



HAL
open science

Les envenimations vipérines en France en 2017-2018 : retour d'expérience du centre antipoison de Marseille

Sophia Elarouti

► **To cite this version:**

Sophia Elarouti. Les envenimations vipérines en France en 2017-2018 : retour d'expérience du centre antipoison de Marseille. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03361246

HAL Id: dumas-03361246

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03361246v1>

Submitted on 1 Oct 2021

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0
International License

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE
PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 28 JUIN 2021

PAR

Mlle ELAROUTI Sophia

Né(e) le 28 Septembre 1994 à Marseille

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

**LES ENVENIMATIONS VIPERINES EN FRANCE EN 2017-2018 :
RETOUR D'EXPERIENCE DU CENTRE ANTIPOISON DE
MARSEILLE**

JURY :

Président : CASANOVA Magali

Membres : ALBERT Quentin
VON FABECK Katharina
ABBEST Priscillia

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT DE LA FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE :

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI, M. Guillaume HACHE
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Henri PORTUGAL, M. Philippe CHARPIOT
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON
Mme Carole SIANI

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

ATER

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Anne-Claire DUCHEZ
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Mélanie VELIER
----------------------------	--------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOGNOSIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

ATER

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC
--	---------------

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE Mme Frédérique GRIMALDI M. Joseph CICCOLINI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE PHARMACIE CLINIQUE	Mme Anaïs MOYON M. Florian CORREARD
---	--

ATER.

TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Anne RODALLEC
----------------------------------	-------------------

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Nicolas COSTE, Pharmacie-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire
Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint
M. Stéphane Pichon, Pharmacien titulaire
M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie
Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché
Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Joël VELLOZZI, Expert-comptable

Mise à jour le 23 janvier 2020

REMERCIEMENTS :

Premièrement, je tiens à remercier les membres de mon jury :

Je remercie, tout d'abord, ma présidente de jury, Madame CASANO Magali, sans qui cette thèse n'aurait pas abouti. Merci pour votre disponibilité, merci pour votre patience, merci pour tous vos conseils qui m'ont été précieux. Recevez toute ma reconnaissance.

Je remercie Madame VON FABECK Katharina, membre du Centre Antipoison de Marseille. Merci pour la pédagogie dont tu as toujours fait preuve, que ce soit pour l'élaboration de cette thèse ou lors de mon stage. Merci d'avoir accepté de représenter le Centre Antipoison, qui, rassemble une équipe de professionnels formidables. Merci pour ta gentillesse et ta douceur.

Je remercie Madame ABBEST Priscillia. Ma Prisci, merci de faire partie de mon jury de thèse. Je n'aurais pas pu rêver mieux. Tu m'apprends beaucoup sur le métier du pharmacien au quotidien en me prenant sous ton aile. Merci de me partager tes connaissances et tes expériences dans ce milieu, tout en m'accordant ta confiance.

Je remercie Monsieur ALBERT pour sa présence aujourd'hui. Merci de l'intérêt que vous portez à mon sujet. J'en suis très honorée.

Aussi, je tiens à exprimer ma reconnaissance et ma gratitude envers l'ensemble du corps enseignant de la faculté de pharmacie de Marseille qui m'a formée tout le long de mon cursus universitaire.

Je tiens à remercier ma famille :

A mes parents. Papa et maman, mon papounet et ma mamounette, sans qui je ne serais pas là. Vous m'avez toujours boostée et motivée dans tout ce que j'entreprends. Merci d'avoir toujours cru en moi. Je sais que vous êtes fiers de moi et je suis très fière aujourd'hui que vous assistiez à l'aboutissement de toutes ces années de travail. Merci d'avoir été et d'être toujours là pour moi. Je vous aime.

A ma sœur Léa, ma siamoise. Ma sœur qui est toujours là pour moi. Mon soutien au quotidien. On n'a pas besoin de mots pour se comprendre et c'est ce qui fait notre force. Merci de croire en moi et de me redonner confiance en moi quand j'en ai besoin, notamment pour la rédaction de cette thèse. Merci d'être là dans les bons comme dans les mauvais moments. Je t'aime ma sœur.

A ma sœur Amelle, Emelle ! Même si tu es loin de moi, merci pour tes encouragements et ta motivation. Merci pour nos discussions au téléphone qui me donnent du baume au cœur. Tu t'engages dans des études de pharmacie, et je sais que tu réussiras avec brio. Tu peux compter sur mon aide quand tu en auras besoin, je serai là. Merci d'avance pour le gâteau que tu me feras quand je débarquerai à la maison. Je t'aime Emelle.

A mon frère Adam, my little baby, même si tu as une tête de plus que moi. Merci de me faire rire avec tes blagues pourries. Merci de me forcer à jouer avec toi à tes jeux parce que finalement, j'aime bien (sauf ROOTS désolée). Tu t'engages dans de grandes études, que tu réussiras avec succès, je n'en doute pas une seconde mon petit mathématicien philosophe. Je t'aime my little baby.

A mon copain Yannick, mon dulcino. Merci d'être présent pour moi, de me supporter, de ta patience (et il en faut avec moi !). Merci pour tout l'amour que tu me portes. Merci de faire partie de ma vie. A tous les projets qu'on a ensemble, qui se concrétiseront petit à petit j'espère. Je t'aime

A toute ma famille et ma belle-famille. Je vous remercie tous pour votre soutien, pour votre affection et tous nos merveilleux souvenirs passés et ceux à créer. Je vous aime.

Je tiens à remercier mes amies de la faculté :

Tout d'abord Jade, Fatou. On se connaît depuis le collège ! Ça en fait du temps. Merci d'avoir rendu mes études de pharmacie tellement plus drôles et agréables. Merci pour tous les fous rires qu'on a eus et qu'on a toujours. Mon binôme du début. Même si on a choisi des filières

différentes, et que tu t'épanouis dans l'industrie, nous avons la chance de pouvoir compter l'une sur l'autre. Merci d'être là, merci d'être toi.

A Claire. Mon binôme de la filière officine. Merci de tout l'aide que tu m'as apportée durant toutes ces années. Bravo pour ta pharmacie, tu es un véritable exemple et je suis super contente que tu t'épanouisses en tant que titulaire. Je te promets qu'on fera cette randonnée dans les gorges du Verdon.

A Audrey, mon sang, ma voisine de pharmacie de quartier. Merci pour nos délires pendant les travaux de groupe. Merci pour toute cette aide pendant les révisions. Merci d'avoir supporté et accompagné ma folie.

A Marine, avec qui je passe toujours de bons moments. A nos ragots avec Audrey et Claire. Merci de ta gentillesse et de ta douceur.

A mes amies de lycée, mes follasses :

A Marion, Clélia et Claire, à notre groupe de 4 indivisible. On est un noyau solide depuis le lycée. Merci d'être là, merci d'être vous. Merci pour tous nos moments passés ensemble. Merci pour tous nos fous rires, nos engueulades, nos discussions profondes et nos soirées à vouloir refaire le monde. Merci les filles, je vous aime.

A mon équipe de la pharmacie de Vienne,

A Mr HUBERT Olivier, mon titulaire. Merci de me faire confiance. Merci d'être aussi gentil et empathique.

A Barbara, ma petite Barbie, mon binôme de quasi tous les jours. Merci pour tous nos fous rires au quotidien, nos discussions, nos ragots et nos délires avec les patients. Merci vraiment d'égayer mes journées à la pharmacie.

A Marie, OH Marie ! Ma coéquipière du samedi. Merci aussi pour tous nos fous rires, nos samedis matin avec la musique à la pharmacie. Merci pour tous les coca zéro que tu m'as achetés. Merci d'être présente pour moi, merci d'être toi.

Un grand MERCI, vraiment, à l'équipe de la pharmacie de Vienne. Je n'aurais pas pu rêver mieux comme premier travail au sein d'une officine. Merci pour notre complicité, notre solidarité sans faille, en toute circonstance. Je sais que je peux compter sur vous comme des vraies amies. Je vous aime les filles. Maintenant place à l'apéro !!!

TABLE DES MATIERES :

INTRODUCTION	23
I. Présentation et classification des serpents.....	25
A. Généralités	25
1. Origine et phylogénie.....	25
1.1. Les Scolecophidiens	26
1.2. Les Alethinophidiens	26
1.2.1. Les Colubridés.....	27
1.2.2. Les Atractaspididés	27
1.2.3. Les Elapidés	28
1.2.4. Les Vipéridés	28
2. Anatomie	29
2.1. Généralités	29
2.1.1. La silhouette	29
2.1.2. La taille	29
2.1.3. La peau et les écailles	30
2.1.3.1. La peau	30
2.1.3.2. Les écailles	30
a. Les différents types d'écailles.....	30
b. Les fonctions	31
2.1.4. La mue	33
2.1.5. Les organes sensoriels	34

2.1.5.1. La vision	34
2.1.5.2. L'odorat	34
2.1.5.3. L'ouïe	35
2.1.5.4. Les fossettes thermosensibles	36
2.1.6. La thermorégulation	36
2.1.7. Rythme journalier et annuel	36
2.2. Anatomie interne	37
2.2.1. Ostéologie	38
2.2.1.1. Le squelette	38
2.2.1.2. Les os du crâne	38
2.2.1.3. La denture	39
2.2.2. L'appareil cardio-vasculaire	40
2.2.3. L'appareil digestif	40
2.2.4. L'appareil respiratoire	41
2.2.5. L'appareil reproducteur	41
2.2.6. Le système excréteur	41
3. La locomotion	42
B. Les vipères en France	43
1. Généralités	43
2. <i>Vipera aspis</i>	44
2.1. Description	44
2.2. Comportement	45

3. <i>Vipera berus</i>	45
3.1. Description	45
3.2. Comportement	46
4. <i>Vipera ursinii</i>	46
4.1. Description	46
4.2. Comportement	47
5. <i>Vipera seoanei</i>	47
5.1. Description	47
5.2. Comportement	48
II. APPAREIL VENIMEUX ET VENIN	48
A. Description de l'appareil venimeux	48
1. Les crochets venimeux	49
1.1. Les aglyphes (Boas, Pythons, Colubridés).....	49
1.2. Les opistoglyphes (Colubridés, Lamprophiidés et Homamopsidés).....	49
1.3. Les protéroglyphes (Elapidés)	50
1.4. Les solénoglyphes (Vipéridés et Atractaspididés)	51
2. Les glandes venimeuses	51
2.1. La glande de Duvernoy	51
2.2. La glande à venin dite « vraie »	52
B. Le venin	53
1. Rôle du venin	53
2. Composition du venin.....	54

2.1. Composition générale du venin	54
2.2. Les enzymes	54
2.2.1. Les phospholipases	54
2.2.2. Les acétylcholinestérases	55
2.2.3. Les phosphoestérases	56
2.2.4. La L-amino-acide-oxydase	56
2.2.5. Les hyaluronidases	56
2.2.6. Les protéases	57
2.2.6.1. Les sérines-protéases de type trypsine (SVSP)57	
2.2.6.2. Les métallo-protéases (SVMP).....	57
2.3. Les toxines	58
2.3.1. Les neurotoxines pré-synaptiques bloquantes	58
2.3.1.1. Les neurotoxines β monocaténares	58
2.3.1.2. Les neurotoxines β multicaténares	58
2.3.2. Neurotoxines facilitatrices pré-synaptiques ou toxines dépolarisantes	59
2.3.2.1. Les dendrotoxines	59
2.3.2.2. Les fasciculines	59
2.3.3. Les neurotoxines post-synaptiques	59
2.3.3.1. Toxines curarisantes	59
2.3.3.2. Toxines muscariniques	60
2.3.3.3. Toxines adrénérigues	60
2.3.4. Les cytotoxines	60

2.3.5. Les myotoxines	60
2.3.6. Les sarafotoxines	60
2.3.7. Les désintégrines	61
3. Variabilité des venins	61
3.1. Variabilité phylogénétique	62
3.2. Variations ontogéniques et environnementales	62
3.3. Variabilité de la quantité de venin inoculé	62
III. ENVENIMATION PAR LES VIPERIDES, PRISE EN CHARGE ET TRAITEMENT	63
A. Envenimations par les vipéridés.....	63
1. Clinique	63
1.1. Aspects généraux	63
1.2. Physiopathologie du syndrome local	64
1.2.1. Mécanisme à l'origine de la douleur	64
1.2.2. Mécanisme à l'origine de l'inflammation et de l'œdème	65
2. Physiopathologie de l'hématotoxicité	66
B. Gradation des envenimations	69
1. Grade 0	69
2. Grade I ou envenimation mineure	69
3. Grade II ou envenimation modérée	69
4. Grade III ou envenimation sévère	69
C. Critères de gravité	70

D. Le bilan biologique	70
E. Traitements	70
1. Traitement préhospitalier	70
1.1. Les gestes de premier secours	70
1.2. Les gestes à éviter	71
1.3. Le transport	72
2. Traitement hospitalier non spécifique	72
2.1. Prise en charge à l'arrivée aux urgences.....	72
2.2. Antalgiques	73
2.3. Héparinothérapie, corticothérapie et antibiothérapie	73
3. Le traitement spécifique : l'immunothérapie antivenimeuse	73
3.1. Introduction	73
3.2. Fabrication des antivenins	74
3.3. Mode d'action du sérum antivenimeux	75
4. Les antivenins utilisés en France	76
4.1. Présentation du ViperFav®	76
4.2. Présentation du ViperaTab®	76
4.3. ViperFav® versus ViperaTab®	76
4.3.1. Différences au niveau de la composition	76
4.3.2. Différences en termes de posologie et mode d'administration.....	77
4.3.3. Tolérance	77

IV. RETOUR D'EXPERIENCE DU CENTRE ANTIPOISON ET DE TOXICOVIGILANCE DE MARSEILLE	77
A. Présentation du Centre AntiPoison et de Toxicovigilance de Marseille	77
1. Introduction	77
2. Fonctionnement du CAPTV	78
3. Activités du CAPTV	79
B. Description des cas d'envenimations vipérines recensées durant les années 2017-2018.....	79
1. Introduction	79
2. Cas avec ViperFav®	82
2.1. Observation n°1	82
2.2. Observation n°2	83
2.3. Observation n°3.....	83
2.4. Observation n°4	84
3. Cas avec ViperaTab®	84
3.1. Observation n°1.....	84
3.2. Observation n°2.....	85
3.3. Observation n°3	85
3.4. Observation n°4	85
C. Comparaison des traitements entrepris	86
1. Disparition des symptômes	86
2. Durée d'hospitalisation	87
D. Bilan des prises en charge.....	87

1. Limites de l'étude	87
2. Efficacité de ViperFav® et ViperaTab®.....	87
V. CONCLUSION	88
VI. BIBLIOGRAPHIE	89

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Photo du <i>Typhlops vermicularis</i> appartenant au clade des Scolecophidiens	26
Figure 2 : Répartition géographique mondiale des Colubridés	27
Figure 3 : Illustration du genre <i>Atractaspis</i>	27
Figure 4 : Répartition géographique mondiale des Elapidés terrestres	28
Figure 5 : Répartition géographique mondiale des Vipéridés	29
Figure 6 : Disposition des écailles céphaliques du serpent	31
Figure 7 : Illustration du serpent corail, dangereux pour l'Homme	32
Figure 8 : Illustration du camouflage du serpent en fonction de la couleur de ses écailles	33
Figure 9 : Schéma de l'organe de Jacobson	35
Figure 10 : Schéma de l'oreille interne des serpents	35
Figure 11 : Illustration des fossettes thermosensibles chez le serpent	36
Figure 12 : Anatomie interne du serpent	37
Figure 13 : Schéma illustrant le ligament élastique de la mâchoire inférieure	39
Figure 14 : Schéma représentant les différents dentures des reptiles.....	39
Figure 15 : Illustration de la reptation serpentine	42
Figure 16 : Illustration de la « locomotion du mille-pattes »	42
Figure 17 : Illustration de la « locomotion en accordéon »	42
Figure 18 : Illustration de la reptation par déroulement latéral	43
Figure 19 : Répartition géographique de <i>Vipera aspis</i>	45
Figure 20 : <i>V. aspis</i>	45

Figure 21 : Répartition géographique de <i>Vipera berus</i>	46
Figure 22 : <i>V. berus</i>	46
Figure 23 : Répartition géographique de <i>Vipera ursinii</i>	47
Figure 24 : <i>V. ursinii</i>	47
Figure 25 : Répartition géographique de <i>Vipera seoanei</i>	48
Figure 26 : <i>V. seoanei</i>	48
Figure 27 : Mâchoire des serpents aglyphes	49
Figure 28 : Mâchoire des serpents opisthogyphes	50
Figure 29 : Mâchoire des serpents protérogyphes	50
Figure 30 : Mâchoire des serpents solénogyphes	51
Figure 31 : Glande à venin des Vipéridés	53
Figure 32 : Schéma de la réaction phospholipasique	55
Figure 33 : Mode d'action des toxines des serpents	61
Figure 34 : Illustration des traces de crochets visibles lors d'une envenimation	65
Figure 35 : Impact des enzymes contenues dans le venin des Vipéridés sur l'hémostase	68
Figure 36 : Structure des immunoglobulines et fragments générés par la pepsine et la papaine	75

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Différences principales entre couleuvres et vipères	44
Tableau 2 : Evolution de la fabrication des antivenins depuis leur découverte	74
Tableau 3 : Tableau rassemblant l'ensemble des envenimations vipérines recensées par le CAPTV de Marseille ainsi que leurs caractéristiques durant les années 2017 et 2018	81

INTRODUCTION

Les serpents ont, de tout temps, fasciné et intrigué l'Homme. Ils inspirent aussi bien la crainte que l'adoration. Dans la mythologie grecque, ils étaient associés au Dieu de la médecine, symbolisant le savoir et la guérison. En Orient, ils sont des animaux respectés symbolisant la fécondité, tandis qu'en Occident (notamment dans le christianisme), ils sont assimilés à la corruption et au diable, et sont donc considérés comme des animaux nuisibles.

Apparus il y a 150 millions d'années, les serpents ont su s'acclimater à diverses zones terrestres, peuplant ainsi tous les continents de la planète. Environ 3000 espèces sont recensées à travers le monde, dont 300 venimeuses et potentiellement dangereuses pour l'Homme. Les envenimations ophidiennes, relatives aux serpents, sont redoutées et représentent un véritable problème de santé publique. La plupart des morsures résultent de la rencontre inopinée de l'Homme et du serpent, ce dernier se défendant contre celui qu'il considère comme un potentiel agresseur, notamment en zone intertropicale où les envenimations ophidiennes sont les plus graves avec environ 1000 morts par an. En Europe, les morsures de serpents, essentiellement dues à des vipères, ont une incidence faible (environ 8000 par an) et sont responsables de peu de décès chaque année (4 décès en moyenne).

En France, les envenimations sont essentiellement dues aux vipères (*Vipera aspis* et *Vipera berus*), les autres espèces ophidiennes présentes sur le reste du pays étant inoffensives.

La prise en charge optimale, pour les cas graves, associe un traitement spécifique basé sur l'administration d'une immunothérapie antivenimeuse ainsi que des soins de réanimation adaptés aux défaillances d'organes que présente le sujet. L'immunothérapie utilisée en France est le ViperFav®. Il s'agit d'une spécialité disponible en milieu hospitalier uniquement, qui doit être administrée le plus précocement possible, après évaluation de la gravité de l'envenimation. Cependant, le ViperFav® a fait l'objet de tensions d'approvisionnement suite à des difficultés de production par le laboratoire SANOFI durant l'année 2017. Pour pallier cette pénurie, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) a autorisé l'importation de ViperTab®, spécialité largement utilisée dans les pays d'Europe du Nord.

