

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 18 juin 2020  
Par M. Gérald ADAM**

---

**Les envenimations ophidiennes en France métropolitaine**

---

**Membres du jury :**

**Président :**

Docteur **Benjamin BERTIN**, Maître de Conférences des Universités,  
Faculté de Pharmacie, Lille

**Directeur, conseiller de thèse :**

Docteur **Anne GARAT**, Maître de Conférences des Universités, Faculté de  
Pharmacie, Lille ; Praticien hospitalier, CHU, Lille

**Assesseur(s) :**

Docteur **Monique MATHIEU-NOLF**, Médecin, Centre Antipoison de Lille  
Docteur **Dominique MARY**, Pharmacien d'officine, Phalempin





## Faculté de Pharmacie de Lille



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

### Université de Lille

|   |                        |
|---|------------------------|
| Président :                                 | Jean-Christophe CAMART |
| Premier Vice-président :                    | Nicolas POSTEL         |
| Vice-présidente formation :                 | Lynne FRANJIE          |
| Vice-président recherche :                  | Lionel MONTAGNE        |
| Vice-président relations internationales :  | François-Olivier SEYS  |
| Vice-président stratégie et prospective     | Régis BORDET           |
| Vice-présidente ressources                  | Georgette DAL          |
| Directeur Général des Services :            | Pierre-Marie ROBERT    |
| Directrice Générale des Services Adjointe : | Marie-Dominique SAVINA |

### Faculté de Pharmacie

|  |                   |
|--|-------------------|
| Doyen :  | Bertrand DÉCAUDIN |
| Vice-doyen et Assesseur à la recherche :                 | Patricia MELNYK   |
| Assesseur aux relations internationales :                | Philippe CHAVATTE |
| Assesseur aux relations<br>avec le monde professionnel : | Thomas MORGENROTH |
| Assesseur à la vie de la Faculté :                       | Claire PINÇON     |
| Assesseur à la pédagogie :                               | Benjamin BERTIN   |
| Responsable des Services :                               | Cyrille PORTA     |
| Représentant étudiant :                                  | Victoire LONG     |

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

| Civ. | Nom       | Prénom   | Laboratoire   |
|------|-----------|----------|---|
| Mme  | ALLORGE   | Delphine | Toxicologie et Santé publique                             |
| M.   | BROUSSEAU | Thierry  | Biochimie   |
| M.   | DÉCAUDIN  | Bertrand | Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière         |
| M.   | DEPREUX   | Patrick  | Institut de Chimie Pharmaceutique<br>Albert LESPAGNOL     |
| M.   | DINE      | Thierry  | Pharmacologie, Pharmacocinétique et<br>Pharmacie clinique |

|     |              |           |  |
|-----|--------------|-----------|--|
| Mme | DUPONT-PRADO | Annabelle | Hématologie  |
| Mme | GOFFARD      | Anne      | Bactériologie - Virologie                              |
| M.  | GRESSIER     | Bernard   | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique |
| M.  | ODOU         | Pascal    | Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière      |
| Mme | POULAIN      | Stéphanie | Hématologie  |
| M.  | SIMON        | Nicolas   | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique |
| M.  | STAELS       | Bart      | Biologie cellulaire                                    |

### Liste des Professeurs des Universités

| Civ. | Nom           | Prénom        | Laboratoire   |
|------|---------------|---------------|---|
| M.   | ALIOUAT       | El Moukhtar   | Parasitologie - Biologie animale                            |
| Mme  | AZAROUAL      | Nathalie      | Biophysique et Laboratoire d'application de RMN             |
| M.   | CAZIN         | Jean-Louis    | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique      |
| M.   | CHAVATTE      | Philippe      | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL          |
| M.   | COURTECUISSSE | Régis         | Sciences Végétales et Fongiques                             |
| M.   | CUNY          | Damien        | Sciences Végétales et Fongiques                             |
| Mme  | DELBAERE      | Stéphanie     | Biophysique et application de RMN                           |
| Mme  | DEPREZ        | Rebecca       | Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants |
| M.   | DEPREZ        | Benoît        | Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants |
| M.   | DUPONT        | Frédéric      | Sciences Végétales et Fongiques                             |
| M.   | DURIEZ        | Patrick       | Physiologie   |
| M.   | FOLIGNÉ       | Benoît        | Bactériologie - Virologie                                   |
| M.   | GARÇON        | Guillaume     | Toxicologie et Santé publique                               |
| Mme  | GAYOT         | Anne          | Pharmacotechnie industrielle                                |
| M.   | GOOSSENS      | Jean-François | Chimie analytique   |
| M.   | HENNEBELLE    | Thierry       | Pharmacognosie  |

|     |               |                 |  |
|-----|---------------|-----------------|--|
| M.  | LEBEGUE       | Nicolas         | Chimie thérapeutique   |
| M.  | LEMDANI       | Mohamed         | Biomathématiques   |
| Mme | LESTAVEL      | Sophie          | Biologie cellulaire  |
| Mme | LESTRELIN     | Réjane          | Biologie cellulaire  |
| Mme | MELNYK        | Patricia        | Chimie thérapeutique   |
| M.  | MILLET        | Régis           | Institut de Chimie Pharmaceutique<br>Albert LESPAGNOL          |
| Mme | MUHR-TAILLEUX | Anne            | Biochimie  |
| Mme | PERROY        | Anne-Catherine  | Législation et Déontologie<br>pharmaceutique                   |
| Mme | ROMOND        | Marie-Bénédicte | Bactériologie - Virologie                                      |
| Mme | SAHPAZ        | Sevser          | Pharmacognosie   |
| M.  | SERGHERAERT   | Éric            | Législation et Déontologie<br>pharmaceutique                   |
| M.  | SIEPMANN      | Juergen         | Pharmacotechnie industrielle                                   |
| Mme | SIEPMANN      | Florence        | Pharmacotechnie industrielle                                   |
| M.  | WILLAND       | Nicolas         | Médicaments et molécules pour agir<br>sur les systèmes vivants |

### Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

| Civ. | Nom      | Prénom          | Laboratoire  |
|------|----------|-----------------|--|
| Mme  | BALDUYCK | Malika          | Biochimie  |
| Mme  | GARAT    | Anne            | Toxicologie et Santé publique                        |
| Mme  | GENAY    | Stéphanie       | Biopharmacie, Pharmacie Galénique<br>et Hospitalière |
| M.   | LANNOY   | Damien          | Biopharmacie, Pharmacie Galénique<br>et Hospitalière |
| Mme  | ODOU     | Marie-Françoise | Bactériologie - Virologie                            |

