une distribution réservée aux dépannages d'urgence.

Ces solutions, bien qu'ayant permis de repousser la rupture totale de stock de plusieurs mois, ne se montreront pas suffisantes pour empêcher une telle issue.

C'est pourquoi à partir de mai 2017, et ce afin de maintenir un approvisionnement en fragments d'immunoglobulines antivenimeuses de vipères en France, des unités d'une spécialité britannique vont être mises à la disposition des pharmacies hospitalières par le biais d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative. Ce médicament importé se dénomme le Viperatab®.

II.1.1.4.2. Présentation du Viperatab®

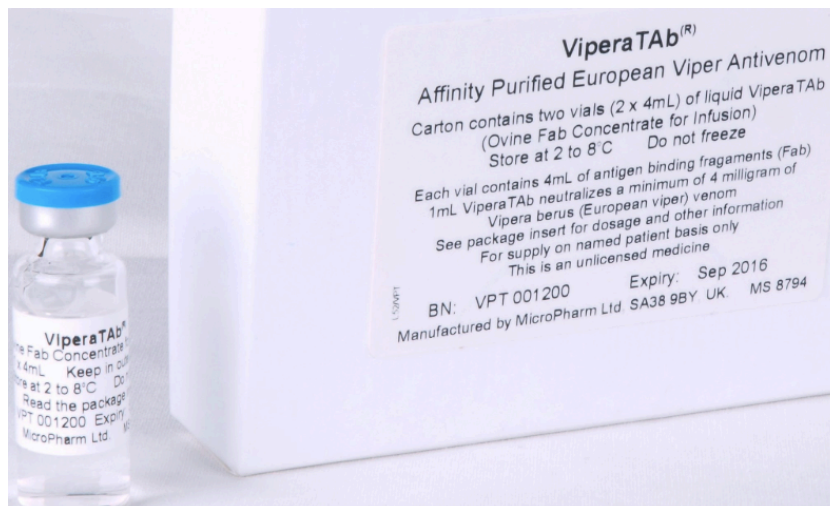


Figure n°20 : Une ampoule de Viperatab® et son emballage [68]

Il s'agit d'une solution à diluer pour perfusion (Figure n°20) réservée à l'usage hospitalier tout comme son homologue français. C'est le laboratoire Micropharm UK qui l'a mis au point.

II.1.1.4.3. Des différences notables entre la spécialité française et la spécialité britannique

- **En termes de composition :**

Le Viperfav® est une préparation de fragments F(ab')₂ d'immunoglobulines d'origine équine alors que le Viperatab® est formulée à partir de fragments F(ab) d'immunoglobulines d'origine ovine. [69]

Cela va avoir d'importantes répercussions vis-à-vis de la pharmacocinétique. En effet, la stabilité des F(ab')₂ dans le compartiment vasculaire favorise la redistribution du venin vers le secteur vasculaire et ainsi la formation du complexe immun et la destruction de ce dernier par les cellules immunocompétentes. [59–61]

Dans les essais précliniques, ils seront plus utilisés que les F(ab), dont la demi-vie très courte et le fort volume de distribution tissulaire rend indispensable des administrations itératives. [59–61]

- **En termes de cible :**

La formulation française permet de neutraliser les venins de trois espèces de vipères européennes : *Vipera aspis*, *Vipera berus*, et *Vipera ammodytes*. [64]

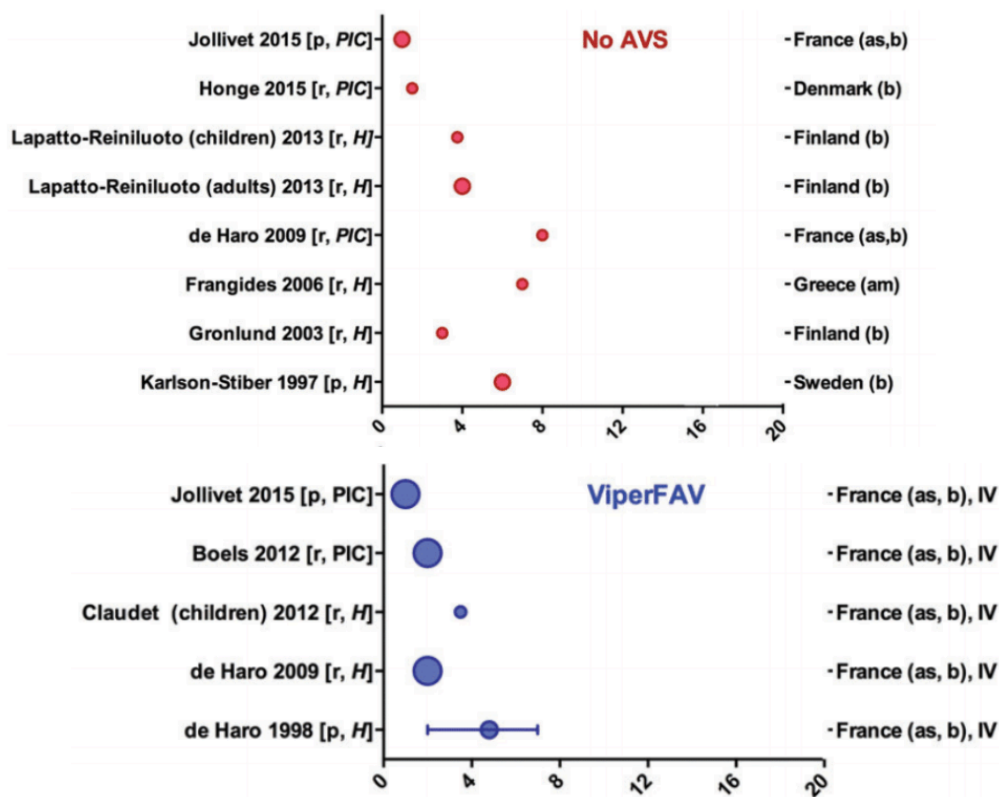
Il s'agit donc d'un antivenin polyvalent.