Le Centre Anti-Poison et de Toxicovigilance (CAPTV) de Marseille est un service de l'hôpital Sainte Marguerite qui s'occupe de la prise en charge des intoxications, aiguës et chroniques, en apportant une aide à leur diagnostic et leur traitement. Ce service hospitalier, assurant une permanence téléphonique gratuite 24 heures sur 24 et 7 jours sur 7 tout le long de l'année, informe les professionnels de santé ainsi que les particuliers des risques toxiques des produits industriels, médicamenteux, naturels et aussi des envenimations. J'y ai effectué mon stage hospitalier de 5^{ème} année du 1^{er} septembre 2017 au 31 août 2018, période durant laquelle est survenue la pénurie de ViperFav®.

Lors de cette thèse, après la description physique des serpents et de leur appareil venimeux ainsi que la prise en charge des morsures, nous étudierons l'expérience du Centre Anti-Poison (CAP) de Marseille durant cette année 2017, face à la pénurie de ViperFav®.

I. Présentation et classification des serpents

A. Généralités

1. Origine et phylogénie

Il y a 100 à 150 millions d'années, au milieu du Crétacé, sont apparus sur Terre les serpents. A ce moment-là, la Terre est constituée de deux continents : la Laurasia (qui donnera plus tard l'Amérique du Nord, l'Europe et l'Asie) et le Gondwana (qui deviendra l'Amérique du Sud, l'Afrique, l'Australie et l'Antarctique). La dérive des continents puis les phénomènes climatiques ont participé à la répartition et à la biodiversité mondiale des serpents que nous connaissons actuellement.

Les serpents appartiennent au règne des animaux, à l'embranchement des chordés, au sous-embranchement des vertébrés (figure 1), à la super-classe des tétrapodes, au clade des amniotes, à la classe des sauropsides et à la sous-classe des diapsides.

Les serpents sont des reptiles. Les reptiles constituent un ensemble divisé en quatre ordres [41] :

- Les chéloniens : incluant les tortues
- Les crocodiliens : incluant les crocodiles
- Les rhynchocéphales : les sphénodons (reptiles de petite taille ressemblant à des lézards à crête épineuse)
- Les squamates : les serpents, amphisbènes (reptiles annelés dont la queue est aussi grosse que la tête) et lézards.

Les rhynchocéphales et les squamates sont regroupés dans le super-ordre des lépidosauriens, animaux caractérisés par une peau écailleuse, et qui forment un groupe homogène.

Le sous-ordre des serpents, nommé aussi « Ophidiens », comprend environ 3450 espèces actuelles. Actuellement, les serpents sont représentés par deux clades :

- Les Scolecophidiens ou serpents aveugles : 404 espèces
- Les Alethinophidiens ou serpents véritables : 3046 espèces

1.1. Les Scolecophidiens

Probablement les plus primitifs des serpents, ils sont généralement de petite taille (environ 10 cm de longueur). Ils sont aveugles : l'œil est réduit à une tache pigmentée sous une ou plusieurs écailles céphaliques. Ils ne possèdent aucun appareil venimeux, étant dépourvus de crochets et de glandes venimeuses, et sont donc complètement inoffensifs pour l'Homme. Ces serpents fouisseurs creusent des trous dans la terre grâce à une écaille dure placée à l'avant de la tête. Ils présentent une ouverture de bouche limitée et se nourrissent de petites proies (termites et fourmis). Le corps est couvert de petites écailles brillantes identiques sur le dessus et le dessous [1]. L'espèce *Typhlops vermicularis* peut être citée parmi ce clade (figure 1).



Figure 1 : Photo de Typhlops vermicularis appartenant au clade des Scolecophidiens [70]. Il s'agit de l'un des serpents aveugles les plus répandus appartenant à ce clade.

1.2. Les Alethinophidiens

Ils représentent les serpents dits « typiques ». Ils sont caractérisés par l'indépendance de leur mandibule et leur capacité à ingérer des proies plus grosses que le diamètre de leur propre corps. Leurs yeux sont complets et possèdent une rétine composée de cônes et bâtonnets. Leurs écailles se différencient nettement entre la face ventrale, qui est recouverte de grosses écailles, et la face dorsale, recouverte de petites écailles triangulaires ou en forme de losanges.

Au sein de ce clade, la super famille des *Caenophidia*, serpents dits « avancés » ou serpents « modernes », contient la grande majorité des serpents actuels, incluant tous les

serpents venimeux. Les familles de serpents venimeux sont au nombre de quatre : les Colubridés, les Atractaspidés, les Elapidés et les Vipéridés.

1.2.1. Les Colubridés

Les Colubridés regroupent 250 genres et 1400 espèces, notamment les couleuvres, retrouvés sur la quasi-totalité des continents. Plus précisément, les Colubridés sont retrouvés en Europe, sur la quasi-totalité du continent Américain, en Afrique, au moyen Orient, en Asie et au nord de l'Australie (figure 2). Parmi les Colubridés, seule une minorité de serpents est venimeuse.

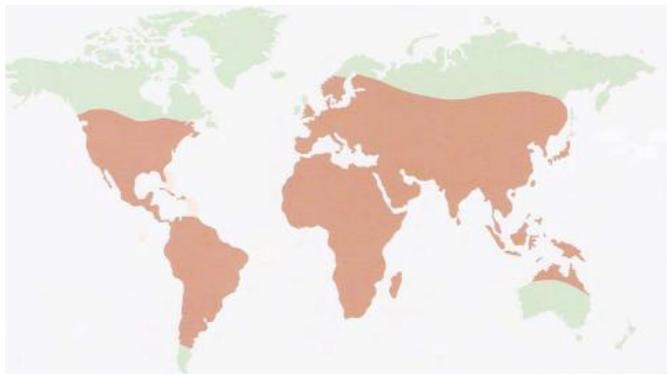


Figure 2 : Répartition géographique mondiale des Colubridés [4]

1.2.2. Les Atractaspidés

Les espèces de cette famille sont retrouvées essentiellement en Afrique subsaharienne et au Moyen-Orient. Cette famille contient un seul et unique genre qui est venimeux. Il s'agit du genre *Atractaspis* (figure 3) communément appelé vipère taupe ou vipère fouisseuse [1].



Figure 3 : Photo d'un serpent du genre *Atractaspis* [71]

1.2.3. Les Elapidés

Cette famille réunit une soixantaine de genres et comprend 350 espèces environ, représentées dans des milieux différents, dont le milieu marin. Les Elapidés sont présents sur tous les continents, à l'exception de l'Europe, avec une prédominance au niveau de l'hémisphère sud [4] (figure 4). Leur morphologie est proche de celle des Colubridés en général, de par l'écaillure céphalique qui est composée de larges plaques. Les Elapidés contiennent les serpents les plus dangereux et redoutés au monde, notamment les cobras, les mambas, les serpents corail et les serpents venimeux d'Australie.

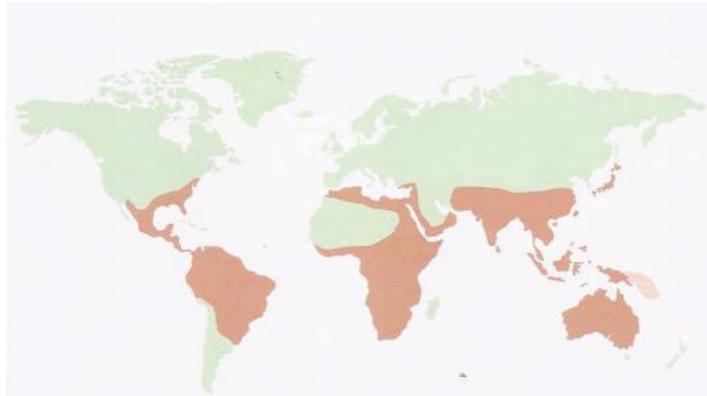


Figure 4 : Répartition géographique mondiale des Elapidés terrestres [4]

1.2.4. Les Vipéridés

Les Vipéridés, qui incluent 33 genres et 235 espèces, sont divisés en trois sous-familles : les Causinés, les Crotalinés et les Vipérinés. La sous-famille des Causinés est la plus ancienne des Vipéridés. Elle contient un seul genre : *Causus* ou vipère du Cap, rencontrée en Afrique généralement. Les Crotalinés sont localisés en Amérique du Nord et Latine ainsi qu'en Asie. Ils contiennent les serpents du genre *Crotalini* (serpents à sonnette), ceux du genre *Agkistrodontini*, et ceux du genre *Lachesini*. Les Vipérinés, également nommés vipères vraies, regroupent plusieurs genres retrouvés en Europe, en Afrique, en Asie ainsi que dans la péninsule arabique.

Les Vipéridés occupent tous les continents quasiment sauf le nord de l'Amérique, le nord de l'Asie et l'Australie (figure 5).



Figure 5 : Répartition géographique mondiale des Vipéridés [4]

2. Anatomie des serpents typiques

2.1. Généralités

2.1.1. La silhouette

Les serpents sont allongés et dépourvus de membres individualisés. Leur morphologie, adaptée au mode de vie et d'habitat, peut varier. Par exemple, en général, la coupe transversale des serpents est globalement cylindrique. Mais elle peut être différente selon les espèces (triangulaire, aplatie dorsalement, aplatie latéralement) [4].

2.1.2. La taille

Elle varie selon les espèces. Les plus petits serpents mesurent une dizaine de centimètres et appartiennent à la famille des Typhlopidés, tandis que les plus grands peuvent atteindre 9 à 10 mètres comme le python réticulé (*Broghammerus reticulatus*).

Un rapport étroit est noté entre la taille et le mode de vie d'un serpent : les grandes espèces vivent majoritairement dans les zones chaudes du globe terrestre, la température élevée permettant de réchauffer leur corps volumineux et les proies étant abondantes [4].

2.1.3. La peau et les écailles

2.1.3.1. La peau

La peau est composée d'un derme et d'un épiderme. Le derme (couche interne) est épais et développé ; il contient la majorité des cellules pigmentaires. L'épiderme est constitué de deux couches : la couche intermédiaire est très fine et évolue continuellement, rejetant les cellules vers l'extérieur où elles meurent, deviennent cornées et forment la couche externe de l'épiderme.

La peau des serpents est extensible, permettant une flexibilité et une élasticité du corps, utile lors de la locomotion et de l'immobilisation et/ou ingestion d'une proie, et ce, malgré la présence d'écailles.

2.1.3.2. Les écailles

Les écailles sont constituées de kératine. Ce sont des zones de peau épaissie de l'épiderme. Elles font partie intégrante de la peau : une lésion cutanée est observée lorsque l'une d'entre elles est arrachée.

a. Les différents types d'écailles

Les écailles des serpents sont diverses : taille, forme, texture, nombre et disposition des écailles, notamment celles de la tête, de la face dorsale et de la face ventrale, permettent la différenciation et l'identification des espèces.

En général, les écailles de la tête sont de grande taille et en forme de plaques (figure 6). Certaines écailles se sont transformées et spécialisées chez plusieurs espèces. L'une des plus évidentes est l'écaille rostrale : elle est située à l'extrémité du museau et est souvent modifiée afin de fournir un outil permettant de s'enfouir (notamment chez les serpents fouisseurs). Un autre exemple est celui des écailles au-dessus des yeux, transformées, chez certains serpents, en cornes.

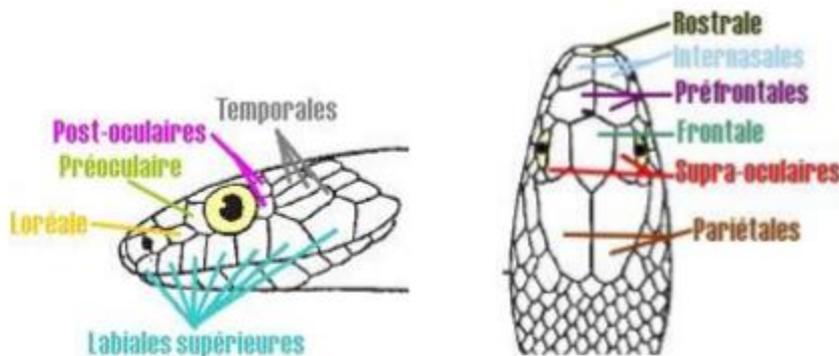


Figure 6 : Disposition des écailles céphaliques du serpent [43]

Concernant la dernière écaille caudale appelée « bouton », elle est plus robuste que les autres, et ne tombe pas lors de la mue. Un nouveau segment s'ajoute après chaque mue, aboutissant à une accumulation de segments, le plus ancien étant celui de l'extrémité.

Les écailles du dos sont, pour la plupart des espèces, en forme de losange et se chevauchent. Elles sont lisses ou plus ou moins proéminentes, et rangées de manière régulière. Ceci permet d'identifier les espèces, notamment en les comptant. Par ailleurs, la texture des écailles varie selon le lieu de vie et le type de reptation des serpents [4]. Enfin, les écailles du ventre se positionnent en une seule rangée d'écailles, larges et courtes, se chevauchant sur le ventre [4].

b. Les fonctions des écailles

Les écailles des serpents ont plusieurs fonctions. Premièrement, elles assurent une protection mécanique contre l'usure de la peau. Cette protection est importante car l'usure de l'épiderme est rapide chez les serpents, puisqu'ils se déplacent en rampant. Deuxièmement, elles agissent dans la prévention de la déshydratation, ce qui est particulièrement important chez les espèces déserticoles. Troisièmement, elles facilitent le déplacement. Ainsi, les serpents vivant dans un environnement riche en végétation ou en sable ont des écailles plutôt lisses permettant de diminuer les frottements tandis que les serpents vivant dans un milieu contenant des branches ou rochers ont tendance à avoir des écailles rugueuses permettant de mieux adhérer. Enfin, les écailles déterminent la couleur du serpent, permettant d'intimider le

prédateur, notamment en cas de couleurs vives (figure 7), et elles créent les motifs du serpent, formant ainsi une défense en permettant le camouflage du serpent dans son environnement (figure 8) [4].



Figure 7 : Photo d'un serpent corail, aux couleurs vives, dangereux pour l'Homme (photo de Clement Carbillet/ Biosphoto)



Figure 8 : Illustration du camouflage du serpent en fonction de la couleur de ses écailles (photo de Guillermo Avello)

2.1.3.3. La mue

La mue se définit comme le remplacement de la peau des serpents, plus précisément de l'épiderme. La couche interne, en formation continue sous la couche externe, remplace alors cette dernière. Entre les deux couches d'écailles, une substance visqueuse et opaque est sécrétée plusieurs jours avant la mue, afin d'aider à la séparation des deux parties de la peau.

Le processus de mue est lancé par le frottement du museau sur un objet rugueux, jusqu'à ce que les écailles se décollent. L'ancienne peau, nommée « exuvie », se détache par la reptation

du serpent dans son habitat naturel, en commençant par la mâchoire et finissant par la queue. L'épiderme se détache en une seule pièce. Au départ, l'exuvie est humide et souple et devient, au bout de quelques heures, fragile et cassante.

La fréquence de la mue dépend de l'espèce, de l'âge, de la taille, de la température de l'environnement et de la nutrition du serpent. En moyenne, la mue a lieu entre 3 et 8 fois par an, la première mue d'un serpent se produisant peu de jours après la naissance.

2.1.4. Les organes sensoriels

2.1.4.1. La vision

Les serpents possèdent une vision de très bonne qualité. Ils disposent d'un large champ visuel pouvant s'étendre de 120 à 140 degrés. Leur vision est binoculaire, leur permettant ainsi d'apprécier les distances et les reliefs [1]. Les paupières sont, quant à elles, inexistantes et l'œil est protégé par une écaille transparente fixe, la membrane nictitante. Cette dernière tombe lors de la mue avec le reste de l'épiderme [4].

2.1.4.2. L'odorat

L'odorat est particulièrement développé chez les serpents. En effet, ils possèdent des narines qui sont reliées aux centres olfactifs de leur cerveau et un organe voméro-nasal (ou organe de Jacobson) situé sous la fosse nasale (figure 9). L'organe de Jacobson est composé de deux poches tapissées de cellules sensorielles et est relié aux centres olfactifs du cerveau. Chacune de ces cellules sensorielles s'ouvre sur la cavité buccale et réagit au contact des substances présentes sur les extrémités de la langue bifide du serpent, les deux extrémités de la langue pouvant pénétrer chacune dans les cavités de l'organe de Jacobson à chaque fois que la langue est ramenée dans la gueule du serpent. L'activité de la langue permet ainsi une analyse immédiate des substances volatiles présentes dans le milieu. Ainsi, les serpents rentrent et sortent leur langue à des rythmes différents, la fréquence d'allers-retours augmentant à l'approche d'une proie ou d'un danger : la langue permet donc aux serpents de se repérer dans leur environnement et notamment de localiser les proies.

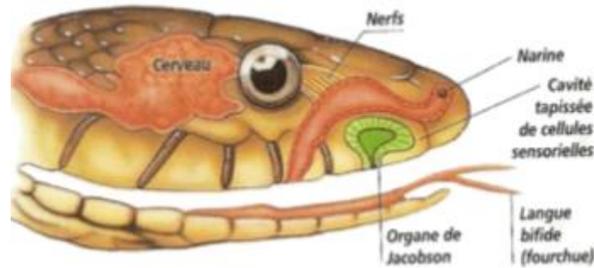


Figure 9 : Schéma de l'organe de Jacobson [43]

2.1.4.3. L'ouïe

Le serpent n'entend pas au sens propre du terme. Ce sont les vibrations détectées, lors du contact de sa tête avec le sol, qui lui permettent d'analyser son environnement. Les vibrations du sol sont perçues grâce à la mandibule et sont donc directement transmises dans l'oreille interne par le biais de la columelle, seul élément de l'oreille moyenne des serpents, remplaçant ainsi les 3 osselets qui assurent la transmission des vibrations du tympan à l'oreille interne chez les mammifères. La columelle est en contact avec l'os carré, ce dernier étant articulé sur la mâchoire inférieure (figure 10). Par ailleurs, le serpent ne possède pas d'oreille externe et la trompe d'Eustache et le tympan sont absents

Au niveau de l'oreille interne, les canaux semi-circulaires, représentés par l'utricule et le saccule, assurent la fonction d'équilibre du serpent (figure 10).

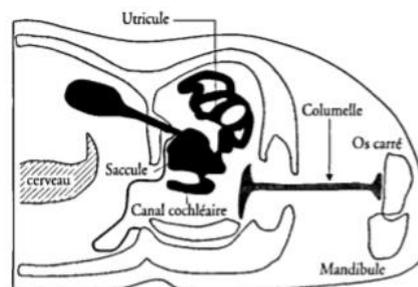


Figure 10 : Schéma de l'oreille interne des serpents [1]

2.1.4.4. Les fossettes thermosensibles

Certains serpents sont pourvus de fossettes thermosensibles (figure 11) ou « capteurs de chaleur » qui permettent de détecter les changements de température de l'environnement et de déceler, à plusieurs mètres, un être vivant et d'en suivre les déplacements. Ces fossettes, situées entre la narine et l'œil du serpent, de chaque côté de la tête, sont tapissées d'une couche de cellules qui renferment de nombreux thermorécepteurs reliés au cerveau. La détection thermique optimise la vision : une proie en mouvement et dégageant de la chaleur est perçue à la fois par l'œil et les fossettes thermosensibles.