### Liste des Maîtres de Conférences

| Civ. | Nom       | Prénom       | Laboratoire                      |
|------|-----------|--------------|----------------------------------|
| M.   | AGOURIDAS | Laurence     | Chimie thérapeutique             |
| Mme  | ALIOUAT   | Cécile-Marie | Parasitologie - Biologie animale |

|     |                 |            |   |
|-----|-----------------|------------|---|
| M.  | ANTHÉRIEU       | Sébastien  | Toxicologie et Santé publique                               |
| Mme | AUMERCIER       | Pierrette  | Biochimie   |
| M.  | BANTUBUNGI-BLUM | Kadiombo   | Biologie cellulaire   |
| Mme | BARTHELEMY      | Christine  | Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière           |
| Mme | BEHRA           | Josette    | Bactériologie - Virologie                                   |
| M.  | BELARBI         | Karim-Ali  | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique      |
| M.  | BERTHET         | Jérôme     | Biophysique et Laboratoire d'application de RMN             |
| M.  | BERTIN          | Benjamin   | Immunologie   |
| M.  | BLANCHEMAIN     | Nicolas    | Pharmacotechnie industrielle                                |
| M.  | BORDAGE         | Simon      | Pharmacognosie  |
| M.  | BOSC            | Damien     | Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants |
| M.  | BRIAND          | Olivier    | Biochimie   |
| M.  | CARNOY          | Christophe | Immunologie   |
| Mme | CARON-HOUDE     | Sandrine   | Biologie cellulaire   |
| Mme | CARRIÉ          | Hélène     | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique      |
| Mme | CHABÉ           | Magali     | Parasitologie - Biologie animale                            |
| Mme | CHARTON         | Julie      | Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants |
| M.  | CHEVALIER       | Dany       | Toxicologie et Santé publique                               |
| Mme | DANEL           | Cécile     | Chimie analytique   |
| Mme | DEMANCHE        | Christine  | Parasitologie - Biologie animale                            |
| Mme | DEMARQUILLY     | Catherine  | Biomathématiques  |
| M.  | DHIFLI          | Wajdi      | Biomathématiques  |
| Mme | DUMONT          | Julie      | Biologie cellulaire   |
| M.  | EL BAKALI       | Jamal      | Chimie thérapeutique  |
| M.  | FARCE           | Amaury     | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL          |
| M.  | FLIPO           | Marion     | Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants |

|     |                       |                 |   |
|-----|-----------------------|-----------------|---|
| Mme | FOULON                | Catherine       | Chimie analytique   |
| M.  | FURMAN                | Christophe      | Institut de Chimie Pharmaceutique<br>Albert LESPAGNOL     |
| M.  | GERVOIS               | Philippe        | Biochimie   |
| Mme | GOOSSENS              | Laurence        | Institut de Chimie Pharmaceutique<br>Albert LESPAGNOL     |
| Mme | GRAVE                 | Béatrice        | Toxicologie et Santé publique                             |
| Mme | GROSS                 | Barbara         | Biochimie   |
| M.  | HAMONIER              | Julien          | Biomathématiques  |
| Mme | HAMOUDI-BEN<br>YELLES | Chérifa-Mounira | Pharmacotechnie industrielle                              |
| Mme | HANNOTHIAUX           | Marie-Hélène    | Toxicologie et Santé publique                             |
| Mme | HELLEBOID             | Audrey          | Physiologie   |
| M.  | HERMANN               | Emmanuel        | Immunologie   |
| M.  | KAMBIA KPAKPAGA       | Nicolas         | Pharmacologie, Pharmacocinétique et<br>Pharmacie clinique |
| M.  | KARROUT               | Younes          | Pharmacotechnie industrielle                              |
| Mme | LALLOYER              | Fanny           | Biochimie   |
| Mme | LECOEUR               | Marie           | Chimie analytique   |
| Mme | LEHMANN               | Hélène          | Législation et Déontologie<br>pharmaceutique              |
| Mme | LELEU                 | Natascha        | Institut de Chimie Pharmaceutique<br>Albert LESPAGNOL     |
| Mme | LIPKA                 | Emmanuelle      | Chimie analytique   |
| Mme | LOINGEVILLE           | Florence        | Biomathématiques  |
| Mme | MARTIN                | Françoise       | Physiologie   |
| M.  | MOREAU                | Pierre-Arthur   | Sciences Végétales et Fongiques                           |
| M.  | MORGENROTH            | Thomas          | Législation et Déontologie<br>pharmaceutique              |
| Mme | MUSCHERT              | Susanne         | Pharmacotechnie industrielle                              |
| Mme | NIKASINOVIC           | Lydia           | Toxicologie et Santé publique                             |
| Mme | PINÇON                | Claire          | Biomathématiques  |
| M.  | PIVA                  | Frank           | Biochimie   |

|     |            |           |   |
|-----|------------|-----------|---|
| Mme | PLATEL     | Anne      | Toxicologie et Santé publique                               |
| M.  | POURCET    | Benoît    | Biochimie   |
| M.  | RAVAUX     | Pierre    | Biomathématiques / service innovation pédagogique           |
| Mme | RAVEZ      | Séverine  | Chimie thérapeutique  |
| Mme | RIVIÈRE    | Céline    | Pharmacognosie  |
| M.  | ROUMY      | Vincent   | Pharmacognosie  |
| Mme | SEBTI      | Yasmine   | Biochimie   |
| Mme | SINGER     | Elisabeth | Bactériologie - Virologie                                   |
| Mme | STANDAERT  | Annie     | Parasitologie - Biologie animale                            |
| M.  | TAGZIRT    | Madjid    | Hématologie   |
| M.  | VILLEMAGNE | Baptiste  | Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants |
| M.  | WELTI      | Stéphane  | Sciences Végétales et Fongiques                             |
| M.  | YOUS       | Saïd      | Chimie thérapeutique  |
| M.  | ZITOUNI    | Djamel    | Biomathématiques  |

### Professeurs Certifiés

| Civ. | Nom      | Prénom    | Laboratoire |
|------|----------|-----------|-------------|
| Mme  | FAUQUANT | Soline    | Anglais     |
| M.   | HUGES    | Dominique | Anglais     |
| M.   | OSTYN    | Gaël      | Anglais     |

### Professeur Associé - mi-temps

| Civ. | Nom      | Prénom     | Laboratoire   |
|------|----------|------------|---|
| M.   | DAO PHAN | Haï Pascal | Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants |
| M.   | DHANANI  | Alban      | Législation et Déontologie pharmaceutique                   |

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

| Civ. | Nom      | Prénom     | Laboratoire                                      |
|------|----------|------------|--|
| Mme  | CUCCHI   | Malgorzata | Biomathématiques                                 |
| M.   | DUFOSSEZ | François   | Biomathématiques                                 |
| M.   | FRIMAT   | Bruno      | Pharmacologie,<br>Pharmacocinétique et Pharmacie |
| M.   | GILLOT   | François   | Législation et Déontologie<br>pharmaceutique     |
| M.   | MASCAUT  | Daniel     | Pharmacologie,<br>Pharmacocinétique et Pharmacie |
| M.   | ZANETTI  | Sébastien  | Biomathématiques                                 |