Le pouvoir neutralisant du Viperfav[®] est très élevé puisqu'une dose de 4 mL neutralise plus de 500 DL50 de souris suite à l'inoculation de venin de *Vipera berus*, et plus de 1000 DL50 de souris suite à l'inoculation de venins de *Vipera aspis* et de *Vipera ammodytes*. [24,30]

Son évaluation thérapeutique a été réalisée pour la première fois dans une étude rétrospective durant la phase d'ATU où le groupe contrôle traité symptomatiquement était composé de patients ne pouvant pas bénéficier du traitement par Viperfav[®] en raison de difficultés d'approvisionnement. [30]

Le traitement par cet antivenin a permis une correction rapide des signes généraux, en particulier des signes de choc ou de réaction anaphylactique. Le groupe traité par Viperfav[®] a présenté une fréquence de complications et de séquelles significativement moindres que le groupe traité de façon symptomatique. Les durées de séjour en réanimation et les durées totales d'hospitalisations ont été significativement diminuées par l'immunothérapie (3,3 contre 8,7 jours).

Diverses études, à la fois rétrospectives et prospectives, ont confirmé l'efficacité du Viperfav[®], qualifié par certains auteurs comme « spectaculaire » (Graphique n°1).



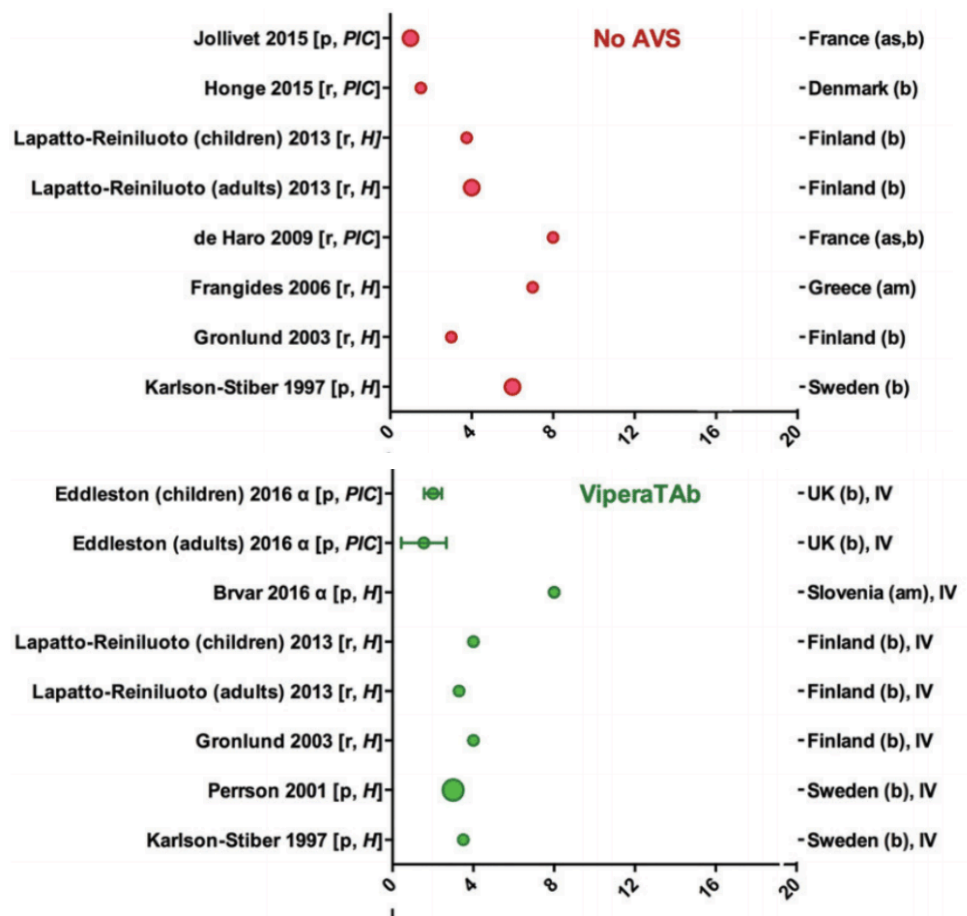
Graphique n°1 : durée médiane du séjour à l'hôpital pour les patients envenimés à partir du Grade II et traités par Viperfav[®] ou sans antivenin (No AVS) dans des études comportant au moins cinq patients. [70]

Ce graphique représente, sur l'axe des ordonnées, l'instigateur principal de l'étude associé à la date de publication de l'étude. Puis, on précise s'il s'agit d'une étude rétrospective (« r ») ou prospective (« p »). Enfin, il est indiqué si les données ont été recueillies par une équipe de l'hôpital (« H ») ou par le centre antipoison (« PIC »). La taille des cercles correspond au nombre de patients ayant reçu ou pas l'antivenin. On observe ainsi une réduction notable de la durée d'hospitalisation suite à l'administration du Viperfav® lorsqu'on la compare à celle des patients n'ayant pas reçu d'anti-venin.