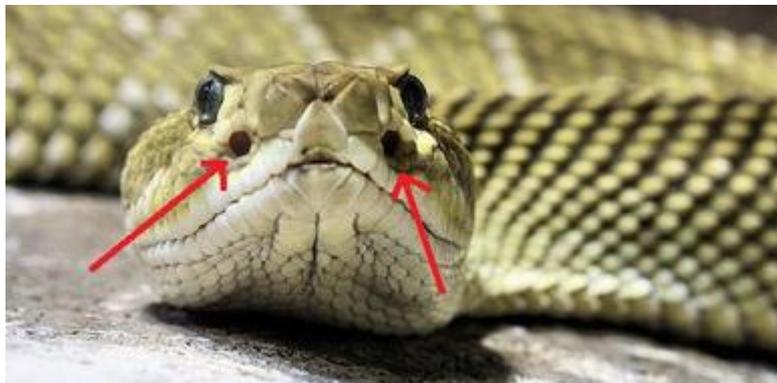


Figure 11 : Illustration des fossettes thermosensibles chez le serpent (photo par JC Findley)

2.1.5. La thermorégulation

Les serpents sont des animaux poïkilothermes (leur température corporelle varie en fonction des conditions extérieures). Pour la plupart des espèces, la température idéale est d'environ 30°C. Aux températures basses, les serpents deviennent léthargiques et leurs fonctions physiologiques cessent. A une température trop élevée, les serpents souffrent et finissent par mourir.

2.1.6. Rythme journalier et annuel

Selon leur environnement, les serpents possèdent un rythme journalier déterminé. Par exemple, ceux vivant dans le désert deviennent nocturnes afin d'éviter la forte chaleur du jour. Concernant le rythme annuel, il est, lui aussi, bien marqué : lors de la saison d'automne, les

serpents entrent en léthargie et passent l'hiver dans un terrier ou sous des débris végétaux (hibernation).

2.2. Anatomie interne

La disposition des organes internes s'adapte à la morphologie spécifique longiligne du serpent (figure 12).

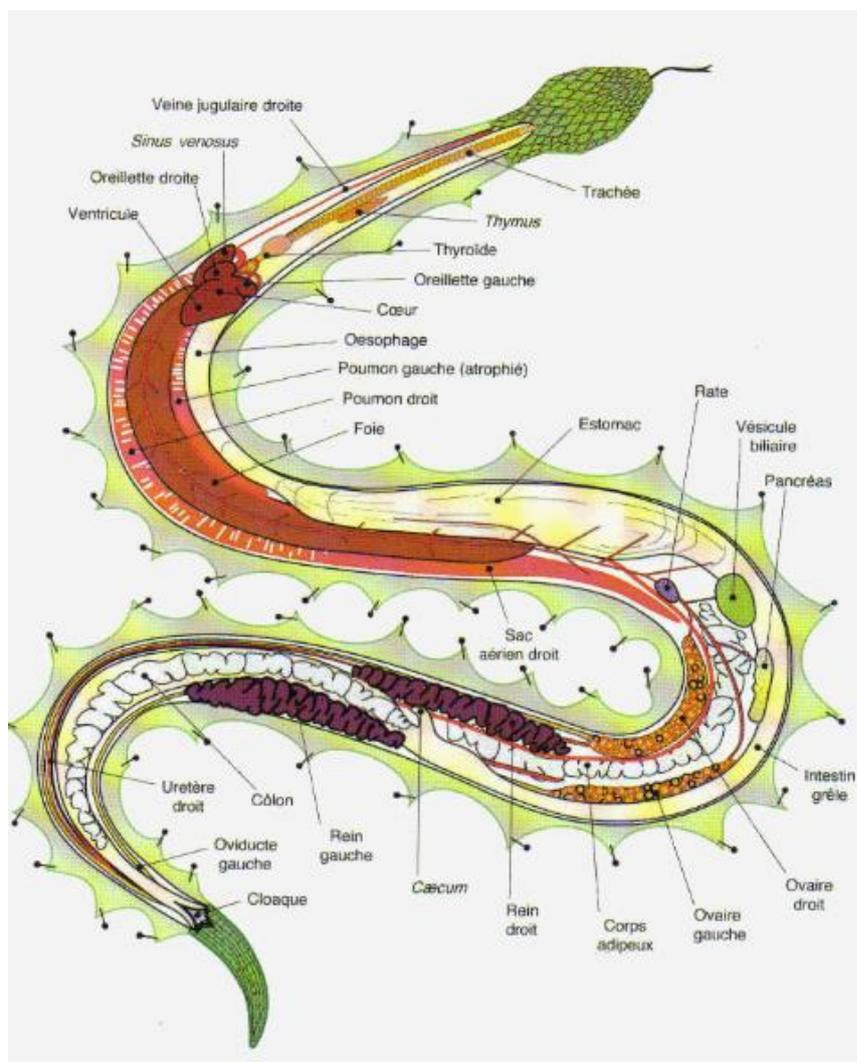


Figure 12 : Anatomie interne du serpent [43]

2.2.1. Ostéologie

2.2.1.1. Le squelette

Le squelette se compose de vertèbres, le nombre variant d'une espèce à une autre. La moelle épinière est ainsi bien protégée tout en autorisant une grande flexibilité et souplesse de la colonne vertébrale.

Les serpents contiennent des côtes sauf au niveau de la queue où les appendices osseux sont absents. Le sternum est inexistant. Les côtes sont libres et mobiles, permettant l'ingestion de proies volumineuses et la locomotion [4].

2.2.1.2. Les os du crâne

Les os du crâne des serpents sont nombreux et fins. Ils sont articulés entre eux mais non soudés, ceci permettant, en combinaison avec l'élasticité de la peau et la capacité à étirer démesurément la mâchoire, l'ingestion de proies plus volumineuses que le diamètre de leur tête [1]. En effet, ils sont incapables de découper leurs proies et les avalent en entier, sans les mâcher au préalable.

Les mâchoires sont rigides, permettant ainsi de résister aux forces exercées sur la base du crâne lors de l'ingestion de proies. Maxillaire et mandibule sont mobiles et peuvent s'écarter latéralement et d'avant en arrière, entraînant la proie pour l'avalier [4]. De ce fait, les deux moitiés de la mâchoire inférieure ne sont pas soudées mais jointes par un ligament élastique (figure 13), ceci leur permettant de s'éloigner l'une de l'autre et d'augmenter ainsi la capacité de la cavité buccale.

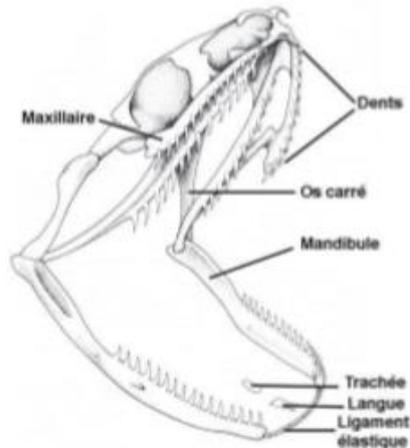


Figure 13 : Schéma illustrant le ligament élastique de la mâchoire inférieure des serpents, permettant une ouverture large de la cavité buccale et l'ingestion de proies volumineuses [1].

2.2.1.3. La denture

Au cours du temps, les dents des serpents se sont désolidarisées petit-à-petit de la mâchoire et sont devenues des appendices implantés dans les alvéoles osseuses.

Les dents des serpents servent à la préhension et contention des proies. Elles sont fines, aiguës et recourbées vers l'arrière, permettant ainsi de transpercer les téguments et d'empêcher la proie avalée de s'échapper. La dentition des serpents est de type « pleurodonte » (figure 14) : la face interne de la mâchoire est oblique, formant un bourrelet osseux sur lequel les dents sont implantées. Le nombre de dents varie d'une espèce à une autre.

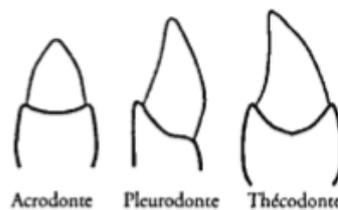


Figure 14 : Schéma représentant les différentes dentures des reptiles [1].

Certaines dents sont mobiles, notamment les crochets venimeux de certains serpents, ce qui sera détaillé un peu plus bas. Les serpents ont plusieurs dentitions successives, chaque dent n'étant fonctionnelle que quelques mois. Les dents sont remplacées tout le long de la vie du

serpent, et ce remplacement s'effectue grâce à la muqueuse gingivale. Les crochets venimeux connaissent une dentition identique, ce qui fait que lorsqu'un crochet est arraché, ce dernier est aussitôt remplacé (plusieurs crochets de remplacement sont prêts à se substituer au précédent en cas de besoin).

2.2.2. L'appareil cardio-vasculaire

Le cœur des serpents est allongé et asymétrique. Il se compose de trois cavités : deux oreillettes dissymétriques (la droite étant la plus grosse) et un seul ventricule. Une membrane incomplète divise le ventricule, évitant ainsi que le sang oxygéné issu des poumons ne se mélange avec le sang qui revient des tissus. Le plus souvent, le cœur est situé au tiers antérieur du corps.

La fréquence cardiaque varie selon la température de l'environnement, variant ainsi de 20 à 70 battements par minute.

2.2.3. L'appareil digestif

Les glandes buccales, situées au niveau de la langue, sont bien développées et sécrètent de nombreuses substances facilitant la digestion et la déglutition.

Chez les serpents dits venimeux, ces substances, au cours de l'évolution, se sont transformées afin de produire un venin puissant, apportant ainsi une contribution à la digestion tout en paralysant la proie, comme nous le verrons par la suite. La gorge et l'œsophage des serpents sont musclés et extensibles, facilitant ainsi la progression de la nourriture vers l'estomac, notamment les grosses proies. L'estomac est une portion élargie et musculeuse du conduit digestif et contient de nombreuses enzymes très actives. Concernant le pancréas et la vésicule biliaire, ils sont situés à l'autre extrémité de l'estomac et participent à la digestion. Le gros intestin est légèrement enroulé et s'ouvre sur le rectum, ce dernier menant au cloaque qui résulte de l'anastomose entre l'uretère et le gros intestin et qui constitue l'orifice anal.

2.2.4. L'appareil respiratoire

Pour la plupart des espèces, sauf les boas et pythons, le poumon gauche est atrophié, voire absent. Le poumon droit, quant à lui, est très allongé et mesure à peu près le quart du corps du serpent. Chez les serpents aquatiques, la partie inférieure du poumon droit est modifiée de façon à pouvoir régler l'équilibre hydrostatique du serpent.

De plus, beaucoup de serpents ont développé un organe supplémentaire : le poumon trachéen, représentant une « extension » du poumon droit. Il permet d'apporter une capacité respiratoire supplémentaire lors de l'ingestion de proies volumineuses.

2.2.5. L'appareil reproducteur

Les mâles possèdent des organes copulateurs pairs et symétriques, nommés les hémipénis, situés au repos dans la base de la queue. Les hémipénis sont constitués d'un corps caverneux permettant l'érection et, à leur surface, d'une ornementation complexe présentant épines et tubérosités, facilitant le maintien de l'organe lors de l'accouplement. Le phénomène d'ovulation est saisonnier et a lieu à la fin du printemps. L'ovulation est précédée d'une longue période de préparation et de constitution des réserves énergétiques et nutritives indispensables au développement embryonnaire : la vitellogenèse.

La plupart des espèces sont ovipares. Mais certaines vipères sont ovovivipares, donnant naissance à des petits dont le développement s'est entièrement déroulé dans des œufs dans les oviductes de la femelle [4].

2.2.6. Le système excréteur

Les serpents sont dépourvus de vessie et les déchets filtrés par le rein sont excrétés sous forme d'acide urique, un composé blanc et cristallin, contenant très peu d'eau, ce qui permet au serpent de ne pas se déshydrater. L'excrétion de cet acide urique se fait par le cloaque.

3. La locomotion

Les serpents se déplacent par reptation, c'est-à-dire que leur corps progresse sans l'aide de membres, l'ensemble des muscles étant mobilisé. Plus précisément, il existe quatre types de reptation, qui dépendent de la taille du serpent et de la nature du sol sur lequel il évolue.

Le déplacement le plus fréquent est la reptation par ondulation latérale, appelée « serpentine » (figure 15) : le serpent pousse sur l'arrière de chaque irrégularité du sol et avance de manière souple. Les ondulations sont amples, rapides et laissent une trace unique et continue du passage du serpent. La vitesse peut atteindre environ 10 km/h.



Figure 15 : Illustration de la reptation serpentine [75]

Les serpents courts et massifs progressent en ligne droite et de manière plus lente. Chaque paire de côtes se soulève tour à tour, ceci aidant les écailles ventrales à accrocher le substrat et à faire avancer le serpent. Il s'agit de « la locomotion du mille-pattes » (figure 16).



Figure 16 : Illustration de la « locomotion du mille-pattes » [75]

La « locomotion en accordéon » (figure 17) concerne plutôt les serpents de taille moyenne. Les serpents prennent appui sur la partie postérieure du corps, soulèvent la tête et la propulsent en avant. A son tour, la tête sert de point d'appui afin de ramener le reste du corps et de le faire avancer.



Figure 17 : Illustration de la « locomotion en accordéon » [75]

Enfin, les serpents du désert progressent par « déroulement latéral » (figure 18) : ils roulent leur corps sur le côté en un mouvement de boucle pour se déplacer sur le sable mou.



Figure 18 : Illustration de la reptation par « déroulement latéral » [75]

B. Les vipères en France

1. Généralités

Sur le territoire français, les seuls serpents retrouvés sont des vipères et des couleuvres. Les espèces de vipères présentes en France sont : *Vipera aspis*, *V. berus*, *V. ursinii*, *V. seoanei*, et les espèces de couleuvres présentes sont : la coronelle lisse, la coronelle Girondine, la couleuvre vipérine, la couleuvre à collier, la couleuvre d'Esculape, la couleuvre verte et jaune, la couleuvre de Montpellier et la couleuvre à échelons. Souvent confondues, les vipères et les couleuvres se différencient sur plusieurs points, comme résumé dans le tableau 1. En effet, les vipères possèdent des pupilles verticales et fusiformes alors que celles de la couleuvre sont rondes. Les écailles de la tête sont plus grandes pour les couleuvres que pour les vipères. Concernant la tête, celle de la vipère est de forme triangulaire tandis que celle de la couleuvre a un aspect plus ovale. Les couleuvres sont d'aspect plutôt mince avec une queue effilée et longue tandis que la vipère est plus massive avec une queue courte et plus épaisse. Enfin, les couleuvres peuvent mesurer jusqu'à 2 mètres 40 alors que les vipères n'excèdent pas 80 cm.

En France, seules les vipères et la couleuvre de Montpellier possèdent un appareil venimeux. Cependant, comme nous le verrons par la suite, en raison de la disposition des crochets venimeux, seules les vipères sont causes d'envenimation en France. C'est pourquoi je ne détaillerai que les vipères françaises dans cette thèse d'exercice.

	couleuvre	vipère
Pupille		
Écaille de la tête		
Queue		

Tableau 1 : Différences principales entre couleuvres et vipères [44, 45, 46]

2. *V. aspis*

2.1. Description

V. aspis, ou vipère aspic, est aussi appelée vipère commune. Elle est localisée sur l'ensemble du territoire français sauf au nord (figure 19). Son museau est retroussé à l'extrémité. Deux rangées d'écailles sont présentes entre l'œil et la gueule de la vipère. Le corps

est plus clair que la tête et un « V » renversé au niveau de la nuque est retrouvé. Cette vipère possède, sur la peau, des bandes noires transversales en zigzag. Le ventre est blanchâtre ou noirâtre et peut être tacheté. Elle peut atteindre 70 à 95 cm de longueur [6, 7] (figure 20).



*Figure 19 : Répartition géographique
de V. aspis [47]*



Figure 20 : V. aspis [48]

2.2. Comportement

La période d'activité de cette vipère s'étend d'avril à octobre. C'est une vipère sédentaire qui trouve refuge au niveau des pentes sèches et ensoleillées, des blocs rocheux, des broussailles et des murs de pierres sèches. La vipère aspic se nourrit, jeune, de lézards et grenouilles puis, devenue adulte, surtout de petits mammifères et oisillons.

3. V. berus

3.1. Description

V. berus est aussi nommée vipère péliade ou vipère du Nord. Elle est présente au nord, au centre et dans les Alpes (figure 21). Elle ressemble à la vipère aspic mais a un museau non retroussé. La coloration de cette vipère change selon le sexe : le mâle est plutôt gris clair ou gris brun comme le montre la figure 22, tandis que la femelle est plutôt de couleur brune jaune ou brune rouge, avec des bandes transversales en zigzag sur le dos. La taille varie entre 55 à 70 cm, la femelle étant souvent plus grande que le mâle [6, 7] (figure 22).



Figure 21 : Répartition géographique
de *V. berus* [49]



Figure 22 : *V. berus* [50]

3.2. Comportement

La période d'activité de *V. berus* s'étend de mars à novembre en général. Elle se réfugie dans les buissons, sous les racines d'arbres, dans les tas de pierres et dans les galeries des rongeurs. Elle peut se retrouver à proximité de l'eau et même dans l'eau et se nourrit essentiellement de souris, oisillons et grenouilles rouges.

Les espèces *V. berus* et *V. aspis*, sont les causes d'envenimations les plus fréquentes et les plus graves en France.

4. *V. ursinii*

4.1. Description

V. ursinii est communément appelée vipère d'Orsini. Elle est localisée dans le sud des Hautes-Alpes, le Vaucluse et les Alpes Maritimes (figure 23). Elle ressemble à la vipère péliade. Elle est plus petite que les trois autres vipères retrouvées en France. En effet, sa taille n'excède pas 45 cm, et elle mesure en moyenne 30 cm. Sa face dorsale est gris clair, brun pâle avec souvent un zigzag brun foncé ou noirâtre. Sa gorge est blanche et sa face ventrale est grise tachée de blanc et noir [6, 7] (figure 24).



Figure 23 : Répartition géographique
de *V. ursinii* [51]



Figure 24 : *V. ursinii* [52]

4.2. Comportement

Elle se localise dans les milieux montagnards fortement ensoleillés, généralement entre 900 et 2200 mètres d'altitude. L'activité de la vipère d'Orsini s'étend de mars à octobre suivant l'altitude Elle évolue sur les pentes herbeuses et pierreuses. Elle se nourrit de lézards, insectes et petits mammifères. Il est à noter pour cette espèce la petitesse de sa gueule ainsi que la très faible toxicité de son venin.

5. *V. seoanei*

5.1. Description

V. seoanei est nommée aussi vipère de Séoane ou vipère des Pyrénées. Elle est localisée au niveau des Pyrénées (figure 25). Elle ressemble aussi à la vipère péliade mais elle est plus petite, allant de 45 à 60 cm [6, 7] (figure 26).



Figure 25 : Répartition géographique
de *V. seoanei* [53]



Figure 26 : *V. seoanei* [54]

5.2. Comportement

Sa période d'activité s'étend de mars à novembre. Elle fréquente les versants pierreux avec une végétation dense : jardins en friche, landes à fougères, genêts et bruyères. Elle se trouve rarement en terrain découvert et s'éloigne peu du couvert végétal. Elle se nourrit principalement de crapauds, grenouilles, salamandres et de petits rongeurs. En cas de déficit thermique, elle peut aplatir son corps dorso-ventralement pour augmenter sa surface exposée au soleil.

II. APPAREIL VENIMEUX ET VENIN DES SERPENTS

A. Description de l'appareil venimeux

Certains serpents sont venimeux, c'est-à-dire qu'ils sécrètent du venin qui, par définition, est une substance toxique inoculée par piqûre ou morsure. Ces serpents venimeux possèdent ainsi un appareil venimeux composé de deux parties distinctes : une glande spécialisée qui synthétise le venin et le crochet, dispositif vulnérant, permettant de faire pénétrer la substance toxique dans l'organisme de la proie ou de l'agresseur. La glande spécialisée et le

crochet sont reliés entre eux par un canal excréteur. Ce canal, presque ou totalement clos sur toute la longueur du crochet, permet au contenu de la glande à venin d'être injecté sous pression lors de la morsure.