### AHU

| Civ. | Nom      | Prénom    | Laboratoire   |
|------|----------|-----------|---|
| Mme  | CUVELIER | Élodie    | Pharmacologie, Pharmacocinétique et<br>Pharmacie clinique |
| Mme  | DEMARET  | Julie     | Immunologie   |
| M.   | GRZYCH   | Guillaume | Biochimie   |
| Mme  | HENRY    | Héloïse   | Biopharmacie, Pharmacie Galénique<br>et Hospitalière      |
| Mme  | MASSE    | Morgane   | Biopharmacie, Pharmacie Galénique<br>et Hospitalière      |

### ATER

| Civ. | Nom       | Prénom    | Laboratoire  |
|------|-----------|-----------|--|
| M.   | GHARBI    | Zied      | Biomathématiques   |
| Mme  | FLÉAU     | Charlotte | Médicaments et molécules pour agir<br>sur les systèmes vivants |
| Mme  | N'GUESSAN | Cécilia   | Parasitologie - Biologie animale                               |
| M.   | RUEZ      | Richard   | Hématologie  |
| M.   | SAIED     | Tarak     | Biophysique et Laboratoire<br>d'application de RMN             |
| Mme  | VAN MAELE | Laurye    | Immunologie  |

### Enseignant contractuel

| Civ. | Nom         | Prénom  | Laboratoire                                       |
|------|-------------|---------|---|
| M.   | MARTIN MENA | Anthony | Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière |

## ***Faculté de Pharmacie de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**



# Remerciements

## **À Monsieur le Docteur Benjamin BERTIN,**

Pour l'honneur que vous me faites en venant présider mon jury. Je suis très touché que vous ayez accepté. Veuillez trouver en ces mots l'expression de ma gratitude et de mon respect.

## **À Madame le Docteur Anne GARAT,**

Il me semble si loin le temps où je t'ai demandé de bien vouloir diriger ma thèse. Je tiens à te témoigner toute ma gratitude pour ton aide et ta disponibilité dans cette aventure malgré toutes les embûches auxquelles nous avons dû faire face. Ce fut un réel plaisir de travailler avec toi. Tu remercieras Étienne de ma part pour avoir bien voulu transmettre les documents.

## **À Madame le Docteur Monique MATHIEU,**

Je suis vraiment honoré que vous soyez là pour juger mon travail. Je tiens à vous remercier d'offrir aux étudiants l'opportunité de travailler au sein de l'équipe du Centre Antipoison de Lille. Une expérience qui m'a été bénéfique et m'a permis d'apprendre et d'approfondir mes connaissances.

## **À Madame le Docteur Dominique MARY,**

Je tiens à te remercier d'avoir spontanément accepté de juger ce travail et de l'intérêt que tu y as porté. Je te prie de trouver là mon plus profond respect.

## **À toute l'équipe du Centre Antipoison de Lille,**

Je vous remercie pour toutes ces années où j'ai tant appris à vos côtés.

À Damien, merci pour ton aide qui m'a permis d'écrire cette thèse.

À Patrick, merci pour la relecture et les corrections que tu y as apportées. Elles m'ont été très utiles.

## **À mes amis,**

Merci à vous d'être présents.

## **À mes parents et mon frère,**

Merci de m'avoir toujours soutenu. Vous avez toujours été présents pour moi. Je vous suis tellement reconnaissant.

## **À Tasneem,**

Sans toi, ce travail n'aurait jamais vu le jour. Je tiens à te dédicacer cette thèse. Depuis mon arrivé en France, t'as été une seconde mère pour moi. J'espère toujours te rendre fier.

## **À Marie,**

Merci d'avoir cru en moi. J'espère qu'un jour je pourrai te rendre le service qui m'a permis de faire mes études.

**À Sylviane,**

Merci de toujours nous soutenir Camille et moi. Même si me supporter n'est pas toujours chose facile.

**À Camille,**

Henry de Montherlant a dit : " la vie n'a qu'un sens : y être heureux ". Depuis qu'on se connaît, je suis si heureux que mon bonheur peut sembler irréel. Merci d'être là et de toujours me soutenir dans les moments difficiles. Notre nouvelle vie commence bientôt et elle ne sera que meilleure.

# Table des matières

|   |    |
|---|----|
| Introduction .....  | 15 |
| Première partie : Étude bibliographique des serpents venimeux en France<br>métropolitaine ..... | 19 |
| Chapitre 1 : Zoologie des serpents venimeux.....  | 21 |
| I. Généralités .....  | 23 |
| II. Les familles de serpents venimeux .....   | 23 |
| II.1. Les <i>Viperidae</i> .....  | 23 |
| II.2. Les <i>Atractaspididae</i> .....  | 24 |
| II.3. Les <i>Elapidae</i> .....   | 24 |
| II.4. Les <i>Colubridae</i> .....   | 24 |
| III. Les serpents autochtones .....   | 25 |
| III.1. Les vipères .....  | 25 |
| III.2. Les couleuvres .....   | 31 |
| III.3. Comment différencier une vipère d'une couleuvre ? .....                                  | 33 |
| IV. Les serpents exotiques .....  | 34 |
| IV.1. Les <i>Viperidae</i> .....  | 34 |
| IV.2. Les <i>Elapidae</i> .....   | 35 |
| IV.3. Les <i>Atractaspididae</i> .....  | 36 |
| V. L'élevage de serpents.....   | 37 |
| Chapitre 2 : Morsures et envenimations .....  | 39 |
| I. Épidémiologie.....   | 41 |
| II. Les morsures.....   | 41 |
| II.1. Les morsures légitimes.....   | 42 |
| II.2. Les morsures illégitimes .....  | 43 |
| II.3. Caractéristiques des morsures .....   | 43 |
| II.4. Différence entre morsures et envenimations.....   | 43 |
| III. Le venin des serpents .....  | 44 |
| III.1. Le venin des vipères autochtones .....   | 44 |
| III.2. Le venin des serpents exotiques .....  | 47 |
| III.3. La toxicocinétique du venin .....  | 48 |
| IV. Clinique et biologie des envenimations.....   | 49 |
| IV.1. Envenimations par les <i>Viperidae</i> .....  | 49 |
| IV.2. Envenimations par les <i>Elapidae</i> .....   | 54 |
| IV.3. Les tableaux cliniques mixtes .....   | 56 |
| IV.4. La gradation clinico-biologique.....  | 56 |