L'indication de la spécialité britannique se restreint au traitement des envenimations par *Vipera berus*. Le pouvoir neutralisant du Viperatab® est de 100 DL50 de souris suite à l'inoculation de venin de *Vipera berus*, par millilitre d'anti-venin injecté.

Il serait intéressant de vérifier l'hypothèse selon laquelle le Viperatab® posséderait une para-spécificité lui permettant de neutraliser également le venin de l'espèce *Vipera aspis*.

Actuellement, des données sur modèle animal suggèrent un bénéfice dans le traitement des envenimations par les vipères *Vipera aspis* et *Vipera ammodytes*, mais l'efficacité du Viperatab® n'a pas encore été évaluée dans le traitement des envenimations chez l'homme. [71]



Graphique n°2 : durée médiane du séjour à l'hôpital pour les patients envenimés à partir du Grade II et traités par Viperatab® ou sans antivenin (No AVS) dans des études comportant au moins cinq patients. [70]

Lorsqu'on compare les durées moyennes d'hospitalisation suite à l'injection du Viperatab[®], on remarque qu'elles sont inférieures à celles retrouvées pour des patients n'ayant pas eu d'anti-venin.

Cependant, il semblerait que les patients ayant été traités par Viperfav[®] ont passé deux fois moins de temps en hospitalisation par rapport aux patients ayant reçu le Viperatab[®]. Toutefois, l'interprétation de ces données reste limitée par les indications respectives des deux antivenins.

- **En termes de posologie et de modalité d'administration :**

Les spécialités Viperfav[®] et Viperatab[®] se présentent toutes les deux en flacons de 4 mL de solution. En revanche, la dose à injecter de Viperatab[®] et la durée de perfusion sont différentes des modalités françaises (Tableau n°8).

	Spécialité française : Viperfav[®]	Spécialité britannique : Viperatab[®]
Posologie	La dose initiale recommandée est une perfusion de 4 ml soit un flacon. Selon l'évolution clinique, cette perfusion peut être renouvelée 2 fois à 5 heures d'intervalle.	La dose initiale recommandée est une perfusion de 8 mL soit deux flacons. Selon l'évolution clinique, cette perfusion peut être renouvelée 1 fois 4 heures après la première administration
Modalités d'administration	Dilution des 4 mL de solution dans 100 mL de NaCl à 0,9% Durée totale de perfusion : 1 heure	Dilution des 8 mL de solution dans 100 mL de NaCl à 0,9% Durée totale de perfusion : 30 minutes

Tableau n°8 : Posologie et modalité d'administration des deux spécialités Viperfav[®] et Viperatab[®] [72]

En août 2018, le Viperfav[®] est remis à disposition des hôpitaux. Ainsi, l'approvisionnement en Viperatab[®] a cessé mais, le temps que les stocks soient totalement écoulés, les professionnels de santé se sont retrouvés devant une concomitance des deux anti-venins.

Cette coexistence a amené le laboratoire Sanofi à être informé d'une déclaration d'un cas grave de pharmacovigilance dû à l'administration de Viperatab[®] en suivant le protocole d'administration du Viperfav[®] (administration initiale d'un flacon au lieu de deux, conduisant à des complications par sous dosage). [73]

II.1.1.4.4. Efficacité contre la neurotoxicité

Nous rappelons que l'antivenin Viperfav[®] est produit grâce à l'immunisation de chevaux contre le venin de trois espèces de vipères européennes dont *Vipera ammodytes* de l'Europe de l'Est et des Balkans. Cette espèce est caractérisée par la production d'une famille de neurotoxines appelées ammodytoxines induisant ainsi la présence d'anticorps anti-ammodytoxines dans l'antidote.

Or, les travaux récents [51,52,74], démontrent que toutes les neurotoxines de vipère aspic sont des phospholipases 2 proches des ammodytoxines et qui sont donc neutralisées par le Viperfav[®] grâce à une réaction croisée.[75]

Habituellement, les signes neurologiques, tout comme les signes locaux des patients ayant pu bénéficier de l'immunothérapie, répondaient en quelques heures après l'administration de Viperfav[®] avec disparition de l'atteinte neurologique en moins de 48 heures post-morsure. [32,37]

Cependant, depuis quelques années, ces venins en cours d'évolution permanente ne semblent pas être neutralisés par l'antidote. Deux hypothèses sont possibles :

- Soit une évolution des venins avec une production de nouvelles toxines non neutralisées par les fragments d'anticorps de l'antidote
- Soit une baisse de l'efficacité des antivenins qui sont fabriqués à partir de quelques chevaux avec des venins qui doivent être renouvelés

Selon l'équipe de *De Haro et al.* [76], aucun élément ne permet de favoriser l'une de ces hypothèses. Pour cela, il faudrait envisager de nouvelles investigations : études du venin d'une part et, d'autre part, analyse de la qualité des anticorps spécifiques produits par les animaux immunisés lors de la fabrication de l'antivenin.