1. Les crochets venimeux

Les serpents sont classés en fonction de la présence ou non et de la localisation des crochets venimeux.

1.1. Les aglyphes (Colubridés)

Les serpents aglyphes, tels que les boas, pythons et la majorité des couleuvres, ne possèdent pas de crochets venimeux : leurs dents sont toutes pleines et dépourvues de sillon inoculateur de venin (figure 27).

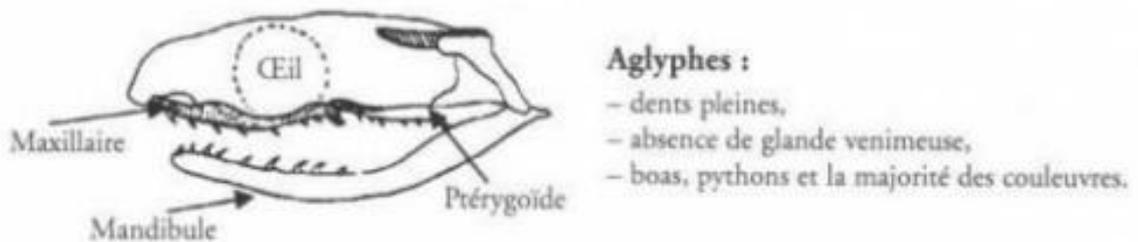


Figure 27 : Mâchoire des serpents aglyphes [1]

1.2. Les opistoglyphes (Colubridés, Lamprophiidés et Homamopsidés)

Les serpents opistoglyphes, comme par exemple la couleuvre de Montpellier, présentent des crochets venimeux en position postérieure, situés sous l'œil (figure 28). Les crochets sont élargis et creusés d'un sillon médian.

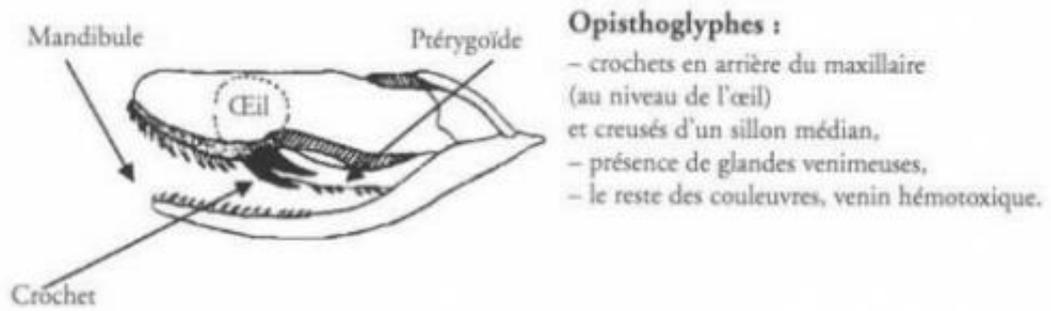


Figure 28 : Mâchoire des serpents opistoglyphes [1]

Du fait de l'orientation en arrière des crochets, il n'y a pas d'envenimation humaine par ce type de serpents.

1.3. Les protéroglyphes (Elapidés)

Les crochets venimeux des serpents protéroglyphes sont situés à l'avant du maxillaire, de petite taille et fixes (figure 29). Les cobras et mambas sont retrouvés dans ce groupe.

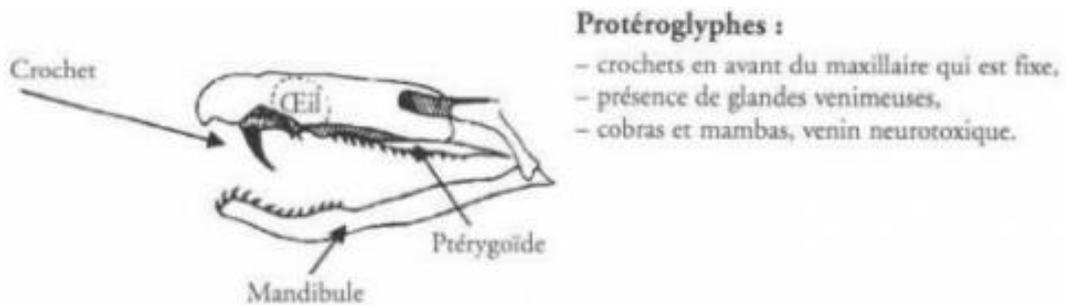


Figure 29 : Mâchoire des serpents protéroglyphes [1]

1.4. Les solénoglyphes (Vipéridés et Atractaspidés)

Le maxillaire est situé à l'avant de la mâchoire et porte deux crochets mobiles chez les solénoglyphes, groupe qui comprend les vipères et crotales (figure 30). Les crochets sont creusés par un canal central clos sur toute sa longueur. Les crochets sont repliés contre le palais quand la gueule est fermée, et ils se déplient lorsque le serpent ouvre la gueule pour mordre. Les crochets sont très longs (jusqu'à 5 cm), favorisant ainsi la pénétration du venin en profondeur [1].

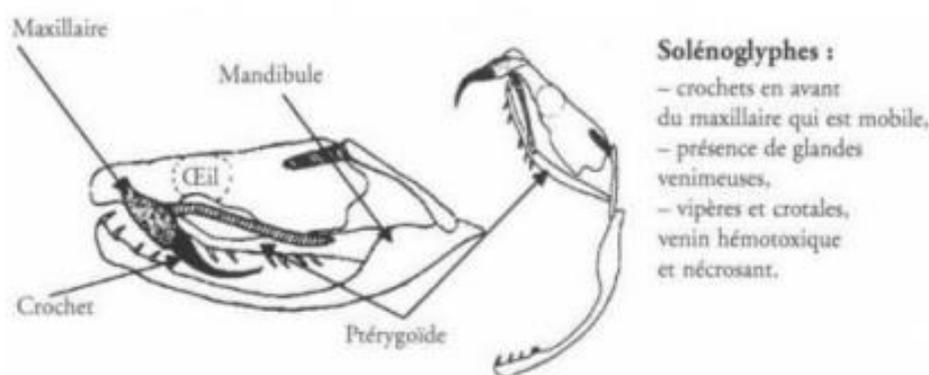


Figure 30 : Mâchoire des serpents solénoglyphes [1]

2. Les glandes venimeuses

2.1. La glande de Duvernoy

Elle est présente chez les Colubridés (opistoglyphes) et chez d'autres groupes que les serpents, notamment chez certains lézards. Cette glande n'est pas considérée comme une glande venimeuse « typique ». En effet, elle sécrète un liquide entre salive (sécrétions muqueuses) et venin (sécrétions séreuses). Ce liquide permet de lubrifier les proies, ainsi que de faciliter leur digestion.

Les cellules séreuses, qui sécrètent les substances toxiques, sont disposées autour d'une lumière centrale réduite, restreignant ainsi la capacité de stockage des sécrétions. Les sécrétions toxiques sont stockées dans les granules de sécrétion à l'intérieur des cellules séreuses et sont déversées dans un réseau de canaux excréteurs qui se rejoignent dans un canal efférent, canal qui s'ouvre à la base des crochets. Le système d'injection de ces sécrétions toxiques est peu

efficace. En effet, aucun muscle n'est directement associé à la glande, l'inoculation se faisant par gravité ou capillarité, favorisée par la mastication de la proie [1].

2.2. La glande à venin dite « vraie »

Chez les serpents venimeux, le venin est produit par une glande spécialisée homologue de la parotide, située le long de la mâchoire supérieure en arrière de l'œil.

Chez les Elapidés (protéroglyphes) et Vipéridés (solénoglyphes), la glande à venin dite « vraie » est composée de deux parties : la glande principale (séreuse) synthétisant et stockant le venin et la glande secondaire (muqueuse), située au bout du canal excréteur, à la base du crochet venimeux, activant le venin au moment de l'inoculation grâce à ses enzymes (figure 31). Tout d'abord, la toxicité du venin est neutralisée lors de son stockage dans la glande dite vraie, protégeant ainsi l'épithélium glandulaire. Ceci est notamment assuré par la régulation du pH (acide), la chélation de métaux cofacteurs des enzymes du venin, et des inhibiteurs endogènes [8,9,10]. Chez les Vipéridés, la glande principale contient une large lumière centrale. Elle est divisée en plusieurs lobes, chaque lobe permettant le stockage d'une grande quantité de venin. Lorsque l'accumulation de venin devient trop importante, la synthèse ralentit pour atteindre une phase de plateau et s'arrête [1]. La glande joue donc un rôle de réservoir. C'est l'ensemble des cellules sécrétrices de la glande à venin qui produit l'ensemble des constituants du venin.

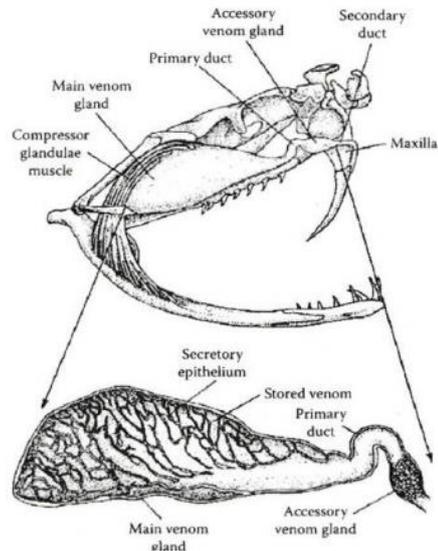


Figure 31 : Glande à venin des Vipéridés [1] : sur ce schéma sont représentées la glande à venin principale (*main venom gland*), la glande à venin accessoire (*accessory venom gland*), et les différents éléments les reliant dont le conduit primaire (*primary duct*) et le secondaire (*secondary duct*)

De manière générale, le venin, dans la lumière de la glande principale, est prêt à être utilisé en fin d'hibernation et peut être stocké sur une longue période (en cas de jeûne) [9]. Après avoir été utilisé, une quinzaine de jours suffit pour régénérer le venin, ce qui explique que le serpent se nourrit en général toutes les deux semaines. L'expulsion du venin se fait sous pression, grâce à la contraction de muscles propres à la glande principale.

B. Le venin

1. Rôle du venin

Dans un premier temps, le venin sert à l'immobilisation de la proie (par mort ou paralysie), puis, dans un second temps, à la digestion des tissus de la proie (par destruction de ceux-ci). Il sert aussi à se défendre, notamment des humains, les serpents n'attaquant l'Homme que lorsqu'ils se sentent menacés ou pris au piège.

2. Composition du venin

2.1. Composition générale du venin

Le venin « frais » se présente sous la forme d'un liquide incolore ou jaunâtre, plus ou moins visqueux. Il est composé d'environ 90% d'eau. Les 10% restants sont des hydrates de carbone, sels, lipides, acides aminés, amines biogènes (histamine, sérotonine, acétylcholine), nucléosides et nucléotides, minéraux (zinc, calcium, aluminium ...). On distingue :

- Les enzymes, surtout des protéines, dont la toxicité aiguë est faible, en général
- Les toxines, des peptides en général, responsables de l'essentiel de la toxicité des venins.

Ces différents composés du venin de serpent peuvent interagir de manière synergique, antagoniste ou ne pas interagir entre eux [6].

2.2. Les enzymes

Les enzymes interagissent avec une large variété de protéines-cibles chez les proies : récepteurs, canaux ioniques, lipides membranaires, pouvant affecter ainsi, selon les espèces, le système nerveux central ou périphérique, la coagulation ou encore le système cardiovasculaire et neuromusculaire.

2.2.1. Les phospholipases

Les phospholipases (PLA) sont présentes dans la plupart des venins de serpents. Ces enzymes lipolytiques hydrolysent les phospholipides libres ou membranaires en acides gras et lysophospholipides, en présence de calcium [1,2] (figure 32). Les lysophospholipides issus de la réaction sont tensioactifs.

Il existe différents types de phospholipases en fonction du site d'hydrolyse de la molécule (PLA1, A2, C ou D), les PLA2 hydrolysant l'acide gras en position C2 du glycérol. Les PLA2 sont largement majoritaires au sein des venins de serpents.

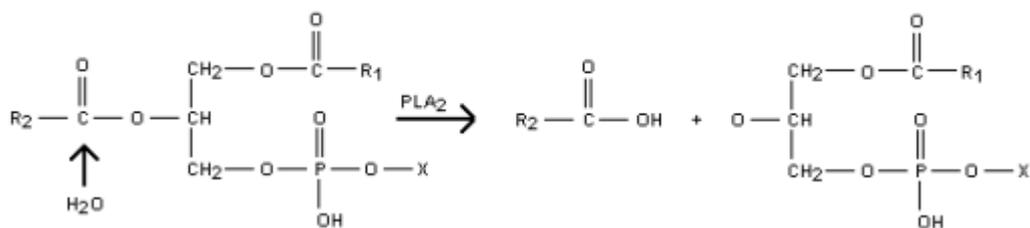


Figure 32 : Schéma de la réaction phospholipasique. L'action de la PLA2 sur le phospholipide libère un acide gras et un lysophospholipide.

Les PLA2 jouent un rôle essentiel dans la pathogénèse de la lésion tissulaire locale caractéristique des envenimations vipérines. Plus précisément, en fonction du type de phospholipide hydrolysé, les PLA2 des venins de serpents peuvent intervenir sur plusieurs systèmes physiologiques comme la transmission neuro-musculaire ou la réaction inflammatoire et douloureuse, et exercer une multitude d'effets pharmacologiques, à l'origine d'événements dégénératifs (œdème, infiltrat inflammatoire avec augmentation d'IL-6 et nécrose du muscle squelettique). Ainsi, certaines PLA2 peuvent montrer une toxicité neuronale (à l'origine de convulsions), d'autres sont cardiotoxiques (hypotension), d'autres sont hématotoxiques et d'autres, enfin, sont cytotoxiques [37, 38, 39, 40].

2.2.2. Les acétylcholinestérases

Les acétylcholinestérases (AChE) sont des enzymes qui assurent le clivage de l'acétylcholine (ACh), principal médiateur chimique de l'influx nerveux. En physiologie, cette réaction est nécessaire pour permettre aux récepteurs cholinergiques post-synaptiques de revenir à leur état de repos après activation [1].

Les AChE jouent un rôle clé dans la transmission cholinergique normale et la contraction musculaire. Elles interviennent dans les terminaisons parasympathiques, les jonctions neuromusculaires et les synapses cholinergiques du système nerveux central. Les AChE contribuent à l'action neurotoxique complexe des venins d'Elapidés (à l'exception des Mambas).

2.2.3. Les phosphoestérases

Ce sont des enzymes hydrolytiques retrouvées dans le venin de nombreux serpents, notamment les vipères [11]. Il existe plusieurs types de phosphoestérases :

- Les nucléotidases coupent le groupement phosphate des nucléotides.
- Les phosphomonoestérases hydrolysent tous les mononucléotides (constituant résultant de la combinaison d'un nucléoside et d'un acide phosphorique : AMP, CMP, TMP et GMP selon la base associée)
- Les nucléases coupent les liaisons phosphodiester entre deux nucléotides sur un brin d'acide nucléique. On distingue les ribonucléases, clivant les acides ribonucléiques (ARN), et les désoxyribonucléases agissant au niveau de l'acide désoxyribonucléique (ADN).

2.2.4. La L-amino-acide-oxydase

La L-amino-acide-oxydase (LAAOs) appartient à la famille des flavoenzymes et est responsable de la couleur jaune du venin (groupement flavine-adénine-dinucléotide). Elle est présente et largement distribuée au sein du venin de Vipéridés et Elapidés. Elle catalyse la désamination oxydative stéréospécifique d'un L-aminoacide en un acide α -cétonique correspondant (remplacement de la fonction amine par une fonction carbonyle). Cette réaction est caractérisée par la production d'ammoniac et de peroxyde d'hydrogène, composé très réactif chimiquement responsable de nombreux effets biologiques et pharmacologiques.

2.2.5. Les hyaluronidases

Elles sont fréquemment présentes dans la plupart des venins de serpents [11]. Les hyaluronidases potentialisent la toxicité du venin : elles hydrolysent l'acide hyaluronique ou le sulfate de chondroïtine, qui sont les principaux mucopolysaccharides de la matrice extracellulaire responsables de la cohésion du tissu conjonctif. Elles détruisent ainsi la barrière dermique et induisent la pénétration du venin dans la peau [12].

2.2.6. Les protéases

Le venin de Vipéridés est riche en protéases. Deux classes de protéases interviennent : les sérine-protéases de type trypsine (SVSP : *Snake Venom Serine Protease*) et les métallo-protéases (SVMP : *Snake Venom MetalloProteinase*).

2.2.6.1. Les SVSP

Les SVSP sont retrouvées en particulier dans le venin des Vipéridés. Les SVSP clivent les liaisons peptidiques après une arginine ou une lysine. Certaines SVSP agissent en ciblant différents éléments de la cascade de la coagulation (action pro- ou anti-coagulante), quand d'autres ont une activité kininogénase de type kallikréine, c'est-à-dire qu'elles clivent le kininogène, libérant la bradykinine qui est un agent hypotenseur [7]. Elles stimulent aussi les plaquettes de manière à provoquer simultanément leur agrégation et leur dégranulation.

2.2.6.2. Les SVMP

Les SVMP sont abondantes chez les Vipéridés [2]. Elles y jouent un rôle important car elles représentent jusqu'à 30% de la toxicité du venin [44]. Ce sont des endopeptidases, dont le fonctionnement dépend de la présence d'un ion métallique dans le site catalytique (le zinc le plus souvent). Il en existe quatre groupes. Le groupe 1 est constitué de protéines inactives sur la coagulation sanguine, considérées comme propeptides précurseurs des autres métallo-protéases. Le groupe 2, constitué de métallo-protéases pures, a des propriétés hémorragiques. Les SVMP de ce groupe sont uniquement constituées du domaine métalloprotéase. Le groupe 3 possède, en plus du domaine métalloprotéase, un domaine semblable à celui des désintégrines (les désintégrines sont une famille de petites protéines provenant du venin de vipère fonctionnant comme de puissants inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire et de l'adhésion cellulaire dépendante de l'intégrine). De ce fait, ce groupe a des propriétés hémorragiques, inhibe l'agrégation plaquettaire, et est protéolytique. Le groupe 4, enfin, contient des métallo-protéases qui possèdent, en plus des deux domaines protéiques cités ci-dessus, un domaine riche en cystéines assurant une grande stabilité à la molécule. Ce groupe englobe des SVMP très toxiques ayant en général une activité hémorragique.

2.3. Les toxines

Elles ont généralement un poids moléculaire inférieur à celui des enzymes et se fixent sur un récepteur spécifique, qui est le plus souvent membranaire. Le tropisme de ces toxines est divers : neurologique, cardio-vasculaire, musculaire ... selon la localisation des récepteurs. Leur effet est dose-dépendant, c'est-à-dire que la toxicité est proportionnelle à la quantité de toxine et de récepteur associé. En revanche, la toxicité est peu dépendante du temps d'action, l'effet du venin étant extrêmement rapide.

Le mode d'action des différentes toxines citées est résumé dans la figure 34 ci-dessous.

2.3.1. Les neurotoxines pré-synaptiques bloquantes

Toutes ont en commun une fonction PLA2 indispensable à leur activité toxique. Elles bloquent la libération d'ACh (figure 33). On peut donc affirmer qu'elles agissent spécifiquement en pré-synaptique sur le système nerveux périphérique, provoquant un blocage persistant de la transmission neuromusculaire à l'origine d'une paralysie des muscles, aboutissant à l'arrêt cardiaque lorsqu'elles atteignent le diaphragme (figure 33).