|  |     |
|--|-----|
| IV.5. Les facteurs péjoratifs d'une envenimation .....   | 58  |
| Chapitre 3 : Traitement des envenimations .....  | 59  |
| I. Les traitements pré-hospitaliers .....  | 61  |
| I.1. Les gestes de premiers secours .....  | 61  |
| I.2. Le transport du patient.....  | 65  |
| II. Les traitements hospitaliers.....  | 65  |
| II.1. Les traitements symptomatiques .....   | 65  |
| II.2. La sérothérapie antivenimeuse .....  | 67  |
| III. La prise en charge des envenimations en pratique.....   | 78  |
| III.1. L'accueil du patient au centre de soin .....  | 78  |
| III.2. Le choix du traitement .....  | 79  |
| III.3. Cas particulier : les serpents exotiques.....   | 80  |
| IV. Rôle du réseau des Centres Antipoison et de Toxicovigilance.....                                       | 80  |
| Deuxième partie : étude rétrospective des cas de morsures recensées au Centre<br>Antipoison de Lille ..... | 81  |
| Chapitre 1 : Matériel et méthodes .....  | 85  |
| I. Matériel.....   | 87  |
| II. Méthode .....  | 87  |
| Chapitre 2 : Résultats et discussions .....  | 89  |
| I. Caractéristiques des appels .....   | 91  |
| I.1. Répartition annuelle des appels .....   | 91  |
| I.2. Répartition géographique des appels.....  | 92  |
| I.3. Les espèces mises en cause .....  | 93  |
| I.4. Caractéristiques de la population .....   | 94  |
| II. Caractéristiques des envenimations vipérines .....   | 94  |
| II.1. Légitimité des morsures ? .....  | 94  |
| II.2. Répartition temporelle des morsures.....   | 95  |
| II.3. Caractéristiques cliniques des envenimations.....  | 96  |
| II.4. La prise en charge des envenimations vipérines .....   | 102 |
| II.5. Durée de surveillance.....   | 105 |
| II.6. Devenir des patients.....  | 105 |
| III. Les limites de l'étude.....   | 106 |
| Fiche de prévention .....  | 107 |
| Bibliographie .....  | 111 |

---

---

# **Introduction**

---

---



Chaque année, le réseau des Centres Antipoison et de Toxicovigilance recense environ 300 cas de morsures de serpents. Du fait de sa létalité, l'envenimation ophidienne n'est pas à négliger car le pronostic vital du patient est rapidement mis en jeu sans traitement médical adéquat [1, 2].

À cause de son potentiel danger, le serpent possède une image négative et effrayante. Pourtant, l'élevage de serpents venimeux autochtones et exotiques connaît un succès croissant auprès des amateurs et des professionnels fascinés par ces reptiles. Une pratique qui peut désemparer les structures médicales qui sont habituellement confrontées qu'aux morsures de serpents autochtones [2]. Face à ce risque croissant, nous avons décidé d'établir un état des lieux des envenimations ophidiennes en France métropolitaine.

À travers un travail bibliographique, nous présenterons dans un premier temps les critères morphologiques et éthologiques qui caractérisent les serpents venimeux. Afin de mieux comprendre la dangerosité des espèces venimeuses, nous détaillerons la composition et les caractéristiques pharmacologiques du venin. Enfin, nous dresserons l'attitude thérapeutique à adopter face à une morsure.

En se basant sur notre travail bibliographique, nous avons réalisé une étude rétrospective des cas de morsures avérées de serpents reçus au Centre Antipoison de Lille du 1<sup>er</sup> Janvier 1988 au 31 décembre 2017.

Finalement, nous avons rédigé une fiche pratique destiné aux pharmaciens d'officine pour les aider à réagir rapidement face à un cas de morsure par un serpent.



---

---

**Première partie : Étude bibliographique des  
serpents venimeux en France métropolitaine**

---

---



---

---

## **Chapitre 1 : Zoologie des serpents venimeux**

---

---



# I. Généralités

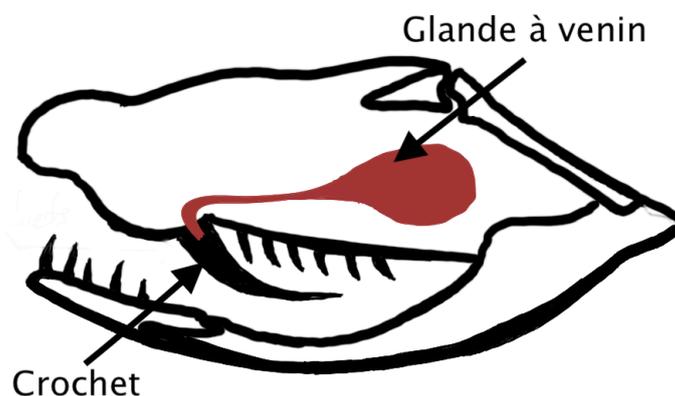
Les serpents appartiennent à l'embranchement des **Vertébrés**, à la classe des **Reptiles**, à l'ordre des **Squamates** et au sous-ordre des **Ophidiens** [3]. Cependant, les serpents venimeux ne forment pas une famille homogène d'un point de vue zoologique. On distingue 4 familles de serpents venimeux : les *Viperidae*, les *Atractaspididae*, les *Elapidae* et les *Colubridae*. Chaque famille se caractérise par un appareil venimeux qui se constitue de [4] :

- **Crochets** : longs et canaliculés. Ils permettent l'injection du venin lors d'une morsure.
- **Glandes à venin** : elles assurent la production du venin. Elles sont généralement reliées aux crochets par des canaux excréteurs.

## II. Les familles de serpents venimeux

### II.1. Les Viperidae

La famille des *Viperidae* se compose de **vipères** et de **crotales** qui se caractérisent par un appareil venimeux à denture **solénoglyphe** (crochets mobiles en avant du maxillaire) (**Figure 1**). Le venin est produit par la glande venimeuse et il est acheminé par un canal excréteur qui relie la glande venimeuse au crochet. Lors d'une morsure, une contraction des muscles de la glande venimeuse permet d'assurer l'injection du venin sous pression [4].



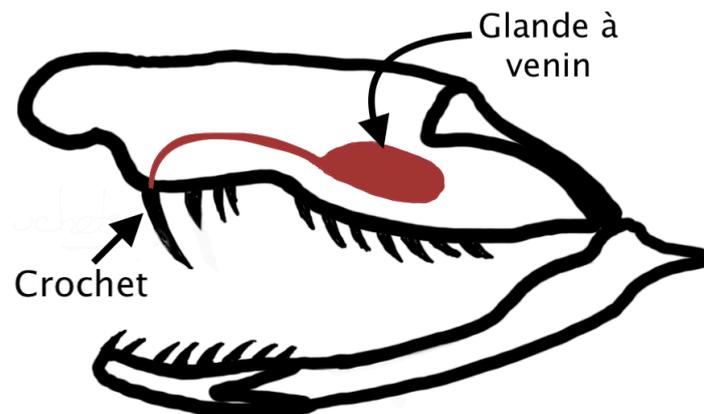
**Figure 1** : Schéma d'un appareil venimeux à denture solénoglyphe

## II.2. Les Atractaspididae

La famille des *Atractaspididae* se compose de **serpents-taupes** ou serpents fousseurs, comme la vipère taupe. L'appareil venimeux des *Atractaspididae* est semblable à celui des *Viperidae*. Ils diffèrent uniquement au niveau des crochets qui peuvent pivoter latéralement chez les *Atractaspididae* [4].