Actuellement, face à des symptômes neurotoxiques persistants ou récidivants malgré l'administration d'une dose de Viperfav[®], on procède à une seconde injection qui semble les supprimer complètement.

De récentes données cliniques [77] semblent indiquer une efficacité plutôt médiocre du Viperatab[®] vis-à-vis des neurotoxines retrouvées dans le venin de *Vipera ammodytes*. Ceci nous pousse à nous questionner quant à son efficacité vis-à-vis des neurotoxines produites par les populations retrouvées en France, sachant que ces enzymes présentent des structures similaires.

II.1.1.4.5. Tolérance

Depuis sa mise sur le marché, la tolérance du Viperfav s'est avérée être excellente : aucune complication allergique modérée ou sévère n'a été observée à ce jour. Des signes mineurs de maladies sériques sont très rarement observés.[20,32,37,70,78]

La tolérance du Viperatab semble être équivalente à celle du Viperfav.[70,77]

Toutefois, les antivenins sont administrés en milieu hospitalier permettant la prise en charge d'une éventuelle réaction anaphylactique, notamment grâce à l'administration d'adrénaline. [30]

II.1.2. Traitement symptomatique

II.1.2.1. Antibiothérapie [30]

L'antibiothérapie n'est utile qu'en cas d'envenimations vipérines compliquées d'infections locales aux points de morsure. Aucune infection systémique n'a jamais été rapportée lors d'une envenimation vipérine en France.

Pour ces raisons, l'antibiothérapie systématique n'est pas recommandée, et l'association Amoxicilline – Acide Clavulanique est préconisée en cas d'infection locale.

II.1.2.2. Corticothérapie

L'usage de corticoïdes, lors d'une envenimation vipérine, n'est plus recommandé en raison de leur inefficacité dans la prise en charge des symptômes. [20,32,37,70]

II.1.2.3. Héparinothérapie

L'usage d'héparines, tout comme l'usage de corticoïdes, n'est plus recommandé voire contre-indiqué lors d'une envenimation vipérine. En effet, leur action sur la coagulation vient s'ajouter à l'hématotoxicité des venins, il en résulte une aggravation de l'hémorragie. [20,32,37,70]

II.1.2.4. Traitement chirurgical

Les indications chirurgicales lors de morsures de vipères en France sont rares.

II.1.3. Prise en charge aux urgences [30]

Dans le service d'urgences, une évaluation clinique régulière de la gravité de l'envenimation, d'après les critères du tableau de gradation clinique, est essentielle pour définir les indications thérapeutiques adaptées.

En cas d'envenimation de grade 0, une surveillance de six heures aux urgences est nécessaire pour affirmer le diagnostic d'une morsure blanche. Il est très peu probable qu'une évolution vers un grade I puisse apparaître secondairement.

Les soins comportent une désinfection locale et le contrôle de la vaccination antitétanique bien qu'aucun cas de tétanos n'ait été décrit dans les suites d'une morsure de vipère.

Dès que des signes d'envenimation locale apparaissent, une hospitalisation minimale de 24 heures est indiquée. Un traitement antalgique est prescrit en évitant les salicylés (risque hémorragique).

Les examens biologiques comportent une numération formule sanguine, un bilan d'hémostase (TP, INR, fibrinogène, PDF), le dosage de la créatininémie et des CPK. Cette évaluation biologique est à renouveler toutes les 6 heures.

L'immunothérapie est indiquée dès que des signes de grade II apparaissent. Il s'agit du seul traitement efficace pour la prise en charge d'une envenimation vipérine.

L'expansion volémique est un traitement symptomatique intéressant dans la prise en charge d'une hypotension artérielle, d'une hypovolémie ou d'une insuffisance rénale fonctionnelle.

La prise en charge dans une unité de réanimation n'est justifiée que lors d'une envenimation de grade II ou III avec des signes généraux sévères ou admis tardivement au stade de complications viscérales.

Cette indication est donc devenue assez rare en raison de l'existence de l'immunothérapie.

II.1.4. Hospitalisation et suivi évolutif [30]

En cas d'envenimation de grade I, l'hospitalisation est d'une seule journée et elle sera de moins de trois jours pour un grade II traité par Viperfav.

Dans le cas particulier des personnes âgées handicapées par un œdème résiduel du membre inférieur et immobilisés, un lever précoce au fauteuil est préconisé et une hospitalisation plus longue est nécessaire en raison d'une plus lente élimination de l'œdème chez ces patients (jusqu'à deux semaines) et d'une ankylose résiduelle.