2.3.1.1. Les neurotoxines β monocaténares

Elles sont constituées que par une seule sous unité phospholipasique. Certaines neurotoxines β monocaténares extraites de venin d'Elapidés australiens ont une séquence similaire à celle des PLA2 pancréatiques de mammifères. Les autres neurotoxines β monocaténares, présentes chez les Vipéridés, sont constituées d'une chaîne polypeptidique de même taille, mais la séquence en acides aminés diffère de celle de la phospholipase pancréatique.

2.3.1.2. Les neurotoxines β multicaténares

Elles sont constituées de 2 à 4 ou 5 sous-unités, l'une de ces sous-unités portant la fonction phospholipasique. Parmi ces toxines, la β -bungarotoxine, extraite du venin de *Bungarus multicinctus*, peut être citée. Elle se lie aux canaux potassium au niveau de la membrane présynaptique.

2.3.2. Les neurotoxines facilitatrices pré-synaptiques ou toxines dépolarisantes

2.3.2.1. Les dendrotoxines

Elles sont aussi nommées « toxines présynaptiques facilitatrices ». Elles ont été découvertes dans le venin de *Dendroaspis* (mamba, Elapidé africain). Elles favorisent la libération de l'ACh par les boutons pré-synaptiques (figure 33), provoquant une forte dépolarisation de la membrane postsynaptique. Elles prolongent la durée du potentiel d'action jusqu'à la jonction neuromusculaire, pouvant entraîner ainsi une hyperexcitabilité musculaire et des convulsions. L'hyperexcitabilité des muscles respiratoires peut provoquer une contraction tétanique conduisant à la paralysie de ces derniers puis à la mort [1].

2.3.2.2. Les fasciculines

Celles-ci ont été également isolées à partir du venin de *Dendroaspis*. Elles se lient à l'AChE et inhibent cette dernière de manière non-compétitive (figure 33), entraînant une augmentation de la concentration en ACh dans la fente synaptique au niveau des jonctions neuromusculaires à l'origine de contractions musculaires fortes, brèves et répétées. La dépolarisation permanente de la membrane post-synaptique se traduit par des fasciculations musculaires pouvant se prolonger des heures [1]. A plus forte dose survient une paralysie des muscles respiratoires [1].

2.3.3. Les neurotoxines post-synaptiques

2.3.3.1. Toxines curarisantes

Elles ciblent le récepteur nicotinique à l'acétylcholine, situé sur la membrane post-synaptique des cellules musculaires ou nerveuses. Elles sont classées en 3 groupes : les α -neurotoxines, les κ -neurotoxines et les α/κ -neurotoxines. Elles sont des antagonistes compétitifs de l'ACh. De ce fait, elles bloquent de manière rapide et irréversible l'activité du récepteur nicotinique (figure 33) et ainsi, la transmission de l'influx nerveux, à l'origine d'une paralysie flasque des muscles efférents [1]. Les toxines curarisantes sont en partie responsables des effets neurotoxiques observés après une envenimation à la suite d'une morsure d'Elapidé.

2.3.3.2. Toxines muscariniques

Elles présentent une structure voisine des toxines curarisantes. Elles ont une affinité marquée pour les récepteurs muscariniques à l'ACh (figure 33), récepteurs transmembranaires couplés à une protéine G, notamment ceux de type m1 présents dans le système nerveux central, inhibant ces récepteurs (toxines antagonistes de l'ACh) [1] [56].

2.3.3.3. Toxines adrénérgiques

Les toxines adrénérgiques (agonistes de la noradrénaline) se lient aux récepteurs adrénérgiques localisés au niveau du système nerveux central (figure 33). Ces récepteurs adrénérgiques sont impliqués dans les processus cognitifs et d'apprentissage mais leur effet reste mal connu. La vipoxine isolée du venin de *Daboia russelii* (Vipéridés) est l'une des rares toxines adrénérgiques connues.

2.3.4. Les cytotoxines

Ce sont des peptides contenus en grande quantité dans les venins d'Elapidés. Elles ciblent différents types cellulaires comme les érythrocytes, myocytes, lymphocytes... en se liant aux membranes cellulaires, induisant leur lyse. Elles peuvent également provoquer la libération de calcium dans le milieu extracellulaire et ainsi déclencher la contraction des muscles striés, lisses et cardiaques.

2.3.5. Les myotoxines

Elles sont essentiellement rencontrées dans les venins de Crotalinés [58]. Ces myotoxines inhibent les canaux potassium ou calcium au niveau des cellules musculaires. Par exemple, elles se fixent sur les canaux ioniques des cellules musculaires squelettiques, provoquant ainsi leur nécrose.

2.3.6. Les sarafotoxines

Isolées du venin d'*Atractaspis*, les sarafotoxines sont des peptides proches structurellement et fonctionnellement des endothélines, neuropeptides sécrétés par l'endothélium vasculaire, ayant un effet vasoconstricteur puissant sur les cellules musculaires lisses des mammifères.

2.3.7. Les désintégrines

Elles sont retrouvées dans le venin des Vipéridés. Elles inhibent les récepteurs de type intégrine, qui sont des hétérodimères permettant le transfert de messages extracellulaires vers le cytoplasme des cellules. Elles bloquent ainsi la transmission de signaux de croissance, migration et différenciation venant de l'extérieur [1]. Elles exercent leur action en fonction de l'intégrine ciblée. Par exemple, une désintégrine du venin de Vipéridé peut cibler une intégrine à la surface d'un leucocyte et perturber l'action de celui-ci ; une autre peut cibler les polynucléaires neutrophiles etc.

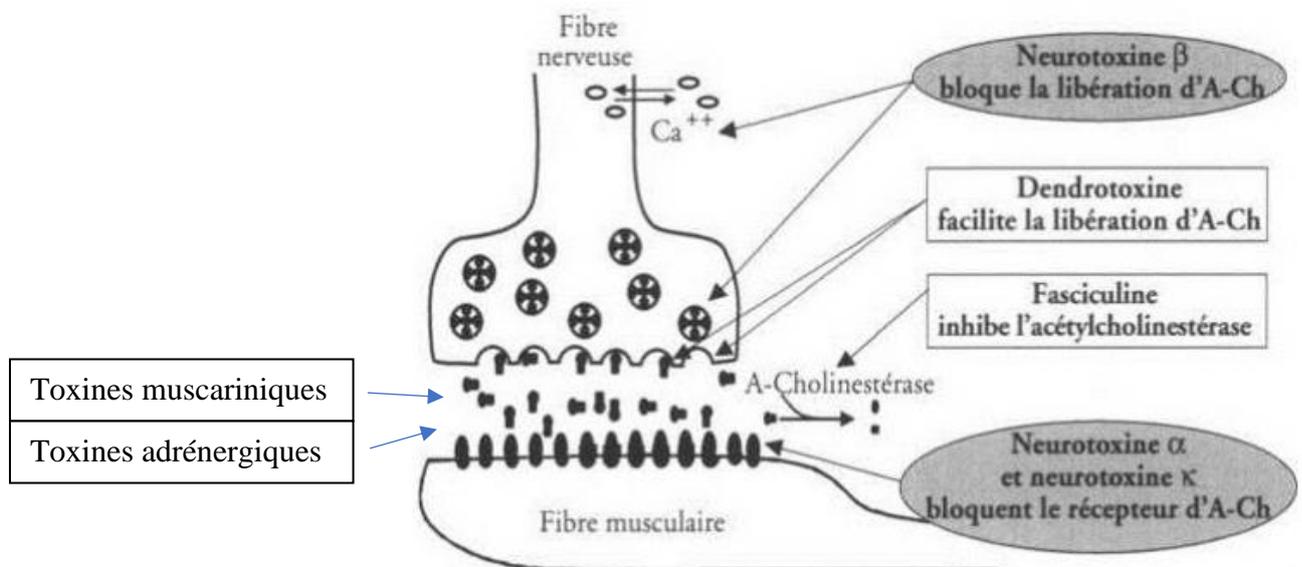


Figure 33 : Mode d'action des neurotoxines des serpents [1].

3. Variabilité des venins

La composition du venin des serpents est complexe et varie en fonction de différents facteurs comme l'âge, le sexe, le régime alimentaire, les périodes d'hibernation/reproduction, l'emplacement géographique etc... du serpent.

3.1. Variabilité phylogénétique

Il existe une grande variabilité de venin entre les différentes familles d'ophidiens. Par exemple, les venins des Vipéridés sont riches en enzymes et induisent des effets hémolytiques et nécrosants. Les venins d'Elapidés, quant à eux, sont neurotoxiques, car ils sont composés de toxines qui ont un fort tropisme neuro-musculaire. Les venins d'Atractaspididés sont cardiotoxiques et affectent le système cardiovasculaire.

De plus, dans une même famille, la composition du venin peut différer d'un genre à un autre et même d'une espèce à une autre.

3.2. Variations ontogéniques et environnementales

Il a également été mis en évidence une variabilité biochimique significative du venin de serpent, au sein d'un même individu, selon son âge [1]. En effet, une différence s'observe entre le venin synthétisé à la naissance et celui synthétisé à l'âge adulte pour un même serpent [1]. Plus précisément, l'activité enzymatique semble se développer au cours de la croissance, puis diminue par la suite [1]. De plus, certaines conditions environnementales peuvent influencer sur la composition du venin. En effet, il a été récemment démontré que la variation biochimique des venins de populations distinctes de *Calloselasma rhodostoma* était fortement corrélée au régime alimentaire des populations étudiées [1].

3.3. Variabilité de la quantité de venin inoculé

10 à 50% de la capacité glandulaire d'un serpent peuvent être injectés lors d'une morsure. La quantité de venin dépend de l'espèce de serpent, de la taille du serpent (plus le serpent est gros, plus la quantité de venin inoculé est importante) et de sa proie ou de son agresseur, de l'appétit du serpent, de la situation (la quantité de venin injecté lors d'une situation de défense est deux à trois supérieure à la quantité injectée celle d'une situation d'attaque), ainsi que du nombre de morsures successives (plus il y a de morsures, plus la quantité de venin délivrée diminue).

III. ENVENIMATION PAR LES VIPERIDES, PRISE EN CHARGE ET TRAITEMENT

A. Envenimation par les vipéridés

Une envenimation est une piqûre ou morsure avec injection de venin et l'apparition de symptômes qui en découlent.

Les morsures vipérines en France surviennent d'avril à octobre, en corrélation avec la période d'hibernation des vipères (de novembre à mars), avec un pic de fréquence des incidences pour les mois de juillet et août.

1. Clinique

1.1. Aspects généraux

Il existe une grande disparité entre les différents tableaux cliniques d'envenimation par une vipère, en fonction de l'espèce de vipère, du site de morsure, de la composition du venin, de la réponse de l'hôte ... Cependant, il est possible de généraliser en disant que l'envenimation se caractérise par l'apparition d'un syndrome vipérin. Celui-ci se caractérise par un syndrome local marqué se définissant par une inflammation, éventuellement associé à des signes généraux (diarrhée, douleur abdominale, manifestations cardio-vasculaires) [77] ainsi qu'à des troubles hématologiques, qui restent la plupart de temps, d'ordre biologique avec la perturbation du bilan sanguin (thrombopénie, hyperleucocytose, chute du taux de prothrombine ou de la fibrine ...) [78].

Les signes généraux apparaissent assez rapidement, de 5 à 30 minutes après envenimation, en général. La symptomatologie varie en intensité en fonction de la quantité de venin injecté. Mais des troubles digestifs tels que nausées, vomissements répétés, douleurs abdominales ou encore diarrhées profuses apparaissent souvent 30 minutes environ après l'envenimation. Cela peut aboutir à une déshydratation générale avec désordres électrolytiques (notamment hypokaliémie) pouvant mettre en danger le pronostic vital si la prise en charge n'est pas rapide.

La fièvre est rare et modérée, aux environs de 38°C au cours des premières 48 heures. Elle s'atténue à partir du 3^{ème} jour en dehors de toute complication. D'autres signes tels que vertiges, dyspnée, paresthésies diffuses et somnolence peuvent être observés [19, 20].

Lors de la morsure, un mélange de frayeur et d'anxiété submerge la victime. Cela concourt à augmenter la fréquence cardiaque et donc la propagation du venin dans l'ensemble de l'organisme. Cet état n'engage pas le pronostic vital, malgré la gravité de l'urgence qu'il représente.

Quelques fois, des réactions d'hypersensibilité, de type allergique, survenant directement après la morsure, peuvent se produire. Il peut s'agir de plaques d'urticaire, d'un œdème de Quincke associé parfois à un bronchospasme, voire à un choc anaphylactique [21]. En effet, certaines personnes sont allergiques au venin de serpent et peuvent réaliser un choc anaphylactique, représentant ainsi un risque vital en cas d'absence de traitement d'urgence adapté et d'hospitalisation. Néanmoins, ceci reste très rare. Il s'agirait plus de phénomènes anaphylactoïdes qu'une véritable anaphylaxie. En effet, l'hypersensibilité de type 1 n'est pas le mécanisme prépondérant si la victime n'a été mordue qu'une seule fois dans sa vie et donc ne possède pas d'immunoglobulines E dirigées contre les antigènes du venin. Ces réactions seraient plutôt dues à l'activation de la voie alterne du complément [22].

1.2. Physiopathologie du syndrome local

1.2.1. Mécanisme à l'origine de la douleur

L'origine de la douleur intense peut être expliquée par la dégradation des tissus provoquée par l'action des enzymes présentes au sein du venin des Vipéridés. Les morsures de serpents se caractérisent cliniquement par la présence de deux traces de crochets (punctiformes) espacées de 6 à 15 mm environ (figure 34). Elles sont à rechercher systématiquement en cas d'envenimation. Ces traces peuvent être dissimulées par l'œdème et l'hématome réactionnels [14, 15].



Figure 34 : Illustration des traces de crochets visibles lors d'une morsure de vipère [74]

La douleur est immédiate et peut être modérée à intense, voire syncopale. Cette douleur est d'abord localisée au site d'inoculation du venin et s'étend vers la racine du membre concerné si c'est un membre qui est touché. En effet, les PLA2 catalysent l'hydrolyse des phospholipides des membranes cellulaires et les hyaluronidases détruisent la barrière dermique et favorisent la pénétration du fluide venimeux dans la peau. La persistance de la douleur est liée aux mécanismes complexes de l'inflammation, notamment à la présence de la bradykinine.

1.2.2. Mécanisme à l'origine de l'inflammation et de l'œdème

L'œdème est précoce (il apparaît dès les premières minutes après la morsure), évolutif et signifie qu'il y a eu inoculation de venin. Ainsi, son absence après 3-4 heures signifie une morsure blanche ou une envenimation par un serpent non venimeux. Il est dur et douloureux et prend une couleur caractéristique bleuâtre hémorragique. La rapidité d'apparition et l'extension de l'œdème sont proportionnelles à la quantité de venin injectée et donc à la sévérité de l'envenimation. Sa résorption peut être assez longue et durer quelques jours voire quelques semaines. Des phlyctènes contenant une sérosité sanglante peuvent être associées [16, 17, 18].

D'un point de vue enzymatique, les métalloprotéases dégradent les composants de la membrane basale des cellules endothéliales des vaisseaux sanguins entraînant ainsi la fuite de plasma dans les tissus interstitiels. Ce phénomène, appelé « extravasation », est potentialisé par l'action des sérines protéases de type trypsine qui stimulent la production de bradykinine, molécule vasodilatatrice. L'extravasation est responsable de la formation de l'œdème et des

éventuelles phlyctènes [80]. Les PLA2 concourent également à l'apparition ou l'amplification de l'extravasation et donc, de l'œdème. En effet, l'action des PLA2 sur les membranes cellulaires donne naissance à l'acide arachidonique. Or, l'acide arachidonique est le précurseur de différentes substances fortement inflammatoires : les leucotriènes, qui augmentent la perméabilité vasculaire et les prostaglandines, qui entraînent une vasodilatation et favorisent la libération de bradykinine.

Des tâches ecchymotiques et purpuriques peuvent également apparaître autour de la morsure et seraient dues à l'extravasation sanguine et aux troubles de la coagulation locaux. Elles se manifestent généralement tardivement (jusqu'à 48h après l'envenimation) et sont représentées par une tache ou une plaque bleuâtre [17]. Elles sont dues aux métalloprotéases qui provoquent une inhibition de l'agrégation plaquettaire et une dégradation de différents facteurs de la coagulation pouvant mener, dans de rares cas, à une CIVD (Coagulation Intra Vasculaire Disséminée) [81, 82].

De manière rare, une nécrose peut apparaître 2 à 4 jours après la morsure, précédée d'un syndrome inflammatoire. Elle évolue en surface et en profondeur. La nécrose peut être le résultat d'une compression des troncs vasculaires par l'œdème ou de la destruction des vaisseaux par les enzymes du venin. Ce phénomène peut aboutir à la destruction complète du membre en quelques semaines.

Enfin, des troubles cardiovasculaires peuvent être observés. Ils peuvent aller d'une hypotension artérielle modérée jusqu'à un état de choc avec hypotension profonde réfractaire au remplissage. Cet état de choc est dû à plusieurs facteurs : les pertes digestives (nausées, vomissements) associées à l'extravasation ainsi qu'une libération de peptides vasoactifs et des troubles de l'hémostase engendrant des pertes sanguines. Ceci sera expliqué un peu plus bas dans la description du syndrome vipérin [25].

2. Physiopathologie de l'hématotoxicité

L'hémostase se définit comme un mécanisme physiologique assurant l'homéostasie de l'organisme en luttant contre l'extravasation du sang survenant suite à une brèche vasculaire pathologique (figure 35) . L'hémostase se déroule en 3 temps : l'hémostase primaire, la coagulation et la fibrinolyse.

L'homéostasie primaire (= temps vasculo plaquettaire) se fait immédiatement après la brèche vasculaire. Les plaquettes adhèrent au sous-endothélium par l'intermédiaire du facteur de Willebrand qui se lie aux deux principaux récepteurs plaquettaires (GPIIb/IIIa et GPIb), constituant ainsi le clou plaquettaire. L'action plaquettaire du venin des vipères est due à certaines PLA2 qui sont capables d'activer les plaquettes, par libération d'acide arachidonique comme vu précédemment, tandis que d'autres inhibent l'agrégation plaquettaire en provoquant l'altération du cytosquelette plaquettaire et l'augmentation de la concentration intracellulaire en AMPc (Adénosine MonoPhosphate Cyclique). De même, les sérines protéases et les phosphodiesterases jouent aussi une action sur les plaquettes.

La coagulation (= temps plasmatique) se définit comme étant la transformation du fibrinogène en une substance insoluble appelée fibrine sous l'action de la thrombine (IIa), suite à une longue cascade enzymatique (cascade de la coagulation). La thrombine n'existe pas à l'état physiologique. Elle est formée localement à partir d'un complexe moléculaire enzymatique (complexe prothrombinase), lui-même constitué du facteur X activé (Xa), du facteur V activé, de calcium et d'un phospholipide (facteur 3 plaquettaire). Le complexe prothrombinase peut être produit par 2 voies différentes *in vitro* : la voie endogène et la voie exogène. Le venin des vipères agit 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. Quand le processus de coagulation est activé, il dure jusqu'à épuisement d'un ou plusieurs facteurs de la coagulation et conduit à un syndrome hémorragique dû à une afibrinogénémie le plus souvent.