## II.3. Les Elapidae

La famille des *Elapidae* se compose de **cobras**, de **mambas**, de **bongares** et de **serpents-corail** qui se caractérisent par un appareil venimeux à denture **protéroglyphe** (petits crochets fixes en avant du maxillaire) (**Figure 2**). À l'égal des *Viperidae*, le venin est excrété en quantité variable par contraction des muscles sur la glande venimeuse [4].



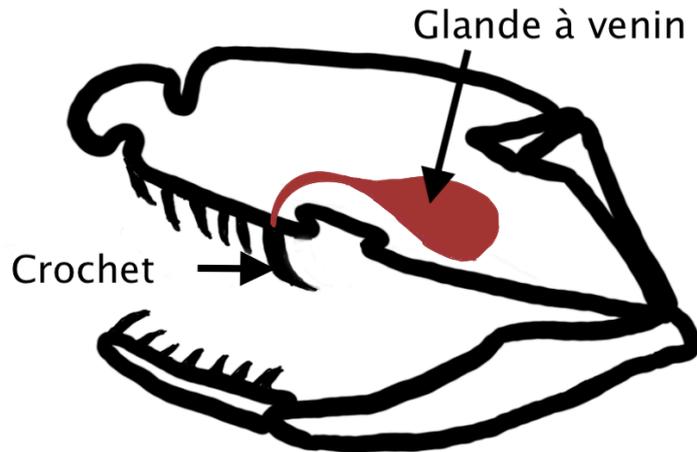
**Figure 2** : Schéma d'un appareil venimeux à denture protéroglyphe

## II.4. Les Colubridae

La famille des *Colubridae* se compose de **couleuvres**. Bien que cette famille soit considérée comme inoffensive, certaines espèces sont capables d'engendrer des envenimations. Au sein de cette famille, on retrouve deux types d'appareils venimeux [4] :

### **1. L'appareil venimeux à denture opisthoglyphe**

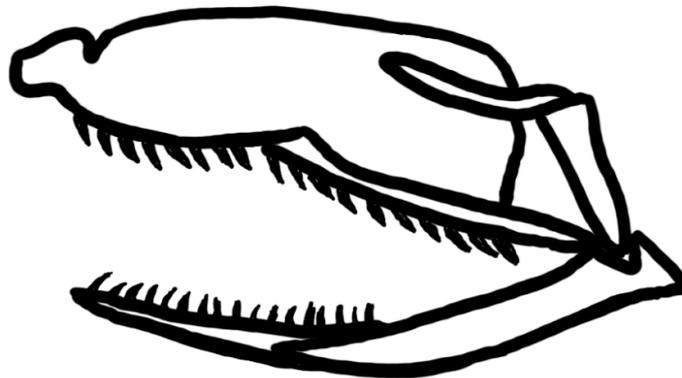
Les *Colubridae* **opisthoglyphes** (crochets en arrière du maxillaire) (**Figure 3**) possèdent au moins un crochet. Un conduit achemine le venin de la glande venimeuse à la base du crochet [4].



**Figure 3** : Schéma d'un appareil venimeux à denture opisthoglyphe

## 2. L'appareil venimeux à denture aglyphe

Les espèces **aglyphes** se caractérisent par un appareil venimeux dépourvu de crochets à venin (**Figure 4**). La sécrétion du venin s'effectue directement au niveau de la muqueuse buccale. Un contact étroit entre la muqueuse buccale et le tissu cutané permet l'introduction du venin dans la plaie lors d'une morsure. Ces espèces ne sont pas dangereuses pour l'Homme [4].



**Figure 4** : Schéma d'un appareil venimeux à denture aglyphe

## III. Les serpents autochtones

Les vipères et les couleuvres sont les deux espèces autochtones en France métropolitaine [4].

### III.1. Les vipères

Les vipères appartiennent toutes au genre *Vipera*, famille des *Viperidae* et sous-famille des *Viperinae*. On retrouve quatre espèces de vipères en France [5] :

- *Vipera aspis*, ou vipère aspic ou vipère commune ou vipère cuivrée,
- *Vipera berus*, ou vipère péliade ou vipère du Nord,
- *Vipera seoanei*, ou vipère de Séoane ou vipère des Pyrénées,
- *Vipera ursinii*, ou vipère d'Orsini.

La vipère aspic et la vipère péliade sont les deux espèces majoritaires sur le territoire et elles constituent le principal risque venimeux en France métropolitaine [5].

### III.1.1. Morphologie des vipères

En se basant sur la description de Ferri [5], la famille des *Viperidae* autochtone présente les caractéristiques morphologiques suivantes :

➤ Le corps (Figure 5) :

- Une taille adulte qui varie de 30 à 85 centimètres,
- Un corps massif et trapu,
- Une queue courte (1/10ème à 1/7ème du corps).

➤ La tête (Figure 5) :

- Une tête triangulaire nettement distincte du corps et recouverte de petites écailles,
- Plusieurs rangées d'écailles (entre 2 et 3) entre l'œil et la lèvre supérieure,
- Une pupille verticale ou elliptique qui rétrécit à la lumière,



**Figure 5 :** Morphologie des vipères (Source : [www.vipera.fr](http://www.vipera.fr))

Les vipères autochtones présentent des différences morphologiques qui sont difficilement appréhendables dans la nature. Cependant, elles permettent une identification précise de l'animal et la mise en place rapide d'un traitement adapté à la

suite d'une morsure. En se basant sur les descriptions de Gruber et Parmentier [3], nous avons résumé les particularités morphologiques des différentes espèces dans le **Tableau 1** [5] et la **Figure 6**.

**Tableau 1** : Particularités morphologiques des vipères autochtones

|  | Vipère aspic                      | Vipère péliade                      | Vipère de Séoane   | Vipère d'Orsini   |
|--|-----------------------------------|-------------------------------------|--|---|
| <b>Coloration</b>                        | Marron variable                   | Marron ou gris                      | Marron   | Jaune, marron, gris ou vert olive                           |
| <b>Rostre</b>                            | Relevé                            | Arrondi                             | Légèrement arqué   | Légèrement pointu   |
| <b>Rangées d'écailles sous-oculaires</b> | 2 à 3                             | 2                                   | 2  | 2   |
| <b>Plaqué céphalique</b>                 | Aucune                            | Oui                                 | Oui  | Oui   |
| <b>Bande sur la tête</b>                 | Foncée et en V au-dessus de l'œil | En X ou en V à l'arrière de la tête | 2 à 3 bandes transversales foncées, V foncé sur la nuque | V sur la nuque, Dessous de la gorge blanc jaunâtre          |
| <b>Dos</b>                               | Bande noire transversale ondulée  | Bande foncée et ondulée             | Bande ondulée  | Bande ondulée, foncée, bordée de noir                       |
| <b>Ventre</b>                            | Gris à nuances ou tâches foncées  | Gris-brun, brun-noir ou noir        | Gris foncé à noir  | Noirâtre, gris foncé ou rougeâtre, souvent à tâches éparées |
| <b>Taille (cm)</b>                       | 60 - 90                           | 60 - 85                             | 45 - 75  | 30 - 50   |



**Figure 6** : Morphologies des vipères autochtones (Source : [www.vipera.fr](http://www.vipera.fr))

### **III.1.2. Habitat, période d'activité et répartition géographique**

Les vipères, comme tout serpent, sont des animaux poïkilothermes et l'exposition au soleil permet la thermorégulation.