Une prévention de thrombophlébite par une héparine de bas poids moléculaire peut être exceptionnellement réalisée en cas d'existence de facteurs de risque associés.

CONCLUSION

La comparaison de la spécialité française et de la spécialité britannique nous a montré une efficacité en faveur du Viperfav[®]. Cependant, devant le cruel manque d'études cliniques du Viperatab[®] concernant son efficacité vis-à-vis des envenimations de *Vipera aspis*, la comparaison ne semble pas totalement pertinente.

La posologie et le mode d'administration diffèrent entre les deux spécialités. La nécessité d'utiliser un deuxième flacon de Viperatab[®] représente une contrainte pour le personnel soignant mais également économique.

Ces dernières années, le Viperfav[®] a fait preuve d'une efficacité variable vis-à-vis de certaines envenimations neurotoxiques. Cependant, le nombre de cas retrouvés dans la littérature restent assez faibles et le fait procéder à une seconde administration de l'antivenin semble suffire à une rémission complète des symptômes neurotoxiques.

L'efficacité du Viperatab[®] dans la prise en charge des envenimations neurotoxiques n'a été rapporté que dans un seul article actuellement. Ceci rend difficile leur comparaison dans cette indication.

Bibliographie

1. Rollard C, Chippaux J-P, Goyffon M. La fonction venimeuse. Lavoisier Tec & Doc. Paris; 2015. 448 p.
2. Chippaux J-P. Venins de serpent et envenimations. Didactiques. Paris; 2002.
3. Indotyphlops braminus [Internet]. The Reptile Database. [cité 23 sept 2018]. Disponible sur: <http://reptile-database.reptarium.cz/species.php?genus=Indotyphlops&species=braminus>
4. Bauchot R. Serpents. Artémis. Paris; 2005. 142 p.
5. Lachesis muta [Internet]. The Reptile Database. [cité 23 sept 2018]. Disponible sur: <http://reptile-database.reptarium.cz/species.php?genus=Lachesis&species=muta>
6. Les vipères en France [Internet]. Pharmacien Giphar. [cité 23 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.pharmacienghiphar.com/animaux/autres-animaux/viperes-en-france>
7. Serpents de France - Identification et Fiches descriptives [Internet]. Serpents de France. [cité 23 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.serpentsdefrance.fr/>
8. Couleuvre d'esculape (*Zamenis longissimus*) - Fiche descriptive [Internet]. Serpents de France. [cité 23 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.serpentsdefrance.fr/Couleuvredesculape.php>
9. Galerie photos - Vipère Aspic (*Vipera aspic*) [Internet]. Serpents de France. [cité 23 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.serpentsdefrance.fr/Gallerieviperaaspis.php>
10. Différences entre couleuvre et vipère [Internet]. Regard animalier. [cité 23 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.regard-animalier.com/2015/10/differences-entre-couleuvre-et-vipere.html>
11. Vipère aspic *Vipera aspis* [Internet]. Vipères de France. [cité 23 sept 2018]. Disponible sur: <http://vipera.fr/fiches-especes/vipere-aspic/>
12. Vipère péliade *Vipera berus* [Internet]. Vipères de France. [cité 23 sept 2018]. Disponible sur: <http://vipera.fr/fiches-especes/vipere-peliade/>
13. Vipère d'Orsini *Vipera ursinii* [Internet]. Vipères de France. [cité 23 sept 2018]. Disponible sur: <http://vipera.fr/fiches-especes/vipere-dorsini/>
14. Vipère de Seoane *Vipera seoanei* [Internet]. Vipères de France. [cité 23 sept 2018]. Disponible sur: <http://vipera.fr/fiches-especes/vipere-de-seoane/>
15. L'anatomie du serpent fiche descriptive [Internet]. World of reptile. 2016 [cité 23 sept 2018]. Disponible sur: <http://worldofreptile.com/lanatomie-du-serpent/>
16. *Crotalus atrox* [Internet]. The Reptile Database. [cité 23 sept 2018]. Disponible sur: http://reptile-database.reptarium.cz/species?genus=Crotalus&species=atrox&search_param=%28%28taxon%3D%27Crotalinae%27%29%29
17. *Azemiops feae* [Internet]. The Reptile Database. [cité 23 sept 2018]. Disponible sur: http://reptile-database.reptarium.cz/species?genus=Azemiops&species=feae&search_param=%28%28taxon%3D%27Azemiopinae%27%29%29
18. Chippaux J-P. Epidemiology of snakebites in Europe: a systematic review of the literature. *Toxicon*. janv 2012;59(1):86-99.
19. Larréché S, Mion G, Mornand P, Imbert P. [Adder bites in France]. *Arch Pediatr*. juin 2012;19(6):660-2.
20. Jollivet V, Hamel JF, de Haro L, Labadie M, Saponi JM, Cordier L, et al. European viper envenomation recorded by French poison control centers: A clinical assessment and management study. *Toxicon*. 15 déc 2015;108:97-103.
21. Assurance Maladie. Morsure de serpent [Internet]. [cité 10 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/urgence/morsures-griffures-piqures/morsure-serpent>