Enfin, la fibrinolyse consiste en la dissolution des caillots de fibrine sous l'action de la plasmine, contribuant à protéger l'organisme contre les risques de thrombose. L'action fibrinolytique du venin des vipères est due au fait que les sérines protéases s'associent aux métalloprotéases afin de stimuler les activateurs du plasminogène d'origine tissulaire. Ceci permet l'hydrolyse de la fibrine et du fibrinogène. De plus, des enzymes fibrinolytiques du venin des Vipéridés sont capables d'hydrolyser le fibrinogène et la fibrine directement. Certaines d'entre elles disposent en plus d'une action anti-agrégante (fibrinogénases).

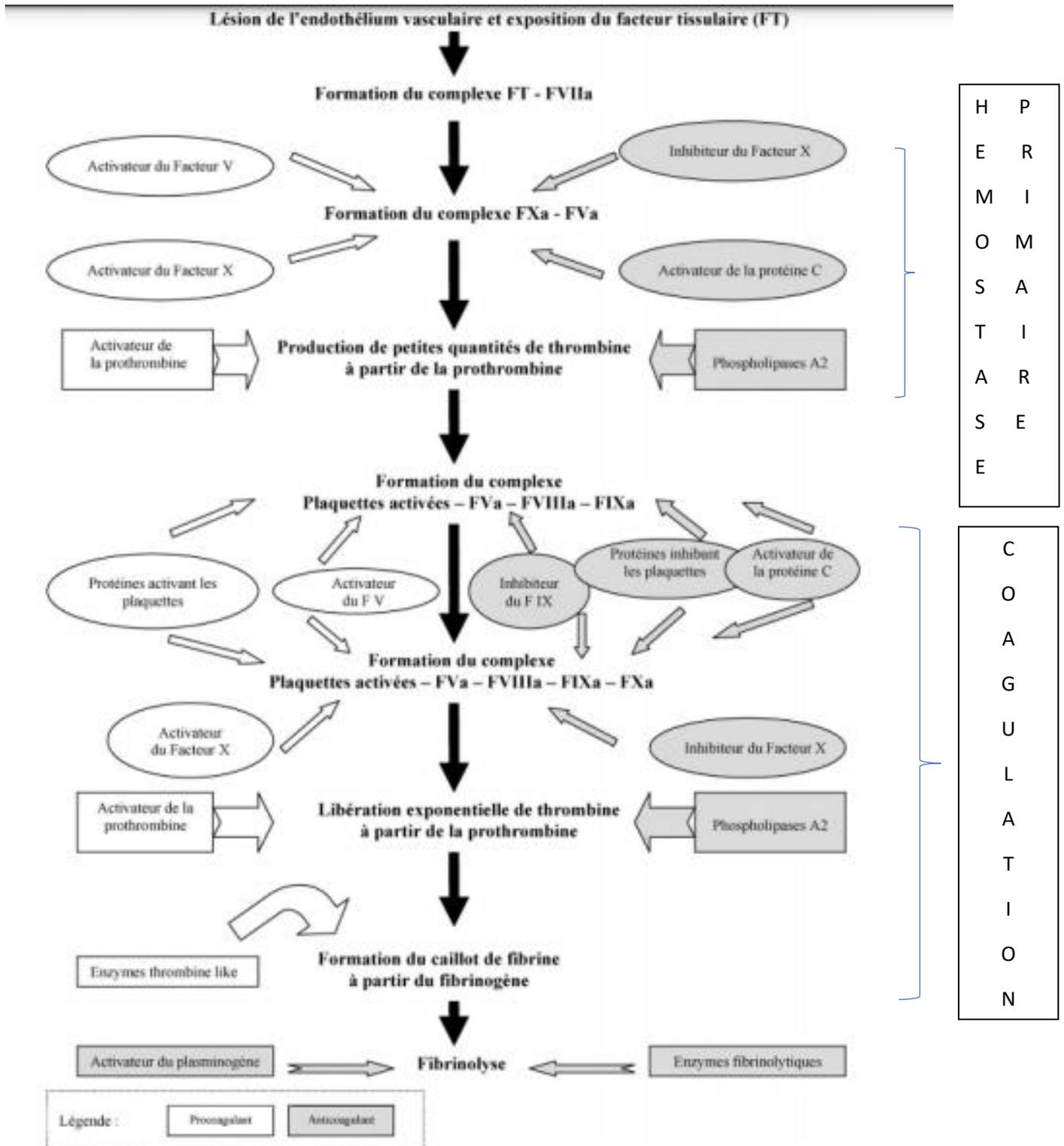


Figure 35 : Impact des enzymes contenues dans le venin des Vipéridés sur l'hémostase

B. Gradation des envenimations

Au début des années 90, une équipe de l'Institut Pasteur de Paris a établi une classification des envenimations ophidiennes basée sur le degré de gravité des signes cliniques.

1. Grade 0

Il s'agit d'une morsure dite blanche, il n'y a donc pas d'injection de venin. Les crochets laissent une trace caractéristique avec deux lésions punctiformes espacées de quelques millimètres. La douleur peut être légère à modérée. Les morsures blanches concernent 50% des cas d'envenimations.

2. Grade I ou envenimation mineure

Il est caractérisé par la présence d'un œdème localisé au niveau de la morsure. Une douleur locale modérée est notable, tandis que les signes généraux sont absents. De manière générale, la majorité des envenimations en France ne dépassent pas ce grade I et les symptômes présents régressent généralement spontanément en 2 ou 3 jours.

3. Grade II ou envenimation modérée

Il se scinde en deux :

- Le grade IIa se caractérise par un œdème extensif, et/ou suffusion hématique au-delà des points de morsure et/ou adénopathie satellite et/ou douleur intense
- Le grade IIb correspond à un grade IIa mais avec un œdème qui dépasse l'articulation la plus proche, et avec des signes généraux (digestifs, cardio-vasculaires, respiratoires, neurologiques...) et/ou biologiques (leucocytes > 15000/μl, plaquettes < 150000/μl, TP < 60%, fibrinogène < 2g/l).

4. Grade III ou envenimation sévère

Il se définit par un œdème extensif dépassant la racine du membre et/ou des symptômes généraux sévères (réaction anaphylactoïde, choc, œdème aigu du poumon, coagulopathie, insuffisance rénale aiguë). Ce grade est généralement atteint en cas de retard de prise en charge. Dans ce cas, l'admission de la victime en service de réanimation est primordiale. En effet, ce

grade peut aboutir à un tableau de défaillance multiviscérale, avec, de manière plus ou moins importante, une insuffisance rénale, un œdème aigu du poumon, des hémorragies etc.

C. Critères de gravité

La gravité de l'envenimation dépend de plusieurs facteurs :

- La toxicité du venin
- L'âge de la victime : enfants et personnes âgées sont des populations plus à risque
- L'état de santé de la victime : pathologies chroniques, grossesse
- Le siège de la morsure : les morsures au niveau de la tête, du tronc et de la nuque évoluent plus gravement que les morsures au niveau des membres.
- Le délai de prise en charge : plus il s'écoule de temps entre morsure et consultation, plus il y a de complications et plus l'efficacité du traitement diminue.

D. Le bilan biologique

Au cours des 12 premières heures suivant une envenimation par une vipère, plusieurs examens doivent être répétés régulièrement : une numération de formule sanguine complète et un bilan de la coagulation. En cas de signes ou symptômes de troubles ventilatoires, une gazométrie est pratiquée. De plus, un électrocardiogramme est suggéré lorsque le patient a plus de 50 ans et/ou possède des antécédents de pathologies cardiovasculaires.

E. Traitements

1. Traitement préhospitalier

1.1. Les gestes de premier secours

En cas d'envenimation par une vipère, il est important, sur place, d'effectuer les gestes de premier secours [27, 28, 29] :

- Calmer et rassurer la victime : l'agitation induit une augmentation du pouls cardiaque et favorise la diffusion du venin dans l'organisme.

- Prévenir les secours directement afin d'obtenir une prise en charge la plus rapide possible.
- Allonger la victime afin de limiter la diffusion du venin (en cas de vomissement, placer la victime en position latérale de sécurité).
- Immobiliser et surélever le membre mordu.
- Retirer tous les garrots potentiels à savoir montre, bracelet, bagues.
- Si cela est possible, la plaie doit être désinfectée à l'aide d'antiseptique incolore afin de ne pas masquer l'apparition des signes inflammatoires.
- L'application de glace (dans un linge) permet une action antalgique et anti-œdémateuse.

Les morsures de vipères étant très douloureuses, l'administration d'antalgiques comme le paracétamol peut être envisagée (pas d'aspirine en raison de son activité antiagrégante plaquettaire).

1.2. Les gestes à éviter

Certains gestes sont à éviter lors d'une envenimation vipérine [30, 31] :

- Incision et cautérisation de la plaie sont à bannir : ces manipulations exposent la victime à la surinfection et à la nécrose des tissus.
- La succion est inefficace : le venin, une fois injecté, diffuse rapidement. Elle peut être dangereuse pour celui qui réalise la manœuvre en cas d'effraction de la muqueuse buccale.
- Le garrot est à éviter : il conduit à aggraver la toxicité locale du venin et peut entraîner l'ischémie tissulaire du membre mordu.

L'utilisation d'un « aspivenin » est inutile car l'injection hypodermique du venin rend cette manipulation inefficace. Par contre, cela n'a pas de conséquence négative et cela peut avoir un

effet placebo donc si la victime veut absolument essayer l'aspivenin, ceci peut soulager un peu la douleur.

1.3. Le transport

Suite à une envenimation vipérine, le transport vers l'hôpital le plus proche doit être le plus rapide possible. Le transport par le SMUR doit être préféré lorsqu'il existe des signes généraux. En effet, en cas d'hypotension, le schéma thérapeutique proposé comprend un remplissage vasculaire par cristaalloïdes et macromolécules, qui pourra ainsi être réalisé par les secours au plus vite. Si un état de choc est constaté lors de la prise en charge par les secours, des amines vasoactives sont administrées telle la dopamine et, si échec, adrénaline voire noradrénaline. Si la victime se révèle agitée et anxieuse, l'administration de sédatif est possible.

2. Traitement hospitalier non spécifique

2.1. Prise en charge à l'arrivée aux urgences

Dans un premier temps, un examen clinique est pratiqué afin de diagnostiquer l'envenimation. Il permet de confirmer une envenimation vipérine à symptomatologie bruyante (douleur, inflammation, saignements voire nécrose). Il évalue le délai séparant la morsure et la prise en charge médicale en questionnant le patient et fait le point sur les traitements et gestes effectués en amont de l'arrivée aux urgences.

En cas d'envenimation de grade 0, une surveillance aux urgences est obligatoire pour affirmer le diagnostic d'une morsure blanche. Une désinfection locale et un contrôle de la vaccination antitétanique sont effectués.

Dès que des signes d'envenimation locale apparaissent, donc un grade I ou plus, un traitement antalgique, décrit un peu plus bas, est prescrit et les examens biologiques de base, cités au-dessus, sont pratiqués.

Pour les grades II et III, une prise en charge dans un service de réanimation est obligatoire, où un traitement spécifique est administré. Ce dernier repose sur le principe d'immunothérapie intraveineuse. Une surveillance, clinique et biologique, est mise en place suite à l'administration du traitement et la sortie de l'hôpital est envisagée dès que les examens et bilans sont normaux.

2.2. Antalgiques

L'envenimation se traduit la plupart du temps par une douleur intense, comme vu précédemment. Un traitement antalgique doit donc être proposé systématiquement. Ce dernier est adapté en fonction de la douleur ressentie par le patient. De ce fait, des échelles d'évaluation de la douleur par le patient sont utilisées. Pour une douleur peu intense, un antalgique de palier I (paracétamol) est administré. Pour une douleur modérée, un antalgique de palier II est choisi (codéine, tramadol) et pour une douleur intense, un antalgique de palier III est nécessaire (morphinique).

2.3. Héparinothérapie, corticothérapie et antibiothérapie

L'héparine a été présentée au début des années 70 comme la thérapeutique de base contre les morsures de vipères. Son efficacité était basée sur l'action attendue sur la CIVD pouvant survenir lors d'une envenimation [86]. Cependant, cette thérapeutique n'est basée sur aucune étude clinique et s'avère dangereuse. En effet, l'action des héparines sur la coagulation vient s'ajouter à l'hématotoxicité des venins, aggravant ainsi l'hémorragie [32]. L'usage de l'héparinothérapie lors d'une envenimation vipérine a ainsi été abandonné au début des années 90.

L'usage de la corticothérapie à visée anti-œdémateuse n'est plus recommandé non plus car son efficacité n'a pas été prouvée [33].

L'antibiothérapie, quant à elle, n'est pas systématique : elle n'est administrée qu'en cas de signes infectieux locaux.

3. Traitement hospitalier spécifique : immunothérapie antivenimeuse

3.1. Introduction

Découverte en 1894 par Césaire Phisalix et Gabriel Bertrand d'un côté, et Albert Calmette d'un autre, l'immunothérapie contre les envenimations ophidiennes reste le seul traitement étiologique des morsures de serpent. Ce traitement consiste en un transfert d'anticorps à la victime d'envenimation afin de neutraliser le venin.

3.2. Fabrication des antivenins

Afin de produire des IgG, on administre de manière répétée des doses croissantes de venin à un animal. Les sérums antivenimeux étaient utilisés sans autre procédé de purification que la décantation des éléments figurés du sang jusqu'à la seconde guerre mondiale. Petit-à-petit, les améliorations apportées aux sérums thérapeutiques ont permis d'augmenter leur efficacité mais aussi leur tolérance (tableau 2).

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 2 : Evolution de la fabrication des antivenins depuis leur découverte [1]

Ainsi, en 1930, Felton montre que la concentration des sérums thérapeutiques est possible en précipitant la fraction globulinique à l'aide de sulfate d'ammonium, ce qui permet d'éliminer l'albumine (tableau 2). Plus tard, la digestion des IgG par des enzymes protéolytiques rend possible l'augmentation du rendement de l'immunothérapie passive tout en diminuant les effets indésirables potentiels grâce à la suppression du fragment constant (Fc) fixant le complément (tableau 2). Parmi ces enzymes protéolytiques, la papaïne et la pepsine peuvent être citées. La papaïne clive l'anticorps au-dessus de la région charnière. Elle produit alors un fragment Fc (composé des domaines constants des deux chaînes lourdes) et deux fragments Fab (domaines variables et constants des deux chaînes légères) (figure 36). La pepsine, quant à elle, 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 (figure 36).

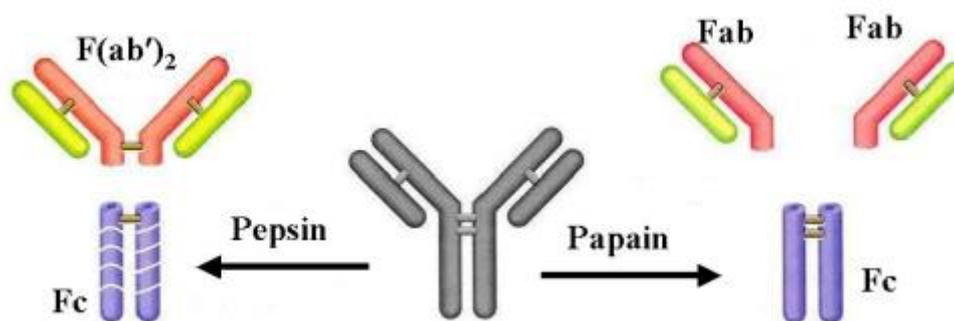


Figure 36 : Structure des immunoglobulines et fragments générés par la pepsine et la papaïne [61]

Ensuite, en 1970 des techniques plus poussées de purification (dialyse, ultrafiltration) améliorent la tolérance des IgG thérapeutiques (tableau 2). A cela s'ajoute la réduction du risque infectieux par la sélection des animaux d'immunisation et l'utilisation de procédures rigoureuses de stérilisation microbiologique, renforçant ainsi de manière considérable la sécurité d'emploi des IgG thérapeutiques.

3.3. Mode d'action du sérum antivenimeux

Concernant le mode d'action du sérum antivenimeux, il repose sur le contact de l'anticorps avec l'antigène correspondant. Ainsi, après l'envenimation, le venin diffuse rapidement par voie lymphatico-sanguine dans les différents compartiments de l'organisme [62]. L'administration par voie intraveineuse des IgG ou de fragments d'IgG permet d'optimiser la rencontre anticorps-antigène dans le compartiment vasculaire [63, 64].

Par la suite, la disparition du venin du compartiment vasculaire induit un transfert de venin présent dans les compartiments tissulaires vers le sang où, de nouveau, un complexe anticorps-antigène se forme avec l'antivenin [63, 64]. Ainsi, 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.

Il est à noter que la stabilité des F(ab')₂ dans le compartiment vasculaire favorise la redistribution du venin vers le secteur vasculaire et ainsi la formation de complexes immuns et la destruction de ces derniers par les cellules immunocompétentes. Au contraire, les F(ab) ont

une demi-vie plus courte et un fort volume de distribution rendant indispensable des administrations répétées [61, 62].

4. Les antivenins utilisés en France

4.1. Présentation du ViperFav®

Le ViperFav® est un antivenin d'origine française, développé en 1996 par le laboratoire Sanofi Pasteur Europe et réservé à l'usage hospitalier. Il se présente sous la forme d'une solution à diluer pour perfusion. Il permet de neutraliser les venins de vipères présentes en France, notamment *V. aspis* et *V. berus*.

Disposant d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) depuis 1996, il a reçu en 2000 une autorisation de mise sur le marché (AMM), avec inscription sur la liste 1 des médicaments [65]. Il était le seul antivenin utilisé en France, jusqu'à ce que surviennent des tensions d'approvisionnement en juin 2015. Ces tensions d'approvisionnement sont liées à un arrêt temporaire de production pour une durée indéterminée, en raison de modifications dans le processus de fabrication.

4.2. Présentation du ViperaTab®

Le ViperaTab® est un antivenin d'origine britannique, développé par le laboratoire Micropharm UK. Il s'agit d'une solution à diluer pour perfusion, réservée à l'usage hospitalier. Il permet de traiter les envenimations modérées à sévères par *V. berus*. Néanmoins des études suggèrent que le ViperaTab® présente une efficacité croisée contre les venins d'autres espèces telles que *V. aspis*, *V. ammodytes* et *V. latastei* [85].

4.3. ViperFav® versus ViperaTab®

4.3.1. Différences au niveau de la composition

Le ViperFav® est obtenu par immunisation équine suite à l'inoculation de venins provenant de *V. berus*, *V. aspis* et *V. ammodytes*. Il contient des IgG clivées par la pepsine et donc des fragments F(ab')₂ d'anticorps purifiés [35].

Le ViperaTab® est un antivenin monospécifique contenant des fragments F(ab) d'anticorps purifiés d'origine ovine, dirigés contre le venin de *V. berus*.

4.3.2. Différences en termes de posologie et mode d'administration

Les antivenins ViperFav® et ViperaTab® se présentent sous la forme de flacons de 4 mL de solution. La dose à injecter et la durée de perfusion diffèrent selon les spécialités.

Concernant le ViperFav®, la dose initiale recommandée est un flacon de 4 mL et, selon l'évolution clinique, cette perfusion peut être renouvelée 2 fois à 5 heures d'intervalle. Le flacon s'administre par perfusion intraveineuse en diluant les 4 mL de solution dans 100 mL de NaCl à 0,9%. La perfusion dure une heure au total.

Pour le ViperaTab®, la dose initiale est de deux flacons de 4 mL soit 8 mL en tout, et cette perfusion doit être systématiquement renouvelée une fois, à 4 heures d'intervalle, après la première administration. Les deux flacons s'administrent par perfusion intraveineuse en diluant les 8 mL de solution dans 100 mL de NaCl à 0,9%. La perfusion dure 30 minutes.