En France métropolitaine, les vipères entrent en hibernation à partir du mois d'octobre pour n'en ressortir qu'à partir du mois de février. Ce sont des serpents majoritairement diurnes et certaines espèces sont actives dès l'aurore lorsque les conditions climatiques sont favorables [6].

#### **III.1.2.1. La vipère aspic (*Vipera aspis*)**

C'est une espèce montagnaise que l'on peut rencontrer jusqu'à plus de 2500 mètres d'altitude. Elle vit principalement sur les pentes sèches et ensoleillées, les portants de blocs rocheux, des broussailles et des murs de pierres sèches [3].

La vipère aspic est active de jour au printemps et en automne, mais en été, elle est uniquement active au crépuscule. Son hibernation dure 6 mois [3].

C'est la vipère la plus répandue en France métropolitaine. Étant donné qu'il s'agit d'une espèce qui requiert un endroit sec et chaud, elle se retrouve essentiellement au sud de la Loire. La vipère aspic est absente en Bretagne, en Haute-Normandie, dans les Hauts-de-France et dans les Ardennes. Elle se retrouve également en Italie, en Andorre, dans le nord-est de l'Espagne, en Suisse et ponctuellement dans l'extrême sud-ouest de l'Allemagne (**Figure 7**) [7].



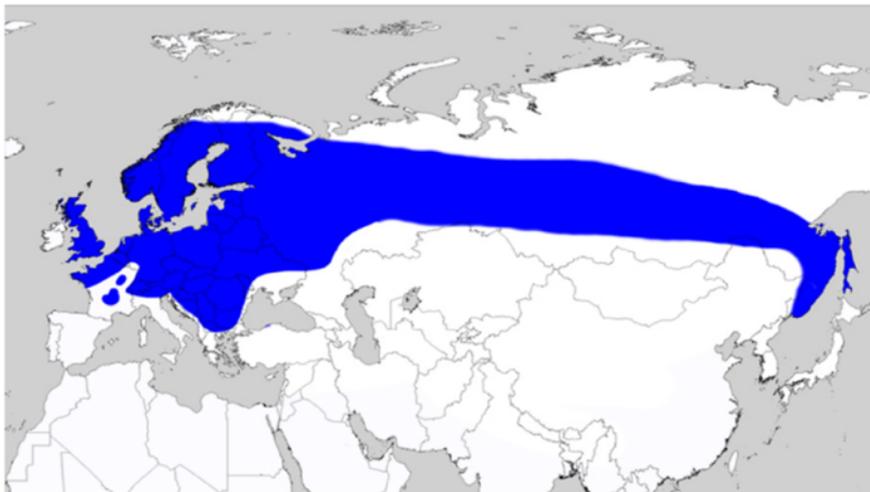
**Figure 7** : Répartition géographique de la vipère aspic (Source : [www.vipera.fr](http://www.vipera.fr))

### III.1.2.2. La vipère péliade (*Vipera berus*)

Préférant la fraîcheur et l'humidité, la vipère péliade vit principalement dans les marais, les tourbières, les marécages et au-dessus de la limite des forêts en montagne, jusqu'à 3000 mètres d'altitude [3].

Dans certaines régions, elle est active de jour à partir du mois de mars et elle est uniquement active au crépuscule pendant les grosses chaleurs. Son hibernation, souvent par colonies, dure 5 à 7 mois [3].

En France, on retrouve principalement la vipère péliade dans la moitié nord : les Hauts-de-France, la Normandie, la Bretagne et le Grand-Est. Elle est absente au sud de la Loire sauf dans une région limitée du Jura et du Massif Central au-dessus de 800 mètres d'altitude. Elle est l'espèce la plus répandue à travers l'Europe. On la retrouve de la Grande-Bretagne jusqu'aux côtes de la Russie et du sud de la Grèce jusqu'aux pays Scandinaves (**Figure 8**) [7, 8].



**Figure 8** : Répartition géographique de la vipère péliade (Source : [www.vipera.fr](http://www.vipera.fr))

### III.1.2.3. La vipère de Séoane (*Vipera seoanei*)

On rencontre la vipère de Séoane vers 800 mètres d'altitude. Elle vit dans des régions chaudes et humides, à précipitations abondantes. Elle habite principalement sur des versants pierreux avec une végétation abondante [3].

C'est une espèce craintive qui est active dès le printemps. Son hibernation dure de 3 à 4 mois [3].

On rencontre peu la vipère de Séoane en France. Elle se cantonne à un petit territoire du sud-ouest des Pyrénées-Atlantiques. C'est une espèce endémique du nord-ouest de la péninsule ibérique (**Figure 9**) [7].



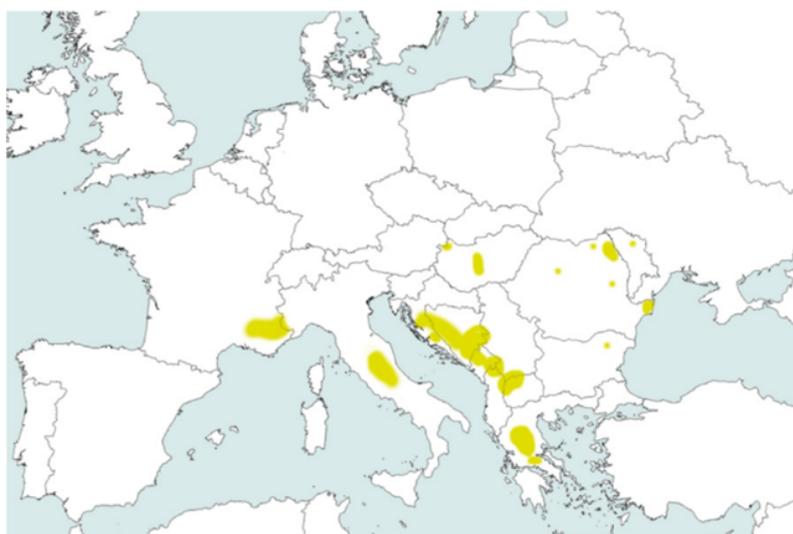
**Figure 9** : Répartition géographique de la vipère de Séoane (Source : [www.vipera.fr](http://www.vipera.fr))

#### **III.1.2.4. La vipère d'Orsini (*Vipera ursinii*)**

La vipère d'Orsini se retrouve dans les montagnes d'Europe jusqu'à 2000 mètres d'altitude. Elle habite dans les plaines humides ou parcourues par des cours d'eau [3].