22. Agence Régionale Santé Pays de la Loire. Pays de la Loire : attention aux morsures de serpents [Internet]. 2017 [cité 10 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.pays-de-la-loire.ars.sante.fr/pays-de-la-loire-attention-aux-morsures-de-serpents>
23. Kaouadji K. Morsures, griffures et envenimations : conduite à tenir en urgence. Elsevier. 2004;337-51.
24. Haro L de. Les envenimations par les serpents de France et leur traitement. La Presse Médicale. 2003;1016(24):1107-51.
25. de Haro L. Management of snakebites in France. Toxicon. 15 sept 2012;60(4):712-8.
26. Centre Antipoisons Belgique. Vipera berus (la vipère péliade). [Internet]. Centre Antipoisons Belge. [cité 10 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.centreantipoisons.be/professionnels-de-la-sant/articles-pour-professionnels-de-la-sant/vipera-berus-la-vip-re-p-liade>
27. Choumet V, Goyffon M. Les morsures de vipères. 25 juin 2003;1383-8.
28. Audebert F, Sorkine M, Bon C. Envenoming by viper bites in France: clinical gradation and biological quantification by ELISA. Toxicon. juin 1992;30(5-6):599-609.
29. Audebert F, Sorkine M, Robbe-Vincent A, Bon C. Viper bites in France: clinical and biological evaluation; kinetics of envenomations. Hum Exp Toxicol. oct 1994;13(10):683-8.
30. Harry P, Haro L de. Traitement des envenimations par les serpents en France. /data/revues/16240693/v0011i07/0200292x/ [Internet]. [cité 10 mai 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/15930>
31. de Haro L, Robbe-Vincent A, Saliou B, Valli M, Bon C, Choumet V. Unusual neurotoxic envenomations by Vipera aspis aspis snakes in France. Hum Exp Toxicol. mars 2002;21(3):137-45.
32. de Haro L, Glaizal M, Tichadou L, Blanc-Brisset I, Hayek-Lanthois M. Asp Viper (Vipera aspis) Envenomation: Experience of the Marseille Poison Centre from 1996 to 2008. Toxins (Basel). 24 nov 2009;1(2):100-12.
33. Re G, Trisolino G, Miglio F. Eye muscle paralysis after Vipera aspis envenomation. J Accid Emerg Med. nov 1999;16(6):458.
34. Beer E, Putorti F. Dysphonia, an uncommon symptom of systemic neurotoxic envenomation by Vipera aspis bite. Report of two cases. Toxicon. mai 1998;36(5):697-701.
35. Guillemain I, Bouchier C, Garrigues T, Wisner A, Choumet V. Sequences and structural organization of phospholipase A2 genes from Vipera aspis aspis, V. aspis zinnikeri and Vipera berus berus venom. European Journal of Biochemistry. 2003;270(13):2697-706.
36. Malina T, Babocsay G, Krecsák L, Erdész C. Further Clinical Evidence for the Existence of Neurotoxicity in a Population of the European Adder (Vipera berus berus) in Eastern Hungary: Second Authenticated Case. Wilderness & Environmental Medicine. 1 déc 2013;24(4):378-83.
37. Boels D, Hamel JF, Bretaudeau Deguigne M, Harry P. European viper envenomings: Assessment of ViperfavTM and other symptomatic treatments. Clin Toxicol (Phila). mars 2012;50(3):189-96.
38. Larréché S, Boucau C, Erauso T, Mion G. Envenimations ophidiennes graves. Le Praticien en Anesthésie Réanimation. 1 sept 2010;14(4):254-63.
39. Chippaux J-P. Morsures et envenimations ophidiennes. Revue Française des Laboratoires. 1 avr 2002;2002(342):55-60.
40. Czajka U, Wiatrzyk A, Lutyńska A. Mechanism of Vipera berus venom activity and the principles of antivenom administration in treatment. Przegl Epidemiol. 2013;67(4):641-6, 729-33.
41. Chippaux J-P. Inflammation et nécrose dans les envenimations vipérines : le syndrome vipérin. In: Mion G, Goyffon M, éditeurs. Les envenimations graves [Internet]. Rueil-