4.3.3. Tolérance

Depuis la mise sur le marché du ViperFav®, sa tolérance s'est avérée excellente d'après le Vidal. Et en ce qui concerne le ViperaTab®, sa tolérance semble être équivalente à celle du ViperFav® [67,68].

IV. RETOUR D'EXPERIENCE DU CENTRE ANTIPOISON ET DE TOXICOVIGILANCE DE MARSEILLE

A. Présentation du Centre AntiPoison et de Toxicovigilance de Marseille (CAPTV)

1. Introduction

Le CAPTV Marseille a été fondé dans les années 60 par des praticiens divers (urgentistes, réanimateurs, légistes, médecins du travail, ...) formés « sur le tas », la toxicologie n'étant pas une spécialité médicale. Le CAPTV est un service hospitalier assurant une réponse téléphonique d'urgence (RTU) gratuite et disponible 24 heures sur 24, 7 jours sur 7. Les missions de RTU sont définies dans le Code de Santé Publique : « Les centres antipoison sont chargés de répondre, notamment en cas d'urgence, à toute demande d'évaluation des risques et à toute demande d'avis ou de conseil concernant le diagnostic, le pronostic et le traitement des

intoxications humaines, accidentelles ou volontaires, individuelles ou collectives, aiguës ou non, provoquées par tout produit ou substance d'origine naturelle ou de synthèse, disponible sur le marché ou présent dans l'environnement. Lorsqu'il s'agit d'effets indésirables liés à des médicaments [...], le centre antipoison transmet les informations relatives à ces effets au centre régional de pharmacovigilance territorialement compétent [...]. » [69]. Le code de santé publique définit une intoxication comme « l'apparition de tout effet toxique pour l'Homme faisant suite à une exposition unique ou répétée à un mélange ou une substance, naturelle ou synthétique, disponibles sur le marché ou présents dans l'environnement, incluant ainsi les envenimations » [84]. Le CAPTV participe aussi à la toxicovigilance. Cette dernière se définit comme « la surveillance des effets toxiques pour l'Homme, aigus ou chroniques, d'un mélange ou d'une substance [...]. Cette activité vise à la mise en œuvre d'actions d'alerte, de prévention, de formation et d'information. » (Code de santé publique) [69].

Le CAPTV de Marseille exerce ses missions sur l'ensemble de la région Provence-Alpes-Côte-d'Azur (PACA), la Corse, l'île de la Réunion et Mayotte. Le reste du territoire français est géré par 7 autres CAPTV, localisés à Angers, Bordeaux, Lille, Lyon, Nancy, Paris et Toulouse. Les appels peuvent provenir de particuliers, pour eux-mêmes ou pour une tierce personne, ou de professionnels de santé (médecins généraux ou hospitaliers, infirmiers, pharmaciens, ...). Selon le rapport RTU de 2017, les statuts des appelants se répartissent selon les proportions suivantes : public (62%), professionnels de santé et paramédicaux (34,9%), médias (3,2%).

En pratique, la RTU du CAPTV de Marseille est assurée par une équipe de 3 personnes : un praticien hospitalier médecin ou pharmacien formé en toxicologie clinique, un interne en médecine ou en pharmacie et un étudiant en médecine ou pharmacie de 5^{ème} année, les étudiants étant sous la responsabilité du praticien hospitalier.

2. Fonctionnement du CAPTV

Sur 24h, le CAPTV s'organise de manière à ce que de 8h30 à 00h, chaque jour, la RTU soit assurée à Marseille pour la zone de responsabilité du CAPTV, alors que de 00h à 8h30, le service de RTU est réalisé par un praticien hospitalier de garde assurant la zone de responsabilité couvrant les CAPTV de Marseille, Toulouse et Bordeaux.

3. Activités du CAPTV

Lors d'un appel, le praticien, l'interne ou l'étudiant déterminent six paramètres, qui sont déterminants afin d'apporter un diagnostic précis et dispenser les meilleurs conseils :

- Le type d'individu (âge, sexe, poids, antécédents médicaux)
- Le produit incriminé (forme, espèce, marque, substance, ...)
- Les circonstances de l'intoxication (voie d'exposition, accidentelle/volontaire)
- Les symptômes
- La quantité (dose, à défaut hypothèse haute)
- Le temps de l'intoxication

A l'issue de cette prise d'information, l'étudiant, sous supervision du sénior ou le sénior lui-même, donne un avis toxicologique ainsi que des protocoles à appliquer.

Toutes ces informations sont codées sous la forme d'un dossier informatique et sont accompagnées de l'avis toxicologique ainsi que des conduites à tenir donnés par l'étudiant, sous supervision du sénior ou le sénior lui-même, dans le système d'information des centres antipoisons (SICAP). Le SICAP constitue un outil informatique permettant d'une part la RTU réalisée par les CAPTV et, d'autre part, la recherche, l'identification et le traitement des signaux de toxicovigilance par l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES), permettant ainsi le pilotage national de la toxicovigilance.

B. Description des cas d'envenimations vipérines recensées durant les années 2017-2018

1. Introduction

Les années 2017-2018 ont été marquées par une pénurie de ViperFav®. En effet, ce dernier faisait l'objet de tensions d'approvisionnement depuis avril 2015.

Un réapprovisionnement des stocks a été rendu possible en juin 2018 mais, en attendant, des mesures d'exception ont été établies en France [36]. Ainsi, une prolongation de la date de péremption des doses encore disponibles de ViperFav® jusqu'à fin septembre 2017 a pu être réalisée en accord avec l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Et l'utilisation d'un autre antivenin, le ViperaTab®, a été autorisée, à partir du 19 mai 2017.

Ainsi, ayant effectué mon stage de 5^{ème} année au CAPTV de Marseille, et ayant assisté à la prise en charge de plusieurs cas d'envenimations vipérines avérées (où il y a eu injection de venin) durant cette année de pénurie, j'ai trouvé intéressant de comparer les prises en charges des différentes envenimations et d'en faire le bilan. Le tableau 3 ci-après regroupe, de manière générale, l'ensemble des envenimations vipérines recensées par le CAPTV de Marseille d'avril 2017 à août 2018. J'ai ensuite choisi de traiter les cas d'envenimation les plus détaillés et complets saisis dans le logiciel SICAP du CAPTV de Marseille.

Variables	Mode	Effectifs	Total
GENRE	Féminin	14	51
	Masculin	37	
AGE	0-15 ans	5	51
	15-50 ans	39	
	50-65 ans	4	
	>65 ans	3	
GRADE ENVENIMATION	I	26	51
	IIa	18	
	IIb	4	
	III	3	
VIPERFAV	1 dose	16	17
	Plusieurs	1	
VIPERATAB	2 doses	3	4
	>2	1	
DUREE HOSPITALISATION	<48h	9	23
	>48h	11	
	inconnue	3	
DELAI AVANT ADMINISTRATION	<12h	7	22
	>12h	4	
	inconnu	11	

Tableau 3 : Tableau rassemblant l'ensemble des envenimations vipérines recensées par le CAPTV de Marseille ainsi que leurs caractéristiques d'avril 2017 à août 2018

Dans ce tableau 3 sont recensées les envenimations de grade I, II (a et b) et III. Il est à noter que sur les deux années, 47 morsures blanches (grade 0) ont été recensées (non répertoriées dans le tableau). La majorité des cas d'envenimations vipérines concerne des hommes et essentiellement la tranche d'âge des 15-50 ans. Nombreuses ont été les envenimations de grade I et II (a et b) (49% des morsures ophidiennes, les grades 0 étant inclus), tandis que les envenimations de grade III ont été faibles (3% au total). Les traitements entrepris dans la majorité des cas étaient le ViperFav® en priorité (17 cas contre 4 cas pour le ViperaTab®).

2. Cas avec ViperFav®

2.1. Observation n°1

V. N., âgée de 79 ans et hypertendue chronique, a été mordue par un serpent lors d'une randonnée avec son mari, en début de matinée, vers 9h, en avril 2017. La dame a rapidement été admise aux urgences vers 10h. Dès son arrivée, une hypotension réactionnelle a été traitée par remplissage et une administration de 90 mg de Solumedrol®.

La morsure, située au niveau du pouce, a engendré un œdème de 7 cm, n'excédant pas l'articulation du poignet. La marque des deux crochets est nettement visible. Elle ne présente aucun autre symptôme. Ainsi, la patiente présente un grade IIa d'envenimation.

La conduite à tenir donnée par le CAPTV au médecin de garde des urgences est l'administration de l'antivenin le plus rapidement possible, les symptômes de la patiente, le lieu et la période de l'envenimation évoquant une envenimation par une vipère. Un bilan biologique avec un bilan de coagulation sont également préconisés.

Un flacon de ViperFav® a été envoyé du centre hospitalier le plus proche vers les urgences du CHU où la patiente a été reçue (étant indisponible dans ce CHU) afin de la traiter au plus vite. La patiente a reçu la dose à 19h, soit à H+9 après l'envenimation. Le lendemain, vers 9h, suite à une légère extension de l'œdème au niveau du bras, un deuxième avis au CAPTV est demandé afin d'administrer une deuxième dose. Cependant, le CAPTV a refusé. En effet, les autorités françaises ne recommandent plus l'utilisation de doses multiples de ViperFav® en raison de l'absence de bénéfice obtenu [3]. Une ampoule de 4 ml de ViperFav® est donc suffisante. Ainsi, seule une surveillance de l'évolution de l'œdème est recommandée

par le CAPTV. L'œdème s'étant stabilisé progressivement, la patiente est sortie à J+4 de son admission. A J+7, l'œdème a régressé et, entre-temps, un léger érythème est apparu. Ce dernier a été traité par une application de corps gras régulièrement, jusqu'à sa disparition complète.

2.2. Observation n°2

J. J., âgé de 9 ans, a été mordu au niveau de la main en ramassant des asperges dans les hautes herbes en avril 2017. Il a ressenti une douleur cutanée brutale et intense au niveau de la main, comme une morsure mais n'a pas aperçu l'animal. Dès son admission aux urgences, une heure environ après la morsure, deux points de crochets sont visibles et sont accompagnées d'un œdème au niveau de la main. Une hypoesthésie locale est observée ainsi qu'une douleur axillaire homolatérale importante. Ceci évoquant une morsure de vipère de grade IIa, le CAPTV recommande l'administration d'antivenin ainsi que la réalisation d'un bilan sanguin, notamment un bilan de coagulation.

Le ViperFav® faisant l'objet de tensions de réapprovisionnement, une dose restante a été transférée dans le CHU de région. L'antivenin a alors été administré à H+6 après l'envenimation, après aggravation et extension de l'œdème au niveau du poignet puis jusqu'à l'épaule. A J+1, l'état du patient est stable : l'œdème ne progresse plus et le patient ne présente plus aucun autre symptôme. A J+2, l'œdème régresse petit-à-petit, permettant au patient de rentrer chez lui en fin de journée.

2.3. Observation n°3

V. C., âgée de 66 ans, a été mordue sur le doigt de la main droite en avril 2017. Elle présente un œdème extensif jusqu'au coude associé à un malaise et d'autres signes généraux à savoir nausées, vomissements, diarrhées. A son arrivée aux urgences, à H+5 de la morsure, elle présente des troubles de la coagulation ainsi qu'un bilan sanguin perturbé. La patiente présente donc un grade IIb d'envenimation vipérine.

La patiente a reçu la dernière dose de ViperFav® du centre hospitalier à H+5 après son admission aux urgences. Par la suite, l'œdème s'est étendu et des céphalées et troubles de la vision sont apparus mais les signes généraux présents à son admission ont disparu. Dans les jours qui suivent, l'œdème régresse et la patiente ne présente plus aucun symptôme mais reste asthénique pendant 48h. Elle est autorisée à rentrer chez elle à J+4.

2.4. Observation n°4

B. P., âgé de 53 ans, s'est fait mordre au pied droit par une vipère en juin 2017. Ce dernier a appelé les pompiers qui, devant l'absence de lésion et de symptômes, ont quand même proposé au patient une surveillance de 6h aux urgences. Le monsieur a refusé et est resté chez lui. Ce n'est que le lendemain matin, avec l'apparition d'un œdème dans la nuit et d'une jambe rouge et chaude, que le patient se présente aux urgences. Un ganglion douloureux à 1,5 cm de l'aîne droite est notable, ainsi que des douleurs abdominales. Cependant, le bilan de la coagulation et le bilan sanguin sont normaux. De ce fait, le patient présente un grade IIb d'envenimation vipérine et l'administration d'antivenin est préconisée. La seule et unique dose de ViperFav® du centre hospitalier est administrée. Suite à cela, une amélioration des symptômes permet un retour du patient à son domicile à J+2.

3. Cas avec ViperaTab®

3.1. Observation n°1

M. M., âgé de 42 ans, a été mordu au niveau du pouce droit lors d'une promenade en campagne en début de matinée. Ce dernier a couru 30 minutes environ jusqu'à sa voiture afin de se rendre au centre hospitalier le plus proche.

Un choc anaphylactoïde ainsi qu'un œdème étendu au niveau de la main droite sont constatés à son arrivée aux urgences. Dans le contexte de pénurie de ViperFav®, le patient reçoit rapidement, en début d'après-midi, une première dose de ViperaTab® (soit deux flacons de 4 mL soit 8 mL), estimée à H+5 environ après l'envenimation. L'œdème s'est rapidement étendu dans les heures qui ont suivi, atteignant le torse, le bras gauche et les membres inférieurs (le patient est passé de 73 à 93kg avec l'extension de l'œdème). De plus, un hématome dorso-lombaire s'est ajouté aux symptômes quelques temps après l'admission aux urgences, ainsi qu'un bilan de coagulation perturbé, faisant passer le patient d'un grade IIa à IIb. Une deuxième dose de ViperaTab® a été administrée en début de soirée, selon le protocole. A J+1, l'œdème a diminué mais est toujours présent (le patient est passé à 79 kg). A J+3, l'œdème ainsi que l'hématome ont régressé et le patient est rentré chez lui.

3.2. Observation n°2

N. L., âgé de 49 ans, a été mordu par une vipère au niveau de la deuxième phalange du majeur de la main droite en avril 2018. Il a été admis aux urgences à H+2 après l'envenimation. Lors de sa prise en charge, il présentait un œdème local au niveau de la main. L'œdème s'est étendu au niveau de l'avant-bras quelques heures plus tard. De ce fait, le patient présente un grade IIa d'envenimation vipérine et l'administration d'antivenin est préconisée. Le ViperaTab® est le seul antivenin disponible au sein de la pharmacie du CHU. Deux doses, donc 8 mL, sont administrées à H+3 après la morsure.

A J+1, l'œdème s'est étendu au bras entier. Une deuxième dose est alors administrée, hors protocole (car le protocole préconise 4h d'intervalle entre la première et la deuxième dose). Après une surveillance accrue et régression de l'œdème au cours de l'hospitalisation, le patient est finalement sorti à J+3.

3.3. Observation n°3

W. T., âgé de 42 ans, a été mordu par une vipère au niveau de l'index gauche dans son jardin au mois de juin 2018. Après appel des pompiers une trentaine de minutes plus tard, la victime a essayé d'aspirer le venin avec sa bouche. A l'arrivée des pompiers, l'œdème s'est étendu au niveau de la main, du poignet mais aussi au niveau de la langue (dû à la succion) et de la face. Des vomissements, sueur, et tachycardie sont aussi apparus. Ainsi, un grade d'envenimation IIb est observé.

Dès son admission aux urgences, une première dose de 8 mL de ViperaTab® est administrée. Suite à cela, une régression des signes généraux est notée, ainsi qu'une diminution de l'œdème de la langue. Selon le protocole, la deuxième dose est donnée, aboutissant à une nette amélioration : diminution de l'œdème de la main, du poignet ainsi que de la langue. A J+1, une interrogation quant à l'administration d'une troisième dose est posée mais l'état de la victime s'étant amélioré, elle n'a pas été jugée nécessaire. La victime est sortie à J+3.

3.4. Observation n°4

M. C., âgé de 43 ans, s'est fait mordre par une vipère, en juin 2018, au niveau de l'index gauche. Suite à cette envenimation, une cyanose est apparue au niveau de la main, mais la

victime n'a pas consulté de médecin. 24 heures plus tard, après l'apparition d'un œdème violacé remontant jusqu'au biceps, la victime a appelé le SAMU. Arrivé aux urgences, le patient est pris en charge rapidement devant l'aggravation des symptômes (grade IIa), par immunothérapie, avec l'administration de la première dose de ViperTab®. Quatre heures plus tard, la deuxième dose est administrée, aboutissant à la régression des symptômes. L'évolution est favorable malgré la persistance d'un hématome au bras gauche. Le patient est sorti à J+2 et une échographie est prescrite en externe.

C. Comparaison des traitements entrepris

1. Disparition des symptômes

Les deux antivenins utilisés sont le ViperFav® et le ViperTab®. Le choix de l'antivenin, dans chaque situation, dépend des stocks disponibles dans les régions où ont lieu les envenimations. Tout au long de mon stage effectué au CAPTV de Marseille, une très grande majorité de cas a été traitée par ViperFav®. En effet, les doses même périmées de celui-ci ont été utilisées. Pour cette thèse d'exercices, j'ai décidé, à partir de mon expérience au CAPTV de Marseille, de comparer les quatre cas avec ViperTab® avec quatre cas avec ViperFav®. Même si cette étude n'est pas statistique, une première comparaison des deux antivenins peut être réalisée. Tout d'abord, concernant la symptomatologie, parmi ces cas, les patients traités par le ViperFav® ont reçu une seule dose, comme préconisé, même si dans les trois premiers cas, les symptômes ont eu du mal à rapidement régresser après l'administration de l'antivenin. En ce qui concerne les patients traités par le ViperTab®, la première dose a été administrée, conduisant à une légère amélioration de la symptomatologie, pas forcément plus rapide qu'avec le ViperFav®, et l'administration de la deuxième dose a permis une régression totale des symptômes.

Cependant, après le début de l'immunothérapie, cinq patients ont présenté une majoration de l'œdème : trois cas après administration de ViperFav® et deux cas après administration de ViperTab®, dont un patient (observation 1 avec ViperTab®) a présenté une majoration significative de l'œdème conduisant à un grade supérieur (passage d'un grade IIa à un grade IIb). De manière plus générale, sur la période d'avril 2017 à août 2018, sur 22 cas d'envenimation vipérine de grade II répertoriés par le CAPTV de Marseille, seuls ces cas

ont présenté une majoration de l'œdème après administration d'antivenin (dont 2 avec ViperaTab®).

2. Durée d'hospitalisation

Parmi les cas décrits, un délai plus ou moins important est noté entre le moment de la morsure, la prise en charge et l'administration de l'antivenin, ceci amenant donc à une augmentation de la durée d'hospitalisation. Ce délai résulte d'un « retard » de consultation aux urgences, d'une latence avant la prise de contact avec le centre antipoison ou de difficultés liées à l'approvisionnement d'antivenin. Concernant les cas étudiés ici, les durées d'hospitalisation sont similaires selon l'antivenin utilisé (2 à 4 jours avec le ViperFav® contre 2 à 3 jours avec le ViperaTab® pour les grades IIa et IIb d'envenimation).

D. Bilan des prises en charge

1. Limites de l'étude

Les principales limites de cette étude de cas sont celles relatives au contenu des dossiers issus du centre antipoison. De ce fait, j'ai pris en compte dans cette thèse les cas qui sont les plus complets (les informations étant parfois très pauvres dans le compte-rendu et le nombre de cas traités avec le ViperaTab® est faible). Les informations sont récoltées par téléphone et retranscrites par le toxicologue sénior et les étudiants présents. Les données sont parfois floues car répétées par différents tiers, et n'indiquent pas toujours de manière précise les circonstances de l'envenimation et/ou les heures exactes de prise en charge et d'administration du traitement d'urgence. Je n'ai pu étudier que les dossiers des patients issus du département des urgences et ceux enregistrés de manière complète par le CAPTV.