La vipère d'Orsini n'aime pas les grandes périodes de chaleur et l'excès de soleil. Elle est active dès le printemps et son hibernation dure 6 mois.

La vipère d'Orsini est très rare en France et son territoire se cantonne dans les Hautes-Alpes, les Alpes de Haute-Provence, le Vaucluse et dans les Alpes-Maritimes au-delà de 1000 mètres d'altitude. On la retrouve également à travers toute l'Europe et l'Asie, sous forme de petites populations (**Figure 10**) [7].



**Figure 10** : Répartition mondiale de la vipère d'Orsini (Source : [www.vipera.fr](http://www.vipera.fr))

### **III.1.3. Reproduction**

Les vipères sont des espèces ovovivipares (les œufs éclosent à l'intérieur du corps maternel). Au cours de la gestation, les femelles se déplacent peu et elles s'exposent plus au soleil afin de garder une température élevée qui permet la maturation des œufs [6].

L'accouplement et la naissance sont des activités saisonnières. Dans les pays tempérés, l'accouplement a lieu au printemps et 83 à 100 jours plus tard, naissent 5 à 20 vipereaux en moyenne. Chez la vipère aspic, un second accouplement a lieu en automne [6].

### **III.1.4. Les vipères : proies et prédateurs**

Ce sont des animaux essentiellement terricoles, spécialisés dans le camouflage, qui chassent dans un périmètre limité et à des heures régulières. L'alimentation des vipères dépend essentiellement du biotope. Les vipères se nourrissent principalement de lézards et de petits rongeurs [6].

Les vipères sont elles-mêmes des proies. L'Homme est leur principal ennemi, mais certaines espèces de mammifères (par exemple les blaireaux ou les hérissons) et d'oiseaux (par exemple les faisans ou les dindes) peuvent les chasser [6, 9].

## **III.2. Les couleuvres**

Les couleuvres appartiennent à la famille des **Colubridae** et se divisent en deux sous-familles selon leurs appareils venimeux [6] :

### **1. Les Boïginés**

Les boïginés sont **opisthoglyphes**. Ces espèces sont les seules espèces de *Colubridae* qui présentent un risque d'envenimation pour l'Homme. Cependant, la localisation des crochets venimeux et la faible activité du venin de cette sous-famille font qu'on peut la considérer comme non dangereuse. La seule représentante de cette sous-famille en France est la **couleuvre de Montpellier** ou *Malpolon monspessulanus* (Cf. chapitre 1 section III.2.3).

### **2. Les Colubrinés**

Les colubrinés sont **aglyphes**. Ces espèces ne sont pas dangereuses pour l'Homme.

### **III.2.1. Morphologie des couleuvres**

Les couleuvres ont les caractéristiques morphologiques suivantes (**Figure 11**) [5] :

- Un corps long et fin,
- Une queue de taille variable (plus ou moins filiforme),
- Une tête arrondie et faiblement distincte du corps,
- Une tête recouverte de plaques céphaliques,
- Les pupilles rondes.



**Figure 11** : Photographie de la couleuvre de Montpellier (Source : serpentsdefrance.fr)

### **III.2.2. Habitat, période d'activité et proies des couleuvres**

Les couleuvres s'adaptent parfaitement aux différents climats et elles peuplent toutes sortes d'habitats [6].

Dans les pays tempérés, une couleuvre peut hiberner plusieurs mois et la période d'activité va du printemps au début de l'hiver. L'accouplement a lieu à la sortie d'hibernation et les vipereaux naissent à la fin de la période estivale [6].

La couleuvre s'alimente de lézards, de petits mammifères et d'oiseaux en fonction du biotope [3, 5].

### **III.2.3. La couleuvre de Montpellier**

La couleuvre de Montpellier (*Malpolon monspessulanus*) est une espèce de couleur brun clair à marron sombre qui peut mesurer jusqu'à 2m de long (**Figure 11**). Elle

réside dans les zones ensoleillées, sèches et avec peu de végétation. Elle se retrouve dans le sud de la France (**Figure 12**).



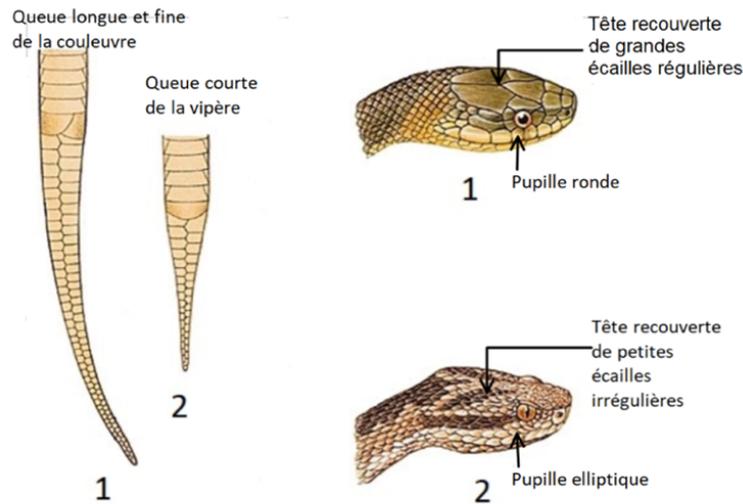
**Figure 12** : Répartition géographique de la couleuvre de Montpellier (Source : serpentsdefrance.fr)

### **III.3. Comment différencier une vipère d'une couleuvre ?**

Morphologiquement, la vipère et la couleuvre présentent des similitudes qui peuvent être à l'origine d'une mauvaise prise en charge lors d'une morsure. Cependant, certains critères morphologiques permettent de rapidement les différencier (**Cf. Tableau 2 et Figure 13**) [3, 5].

**Tableau 2** : Différences morphologiques entre une couleuvre et une vipère

| Couleuvre                                      | Vipère   |
|--|--|
| Tête recouverte de grandes écailles régulières | Tête recouverte de petites écailles irrégulières |
| Tête non distincte du corps au repos           | Tête distincte du corps au repos                 |
| Pupille ronde                                  | Pupille elliptique et verticale                  |
| Aglyphe ou opisthoglyphe                       | Solénoglyphe                                     |
| Corps mince et effilé                          | Corps petit et trapu                             |
| Queue longue et fine                           | Queue courte                                     |



**Figure 13** : Différences morphologiques entre la couleuvre (1) et la vipère (2)  
(Source : larousse.fr)

Toutefois, les différences morphologiques sont difficilement appréhendables ou minimes selon les espèces et il nous semble nécessaire d'insister sur l'importance d'une consultation même si la victime pense avoir clairement identifié le serpent [6].