- Malmaison: Arnette; 2000 [cité 10 mai 2019]. p. 35-42. Disponible sur: <http://www.documentation.ird.fr/hor/fdi:010026120>
42. Larréché S, Mion G, Goyffon M. Troubles de l'hémostase induits par les venins de serpents. /data/revues/07507658/00270004/08001032/ [Internet]. 14 mai 2008 [cité 10 mai 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/160933>
 43. Siigur E, Siigur J, Nõmmeots M, Ilomets T. Fractionation and enzymatic activities of common viper (*Vipera berus berus*) venom. *Toxicon*. 1 janv 1979;17(6):623-30.
 44. Komori Y, Nikai T, Sugihara H. Isolation and characterization of factor X activator from the venom of *Vipera aspis aspis*. *Int J Biochem*. 1990;22(9):1053-60.
 45. Boffa M-C, Boffa GA. Correlations between the enzymatic activities and the factors active on blood coagulation and platelet aggregation from the venom of *Vipera aspis*. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*. 4 juill 1974;354(2):275-90.
 46. Boffa GA, Boffa M-C, Winchenne J-J. A phospholipase A2 with anticoagulant activity I. Isolation from *Vipera berus* venom and properties. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Enzymology*. 13 mai 1976;429(3):828-38.
 47. Samel M, Siigur J. Medium molecular weight factor X activating enzyme from *Vipera berus berus* venom. *Toxicon*. 1 janv 1995;33(1):41-52.
 48. Komori Y, Nikai T, Sugihara H. Isolation and characterization of procoagulant from the venom of *Vipera aspis aspis*. *The International journal of biochemistry*. 1 juin 1993;25:761-7.
 49. Larréché S, Mion G, Clapson P, Debien B, Wybrecht D, Goyffon M. Neurotoxines ophidiennes. /data/revues/07507658/00270004/08001044/ [Internet]. 14 mai 2008 [cité 10 mai 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/160934>
 50. Ferquel E, de Haro L, Jan V, Guillemin I, Jourdain S, Teynié A, et al. Reappraisal of *Vipera aspis* venom neurotoxicity. *PLoS ONE*. 21 nov 2007;2(11):e1194.
 51. Jan V, Maroun RC, Robbe-Vincent A, de Haro L, Choumet V. Toxicity evolution of *Vipera aspis aspis* venom: Identification and molecular modeling of a novel phospholipase A2 heterodimer neurotoxin. *FEBS letters*. 1 oct 2002;527:263-8.
 52. Komori Y, Masuda K, Nikai T, Sugihara H. Complete primary structure of the subunits of heterodimeric phospholipase A2 from *Vipera a. zinnikeri* venom. *Arch Biochem Biophys*. 15 mars 1996;327(2):303-7.
 53. Ritonja A, Gubensek F. Ammodytoxin A, a highly lethal phospholipase A2 from *Vipera ammodytes ammodytes* venom. *Biochim Biophys Acta*. 29 avr 1985;828(3):306-12.
 54. Georgieva DN, Rypniewski W, Perbandt M, Jain M, Genov N, Betzel C. Crystallization and preliminary X-ray diffraction studies of a toxic phospholipase A2 from the venom of *Vipera ammodytes meridionalis* complexed to a synthetic inhibitor. *Biochim Biophys Acta*. 21 août 2003;1650(1-2):1-3.
 55. Devedjiev Y, Atanasov B, Mancheva I, Aleksiev B. Crystals of phospholipase A2 inhibitor. The non-toxic component of vipoxin from the venom of Bulgarian viper (*Vipera ammodytes*). *J Mol Biol*. 20 févr 1993;229(4):1147-9.
 56. Perbandt M, Wilson JC, Eschenburg S, Mancheva I, Aleksiev B, Genov N, et al. Crystal structure of vipoxin at 2.0 Å: an example of regulation of a toxic function generated by molecular evolution. *FEBS Lett*. 4 août 1997;412(3):573-7.
 57. Zanetti G, Duregotti E, Locatelli C, Giampreti A, Lonati D, Rossetto O, et al. Variability in venom composition of European viper subspecies limits the cross-effectiveness of antivenoms. *Scientific Reports*. 1 déc 2018;8.
 58. Caens-Daudin C, Guerbet M. Le point sur le traitement des morsures de vipères. 10 mai 2019;
 59. Chippaux J-P. Place de l'immunothérapie dans le traitement actuel des envenimations