2. Efficacité de ViperFav® et ViperaTab®

Au vu des résultats présentés ci-dessus, même si cela représente une petite étude en raison du nombre de cas sélectionnés, il n'y a pas de différence, en termes d'efficacité, entre les deux antivenins. Ceci est confirmé par les autres cas non étudiés dans cette thèse, faute d'informations détaillées, comme évoqué précédemment. Ainsi, cela suggère que ces deux antivenins ont une efficacité similaire.

Comme dit précédemment, il faut une seule dose de ViperFav® pour avoir une efficacité thérapeutique contre deux doses de ViperaTab®. Pour rappel, le ViperaTab® contient des anticorps de type F(ab), possédant un volume de distribution plus important par rapport aux fragments F(ab)₂ du ViperFav®. Cette propriété pourrait contribuer à une meilleure efficacité, pouvant se traduire par une régression plus rapide des symptômes. Cependant, ceci est contre balancé par une élimination plus rapide. Une demi-vie plus courte de l'antivenin peut alors être à l'origine d'une recrudescence des symptômes, imposant l'administration de doses supplémentaires d'antivenin.

V. CONCLUSION

Les envenimations ophidiennes demeurent un problème de santé publique en France avec chaque année jusqu'à 500 personnes envenimées par des vipères. L'envenimation par les vipères engendre de fortes douleurs et des perturbations hématologiques pouvant être dangereuses, voire mortelles. Ainsi, une prise en charge hospitalière rapide est nécessaire afin de déterminer le grade de la morsure et d'administrer, dans les cas les plus graves, l'antivenin le plus rapidement possible. Les tensions d'approvisionnement de l'antidote français phare ViperFav® durant l'année 2017 ont conduit à l'utilisation, dans certains cas, de son homologue britannique, le ViperaTab®. Avec l'étude des cas ci-dessus, il est mis en évidence que les deux antivenins présentent une tolérance satisfaisante et *a priori* similaire, permettant ainsi une réutilisation sereine du ViperaTab® en cas de nouvelle pénurie. Cependant, des éléments restent en défaveur du ViperaTab®. En effet, ce dernier nécessite des posologies évolutives avec l'administration de plusieurs doses. De ce fait, il nécessite la présence d'un stock suffisamment conséquent compte tenu de l'administration de plusieurs flacons et représente de ce fait, une contrainte économique (2000 € environ pour deux doses de ViperaTab® contre 1300€ environ pour une dose de ViperFav®). La pénurie de ViperFav®, débutée en avril 2015, s'est prolongée jusqu'en juin 2018 avec un réassort du ViperFav® durant l'été 2018.

VI. BIBLIOGRAPHIE

- [1] J.-P. CHIPPAUX, Venins de serpent et envenimations, Paris: DIFFUSION IRD, 2002.
- [2] G. BLANCHET, J-P. CHIPPAUX, L. CHIRIO, F. DUCANCEL, M. GOYFFON, C. ROLLARD et N. VIDAL, La fonction venimeuse, Paris: Lavoisier, pp. 275353, 2015.
- [3] P. R. A, B. F. T, C. G. R, D. O. A. N, V. L. J, K. C. A. et W. J. J, The phylogeny of advanced snakes (Colubroidae), with discovery of a new subfamily and comparison of support methods for likelihood trees, Science Direct Molecular Phylogenetics And Evolution, vol. 58, pp. 329-342, 2011.
- [4] C. MATTISON, Tous les serpents du monde, Paris: DELACHAUX et NIESTLE, 2008.
- [5] R. BAUCHOT, C. BON, P. DAVID et J.-P. GASC, Serpents, Edition Artemis, 2005.
- [6] EYME V. Etude bibliographique des principaux animaux venimeux pour les carnivores domestiques en France Métropolitaine : description, localisation, venin et envenimation. Thèse de doctorat d'université. Lyon : Université Claude Bernard-Lyon I, 2003.
- [7] FERRI V. Les serpents européens. Serpents de France et d'Europe. Paris : De Vecchi, p. 61-66, 2011.
- [8] S. WEINSTEIN, T. SMITH et K. KARDONG, «Reptile venom glands form, function, and future», chez Handbook of venoms and toxins of reptiles. MACKESSY SP, Boca Raton, Taylor & Francis, CRC Press, pp. 76-84, 2009.
- [9] M. SP. et B. LM, «Bioweapons synthesis and storage: The venom gland of frontfanged snakes.», Zoologischer Anzeiger, vol. 245, pp. 147-159, 2006.
- [10] R. MARQUES-PORTO, I. LEBRUN et D. PIMENTA, Self-proteolysis regulation in the Bothrops jararaca venom : the metallopeptidases and their intrinsic peptidic inhibitor, Comparative Biochemistry Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology, vol. 147, pp. 424-433, 2008

- [11] F. DUCANCEL et G. BLANCHET, Venins et toxines de serpents, chez La fonction venimeuse, Paris, Lavoisier Tec &Doc, pp. 299-328, 2015.
- [12] G. K. Kemparaju K, Snake venom hyaluronidase : a therapeutic target, Cell Biochem Funct, vol. 24, n° 11, pp. 7-12, 2006.
- [13] S. SM, The long road of research on snake venom serine proteinases, Toxicon, vol. 62, pp. 19-26, 2013.
- [14] KAOUADJI K. et al. Morsures, griffures et envenimations. EMC Médecine, p. 346-351, 2007.
- [15] MION G, LARRECHE S., GOYFFON M. Envenimations par les vipères européennes. In : SORKINE M. Aspects cliniques et thérapeutiques des envenimations graves. Paris : Urgence Pratique Publications, p. 124-129, 2010.
- [16] MION G, GOYFFON M. Inflammation et nécrose dans les envenimations vipérines : le syndrome vipérin. In : CHIPPAUX JP. Les envenimations graves. Paris : Arnette, p. 35-42, 2000.
- [17] HARRY P, de Haro L. Traitement des envenimations par les serpents en France. Réanimation 11 : 548-553, 2002
- [18] CHIPPAUX JP. Envenimations et intoxications par les animaux venimeux ou vénéneux. II : envenimations par Viperidae. Médecine Tropicale, 66, p. 423-428, 2006.
- [19] DE HARO L. Asp Viper (Vipera Aspis) envenomation : experience of the Marseille Poison Centre from 1996 to 2008. Toxins 1 : 100-112, 2009.
- [20] CLAUD B. Morsures de vipères A propos de 50 cas. Cahiers d'anesthésiologie, 37, 4, p. 59-264, 1989.
- [21] GONZALES D . Snakebite problems in Europe. In : Handbook of Natural Toxins, Ed. Dekker, New York, 5 : 687-751, 1991.
- [22] LARCAN A, LAPREVOTE-HEULLY M.C : Choc anaphylactique. Urgences Médicales, Editions Masson, 4ème édition : 277-282, 1991.

- [23] Larréchéa S ; Boucaub C ; Erausoa.T ; Mion .G. Envenimations ophidiennes graves . Le Praticien en Anesthésie Réanimation Volume 14, Issue 4 : Pages 254-263, 2010.
- [24] CHIPPAUX JP. Complications locales des morsures de serpents. *Med Trop* 42 : 177-83, 1982.
- [25] KAOUDJI K. N KAHER. B VALLET Morsures, griffures et envenimations : CAT en urgence. EMC. 24-117-A-20. 2004.
- [26] HARRY P. L DE HARO Traitement des envenimations par les serpents en France. *Réanimation*. 11 : 548-553, 2002.
- [27] M. Chani, M. Iken, Kh. Abouelalae, A. Moujahid, K. Drissi. Conduite à tenir devant une envenimation vipérine, *Espérance Médicale* • Tome 17 • N° 170, 2010.
- [28] LUC DE HARO Intoxications par les venins . *La revue du praticien*. 50 : 401-6, 2000.
- [29] de Haro L. Les envenimations par les serpents de France et leur traitement. *Presse Med* 32:1131-1137, 2003.
- [30] RUIZ J. SORKINE. GAYFFON. BARRAU. FLUSIN : Prise en charge préhospitalière des morsures de serpent venimeux en France et en Outre-mer. *La revue des SAMU*. 1 : 54-65, 1996.
- [31] BENKINARE R . BENJELLOUN R . SOULAYMANI R .SEMLALI I : Envenimations par morsures de serpents ce qu'il faut savoir. *Espérance médicale* ; tome 8 ; N : 74 ; pp : 335-7. 2001.
- [32] KARLSON-STIBER C, Persson H. Antivenom treatment in *Vipera berus* envenoming)
- [33] BOELS D, HAMEL JF, DEGUIGNE MB, HARRY P. European viper envenomings: Assessment of ViperfavTM and other symptomatic treatments. *Clin Toxicol*. 1 mars 2012)
- [34] BRYGOO E.R .. La découverte de la sérothérapie antivenimeuse en 1894. Phisalix et Bertrand ou Calmette . In : *Bulletin de la Société des Anciens élèves de l'Institut Pasteur*, 4 : 10-22, 1985.

- [35] de Haro L, Lang J, Bedry R, et al. Envenimations par vipères européennes. Étude multicentrique de tolérance du Viperfav™, nouvel antivenin par voie intraveineuse. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 17:681–687, 1998.
- [36] Bulletin N° DGS/CORRUSS/PP1/DGOS/PF2/2017/159 of 9 May 2017 concerning the management of the shortage of antivenom serum Viperfav ® during the summer season. 2018.
- [37] J. ALMEIDA, L. RESCENDE, A. SILVA, R. RIBEIRO, A. SOARES, L. CALDERON, S. MARANGONI et S. DA SILVA, Biochemical and functional studies of ColTx-I, a new myotoxic phospholipase A2 isolated from *Crotalus oreganus lutosus* (Great Basin rattlesnake) snake venom, *Toxicon*, vol. 117, pp. 1- 12, 2016.
- [38] A. M. K. R. D.-S. S. S. F. B. Z. c. J. P. Z. d. N. B. M. e. J. R. A. L. M. R. S. M. S. L. d. S. A. M. S. Edailson A. Corrêa, Isolation, structural and functional characterization of a new Lys49 phospholipase A2 homologue from *Bothrops neuwiedi urutu* with bactericidal potential, *Toxicon*, vol. 115, pp. 13-21, 2016.
- [39] R. R. R. A. C. O. C. M. A. S. R. D. M. A. P. L. T. M. F. S. V. S. V. H. A. Vanessa Danielle Menjon Muller, Crotoxin and phospholipases A 2 from *Crotalus durissus terri fi cus* showed antiviral activity against dengue and yellow fever viruses., *Toxicon*, vol. 59, n° 14, pp. 507-515, 2012.
- [40] N. S. A. A. B. M. E. A. J. L. N. M. Raoudha Zouari-Kessentini, Antitumoral Potential of Tunisian Snake Venoms Secreted Phospholipases A2, *BioMed Research International*, p. (9 pages), 2013.
- [41] K. Brysse, : From weird wonders to stem lineages : the second reclassification of the Burgess Shale faune , *Studies in History and Philosophy of Science Part C : Biological and Biomedical Sciences*, vol. 39, no 3, p. 298-313, 2008.
- [42] G. BLANCHET, J-P. CHIPPAUX, L. CHIRIO, F. DUCANCEL, M. GOYFFON, C. ROLLARD et N. VIDAL, *La fonction venimeuse*, Paris: Lavoisier, 2015
- [43] Anatomie et morphologie des serpents, [En ligne]. Available: serpent.cheloniophilie.com/Anatomie/

- [44] Couleuvre d'esculape (*Zamenis longissimus*) - Fiche descriptive [Internet]. Serpents de France. Disponible sur: <http://www.serpentsdefrance.fr/Couleuvredesculape.php>
- [45] Galerie photos - Vipère Aspic (*Vipera aspis*) [Internet]. Serpents de France. Disponible sur: <http://www.serpentsdefrance.fr/Gallerieviperaaspis.php>
- [46] Différences entre couleuvre et vipère [Internet]. Regard animalier.
- [47] Répartition *V. aspis* en France [en ligne]. Disponible sur <http://www.serpentsdefrance.fr/images/vipereaspicb.gif>
- [48] Vipère aspic *Vipera aspis* [Internet]. Vipères de France. Disponible sur: <http://vipera.fr/fiches-especes/vipere-aspic/>
- [49] Répartition *V. berus* en France [en ligne]. Disponible sur <http://www.serpentsdefrance.fr/images/viperepeliadeb.gif>
- [50] Vipère péliade *Vipera berus* [Internet]. Vipères de France. Disponible sur: <http://vipera.fr/fiches-especes/vipere-peliade/>
- [51] Répartition *V. ursinii* en France [en ligne]. Disponible sur <http://www.serpentsdefrance.fr/images/viperedorsinib.gif>
- [52] Vipère d'Orsini *Vipera ursinii* [Internet]. Vipères de France. Disponible sur: <http://vipera.fr/fiches-especes/vipere-dorsini/>
- [53] Répartition *V. seoanei* en France [en ligne]. Disponible sur <http://www.serpentsdefrance.fr/images/viperedeseoaneb.gif>
- [54] Vipère de Seoane *Vipera seoanei* [Internet]. Vipères de France. Disponible sur: <http://vipera.fr/fiches-especes/vipere-de-seoane/>
- [55] A. M. D. Servent, Snake Neurotoxins that Interact with Nicotinic Acetylcholine Receptors., Handbook of Neurotoxicology, vol. 1.
- [56] G. GROSS et P. DREVET, Les toxines à trois doigts : même structure, même mécanisme de repliement, chez Rencontres en Toxinologie, SFET Société Française pour l'Etude des Toxines, 2008.

- [57] G. M. P. C. B. D. D. W. M. G. S. Larréché, Neurotoxines ophidiennes/ Neurotoxine from snake venom, *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, vol. 27, n°14, pp. 310-316, 2008.
- [58] N. OGUIURA, M. BONI-MITAKE et G. RADIS-BAPTISTA, New view on crotamine, a small basic polypeptide myotoxin from South American rattlesnake venom., *Toxicon*, vol. 46, n° 14, pp. 363-370, 2005.
- [59] MION G., GOYFFON M. Inflammation et nécrose dans les envenimations vipérines : le syndrome vipérin. In : CHIPPAUX JP. *Les envenimations graves*. Paris : Arnette, p. 35-42, 2000.
- [60] MION G., LARRECHE S., GOYFFON M. Envenimations par vipéridés – Syndrome vipérin. In : LARRECHE S., MION G., CHANI M. et al. *Aspects cliniques et thérapeutiques des envenimations graves*. Paris : Urgence Pratique Publications, p. 70-89, 2010.
- [61] Chippaux J-P. Place de l'immunothérapie dans le traitement actuel des envenimations 48 ophidiennes. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine* ; 197(4-5):993-1006, 2013.
- [62] Rivière G, Choumet V, Saliou B, Debray M, Bon C. Absorption and elimination of viper venom after antivenom administration. *J Pharmacol Exp Ther* ; 285(2):490-5, 1998.
- [63] 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* ; 281(1):1-8. 62, 1997.
- [64] Pepin S, Lutsch C, Grandgeorge M, Scherrmann JM. Snake F(ab')₂ antivenom from hyperimmunized horse: pharmacokinetics following intravenous
- [65] Caens-Daudin C, Guerbet M. *Le point sur le traitement des morsures de vipères*. 2019.
- [66] Paitraud D. Rupture de stock de VIPERFAV : mise à disposition de la spécialité britannique VIPERATAB [Internet]. VIDAL. 2017. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/21427/rupture_de_stock_de_viperfav_mise_a_disposition_de_la_specialite_britannique_viperatab/

- [67] Lamb T, de Haro L, Lonati D, Brvar M, Eddleston M. Antivenom for European Vipera species envenoming. *Clin Toxicol (Phila)* ; 55(6):557-68, 2017.
- [68] Brvar M, Kurtović T, Grenc D, Lang Balija M, Križaj I, Halassy B. Vipera ammodytes bites treated with antivenom ViperaTAB: a case series with pharmacokinetic evaluation. *Clin Toxicol (Phila)* ; 7;55(4):241-8, 2017.
- [69] Code de la santé publique - Article D6141-37 [En ligne]. Code de la santé publique. Disponible : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006917380&dateTexte=&categorieLien=cid>
- [70] [Internet] imagesfrombulgaria.com/v/Animals/ReptilesTyphlopsvermicularis/P1110543.jpg.htmlg2imageViewsIndex=1
- [71] [Internet] <https://fr.wikipedia.org/wiki/Atractaspis>
- [72] U. d. Liège, Venins, Poisons et Toxines, 2016. [En ligne]. Available: http://reflexions.ulg.ac.be/cms/c_14566/venins-poisons-et-toxines.
- [73] L. S. Y. Y. Z. Q. S. M. Guo C, Past decade study of snake venom L-amino acid oxidase.,»*Toxicon*, pp. 302-311, 2012.
- [74] [Internet] <https://www.gardes-particuliers-vendee.fr/la-morsure-de-vipere.html>
- [75] Source : HowStuffWorks : <https://www.planete-terrario.com/serpents/anatomie/la-locomotion-des-serpents/>
- [76] A. M. K. R. D. S. S. S. S. F. B. Z. c. J. P. Z. d. N. B. M. e. J. R. A. L. M. R. S. M. S. L. d. S. A. M. S. Edailson A. Corrêa, Isolation, structural and functional characterization of a new Lys49 phospholipase A2 homologue from Bothrops neuwiedi urutu with bactericidal potential, *Toxicon*, vol. 115, pp. 13-21, 2016.
- [77] Larréché S, Boucau C, Erauso T, Mion G. Envenimations ophidiennes graves. *Le Praticien en Anesthésie Réanimation*. 14(4):254-63, 2010.
- [78] Chippaux J-P. Morsures et envenimations ophidiennes. *Revue Française des Laboratoires*. (342):55-60, 2002.

- [79] Kaouadji K. Morsures, griffures et envenimations : conduite à tenir en urgence. Elsevier. 337-51, 2004.
- [80] Chippaux J-P. Inflammation et nécrose dans les envenimations vipérines : le syndrome vipérin. In: Mion G, Goyffon M, éditeurs. Les envenimations graves. Rueil- 47 Malmaison: Arnette; p. 35-42, 2000.
- [81] Larréché S, Mion G, Goyffon M. Troubles de l'hémostase induits par les venins de serpents. /data/revues/07507658/00270004/08001032/. 2008.
- [82] 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)*
- [83] Czajka U, Wiatrzyk A, Lutyńska A. Mechanism of *Vipera berus* venom activity and the principles of antivenom administration in treatment. *Przegl Epidemiol.* 67(4):641-6, 729-33, 2013.
- [84] R. Brandenburg, S. Brinkman, N.F. de Keizer, J. Meulenbelt, D.W. de Lange, InHospital Mortality and Long-Term Survival of Patients With Acute Intoxication Admitted to the ICU*, *Crit. Care Med.* 42 1471–1479. doi:10.1097/CCM.0000000000000245, 2014.
- [85] Casewell NR, Al-Abdulla I, Smith D, et al. Immunological Cross-Reactivity and Neutralisation of European Viper Venoms with the Monospecific *Vipera berus* Antivenom *ViperaTAb. Toxins (Basel)* ; 6:2471–2482, 2014.
- [86] BISMUTH C, GARNIER R . L 'héparinisation lors des morsures de Vipères. *Le Concours Médical*, 102 : 4081-4083, 1980.