- ophidiennes. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine. 2013;197(4-5):993-1006.
60. Rivière G, Choumet V, Saliou B, Debray M, Bon C. Absorption and elimination of viper venom after antivenom administration. *J Pharmacol Exp Ther.* mai 1998;285(2):490-5.
 61. Rivière G, Choumet V, Audebert F, Sabouraud A, Debray M, Scherrmann JM, et al. Effect of antivenom on venom pharmacokinetics in experimentally envenomed rabbits: toward an optimization of antivenom therapy. *J Pharmacol Exp Ther.* avr 1997;281(1):1-8.
 62. Pepin S, Lutsch C, Grandgeorge M, Scherrmann JM. Snake F(ab')₂ antivenom from hyperimmunized horse: pharmacokinetics following intravenous and intramuscular administrations in rabbits. *Pharm Res.* oct 1995;12(10):1470-3.
 63. Viperfav [Internet]. Red de Antídotos. [cité 10 mai 2019]. Disponible sur: https://redantidotos.org/problemas-suministro-suero-antiofidico-viperfav/20171011_134012/
 64. Paitraud D. VIPERFAV sérum antivipères européennes : approvisionnement perturbé et prolongement exceptionnel de la durée de conservation [Internet]. VIDAL. 2015 [cité 10 mai 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/15734/viperfav_serum_antiviperes_europeennes_approvisionnement_perturbe_et_prolongement_exceptionnel_de_la_duree_de_conservation/
 65. Madigou F. Santé : Pénurie d'anti-venin de vipère dans toute la région PACA [Internet]. France 3 Provence-Alpes-Côte d'Azur. 2017 [cité 10 mai 2019]. Disponible sur: <https://france3-regions.francetvinfo.fr/provence-alpes-cote-d-azur/bouches-du-rhone/metropole-aix-marseille/marseille/sante-penurie-anti-venin-vipere-toute-region-paca-1259489.html>
 66. Paitraud D. Difficultés d'approvisionnement en VIPERFAV : prolongation de la date de péremption du lot actuellement commercialisé [Internet]. VIDAL. 2016 [cité 10 mai 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/19684/difficultes_d_approvisionnement_en_viperfav_prolongation_de_la_date_de_peremption_du_lot_actuellement_commercialise/
 67. Paitraud D. VIPERFAV : durée de conservation prolongée de 9 mois [Internet]. VIDAL. 2016 [cité 10 mai 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/20561/viperfav_duree_de_conservation_prolongee_de_9_mois/
 68. ViperataB® (Viper Antivenom) | Flynn Pharma [Internet]. [cité 10 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.flynnpharma.com/products/healthcare-professionals/specials/viperatab-antivenom>
 69. VIDAL - VIPERFAV sol diluer p perf - Fiche abrégée [Internet]. [cité 10 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/viperfav-18755.htm>
 70. Lamb T, de Haro L, Lonati D, Brvar M, Eddleston M. Antivenom for European Vipera species envenoming. *Clin Toxicol (Phila).* juill 2017;55(6):557-68.
 71. Casewell NR, Al-Abdulla I, Smith D, Coxon R, Landon J. Immunological cross-reactivity and neutralisation of European viper venoms with the monospecific Vipera berus antivenom ViperataB. *Toxins (Basel).* 19 août 2014;6(8):2471-82.
 72. Paitraud D. Rupture de stock de VIPERFAV : mise à disposition de la spécialité britannique VIPERATAB [Internet]. VIDAL. 2017 [cité 10 mai 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/21427/rupture_de_stock_de_viperfav_mise_a_disposition_de_la_specialite_britannique_viperatab/
 73. ANSM. Remise à disposition de la spécialité VIPERFAV, coexistence temporaire de VIPERFAV et VIPERATAB et rappel des différences entre les deux spécialités [Internet]. 2018 [cité 10 mai 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Remise-a-disposition-de-la-specialite-VIPERFAV-coexistence-temporaire-de-VIPERFAV-et-VIPERATAB-et-rappel-des-differences-entre-les-deux-specialites-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

74. Mancheva I, Kleinschmidt T, Aleksiev B, Braunitzer G. Sequence homology between phospholipase and its inhibitor in snake venom. The primary structure of phospholipase A2 of vipoxin from the venom of the Bulgarian viper (*Vipera ammodytes ammodytes*, Serpentes). *Biol Chem Hoppe-Seyler*. avr 1987;368(4):343-52.
75. Guiavarch M, Médus M, Tichadou L, Glaizal M, Haro L de. Efficacité variable de l'antivenin Viperfav® pour traiter les envenimations vipérines avec neurotoxicité. /data/revues/07554982/v40i6/S0755498211000789/ [Internet]. 30 mai 2011 [cité 10 mai 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/293609>
76. Schmitt C, Baleine J, Beupertuis O, Bragança C, Simon N, Haro L de. Persistance des signes neurologiques malgré le traitement antidotique par Viperfav® après morsure de vipères aspics, à propos de 2 observations. /data/revues/07554982/v45i6sP1/S0755498216300628/ [Internet]. 16 juin 2016 [cité 10 mai 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/1063459>
77. Brvar M, Kurtović T, Grenc D, Lang Baliija M, Križaj I, Halassy B. *Vipera ammodytes* bites treated with antivenom ViperaTAb: a case series with pharmacokinetic evaluation. *Clin Toxicol (Phila)*. avr 2017;55(4):241-8.
78. De Haro L, Lang J, Bedry R, Guelon D, Harry P, Marchal-Mazet F, et al. Envenimations par vipères européennes. Étude multicentrique de tolérance du Viperfav™, nouvel antivenin par voie intraveineuse. *Annales Francaises D Anesthesie Et De Reanimation - ANN FR ANESTH REANIM*. 1 juill 1998;17:681-7.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Titre : Comparaison du Viperfav[®] et du Viperatab[®] à partir de la littérature, dans la prise en charge des envenimations vipérines en France.

Résumé : Chaque année, les vipères de France sont responsables d'envenimations graves nécessitant une prise en charge hospitalière au cours de laquelle l'administration d'un antivenin est indispensable.

Le Viperfav[®], utilisé depuis le début des années 2000, a montré son efficacité dans l'amélioration des symptômes provoqués par la morsure d'une vipère.

Cependant, des tensions d'approvisionnement apparues dès juin 2015 ont conduit à l'utilisation d'une spécialité britannique : le Viperatab[®].

Il paraît donc pertinent de procéder à une comparaison de ces deux traitements à partir d'une analyse de données issues de la littérature.

Différents arguments semblent être en faveur de l'utilisation, en priorité, du Viperfav[®] : efficacité supérieure et mode d'administration plus simple.

Ces éléments sont toutefois à nuancer face au manque d'études cliniques existantes qui comparent les deux anti-venins.

Mots clés : vipère, envenimation, anti-venin, Viperfav[®], Viperatab[®].