## **IV. Les serpents exotiques**

On dénombre environ 80 espèces de serpents exotiques [10] détenues en captivité sur le territoire français [4]. On les retrouve chez des herpétologues professionnels ou amateurs à des fins de recherches ou comme animal de compagnie (**Cf. chapitre 1 section V**) [11].

### **IV.1. Les Viperidae**

Pour rappel, la famille des *Viperidae* se compose de vipères et de crotales [6].

#### **IV.1.1. Morphologie des Viperidae**

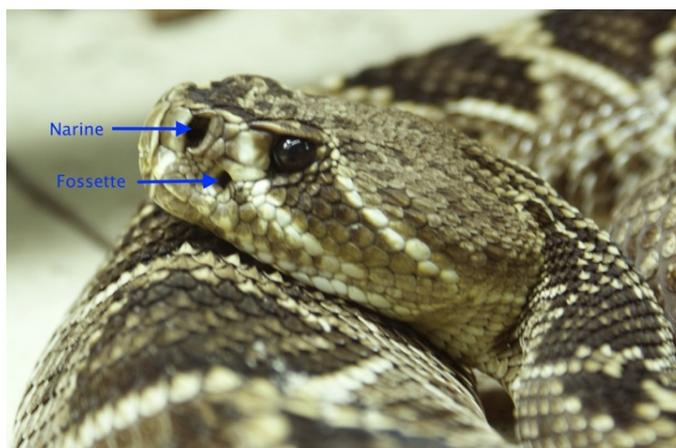
##### **IV.1.1.1. Les vipères**

Les vipères exotiques sont similaires aux vipères autochtones (**Cf. chapitre 1 section III.1.1**). La plus petite vipère est la vipère d'Orsini et la plus grande vipère est le *Bitis gabonica* qui peut mesurer jusqu'à 2 mètres [4].

##### **IV.1.1.2. Les crotales**

Les crotales se différencient des vipères par la présence d'une **fossette loréale thermo-réceptrice** (**Figure 14**). Elles mesurent entre 0,5 à 3,6 mètres. Certaines

espèces (*Crotalus sp* et *Sistrurus sp*) peuvent émettre des **signaux sonores** d'où leurs surnoms de « serpent à sonnette » [4].



**Figure 14** : Tête d'un crotale  
(Source : photographie de *Crotalus adamanteus* de Tim Vickers)

### **IV.1.2. Répartition géographique des *Viperidae***

Les vipères peuplent le continent Africain, l'Europe et l'Asie. Les crotales se trouvent principalement sur le continent Américain et en Asie. En Europe, on retrouve environ une quinzaine d'espèces du genre *Vipera* et un crotale originaire de la partie européenne des États Russes [4].

### **IV.1.3. Reproduction et alimentation**

Excepté certains crotales qui sont ovipares, les *Viperidae* sont dans la majorité ovovivipares [4]. Comme les vipères autochtones, les espèces exotiques s'alimentent en fonction du biotope : poissons, grenouilles, oiseaux... [4]

## **IV.2. Les Elapidae**

Pour rappel, la famille des *Elapidae* se compose de cobras, de mambas, de bongares et de serpents-corail [6].

### **IV.2.1. Morphologie des *Elapidae***

La taille varie de 10 centimètres pour les bongares et serpents-corail à 6m de long pour le cobra royal (le plus grand serpent venimeux au monde) [4].

Les morphologies sont diverses et variées mais chaque espèce présente des signes distinctifs [12] :

- Les cobras ont une coiffe qui se déploie lorsqu'ils sont excités ou alarmés.
- Le genre indien *Naja* possède une paire d'ocelles d'où leur titre de « serpent à lunettes ».
- Les mambas mesurent de 2 à 4 mètres et sont généralement de couleur verte.
- Les bongares ont une tête aplatie avec de petits yeux à iris noirs. Le cou est absent, le corps est composé de section triangulaire avec des écailles dorso-médianes élargies.
- Les serpents-corail mesurent 0,1 à 1,5 mètres et ils ont une tête ovoïde peu distincte du corps, une queue courte, un corps cylindrique et massif.

#### **IV.2.2. Répartition géographique**

Les *Elapidae* peuplent les régions chaudes du globe excepté l'Europe [4]. Sur le continent Américain, on retrouve uniquement les serpents-corail. En Asie, on retrouve des cobras, des bongares et des serpents-corail. Environ 70% de la faune ophidienne de l'Australie et la Nouvelle-Guinée sont des *Elapidae*. C'est dans ces deux pays que vivent les 3 serpents venimeux le plus redoutables : *pseudonaja textilis*, *notechis scutatus* et *oxyuranus scutellatus*.

#### **IV.2.3. Reproduction et alimentation**

Les *Elapidae* sont majoritairement ovipares. Comme les autres espèces, ils s'alimentent en fonction du biotope : petits mammifères, grenouilles, lézards. Les serpents-corail sont essentiellement ophiophages [12].

### **IV.3. Les Atractaspididae**

Pour rappel, la famille des *Atractaspididae* se compose de serpents fouisseurs ou encore appelés vipères-taupes.

#### **IV.3.1. Morphologie des Atractaspididae**

Ce sont des serpents de **petite taille**, **minces** et **cylindriques**. Les écailles sont **lisses** et **brillantes** de couleur **grise** ou **noire** avec parfois le ventre blanc [13].

### **IV.3.2. Répartition géographique**

Les serpents fouisseurs vivent essentiellement sous terre dans des zones désertiques ou semi-désertiques. On les trouve dans tous les pays d'Afrique subsaharienne, en Israël et dans la partie sud-ouest de la péninsule arabique [13].

### **IV.3.3. Reproduction et alimentation**

Les *Atractaspididae* sont ovipares et ils se nourrissent de petits vertébrés : lézards, serpents, amphibiens ou rongeurs [13].

## **V. L'élevage de serpents**

Traditionnellement, les serpents détenus en captivité se retrouvent dans des centres de recherche publics ou privés, dans des muséums, dans des centres capacitaires et dans des centres d'expositions fixes ou mobiles [11].

À cause de leur potentiel venimeux, les serpents engendrent de la peur chez la plupart d'entre nous. En dépit de cette peur ou à cause d'elle, certains vouent un véritable culte aux serpents venimeux et n'hésitent pas à prendre des risques pour en faire des animaux de compagnie [11]. Les serpents ont donc depuis peu intégré la liste des Nouveaux Animaux de Compagnie (N.A.C) et les serpents venimeux sont indéniablement les plus dangereux animaux de cette nouvelle mode [14]. Ce phénomène constitue un vrai problème de santé publique en raison des morsures de serpents exotiques [2].

Le portrait de l'éleveur amateur est pratiquement impossible à faire mais les études menées sur le sujet démontrent certaines similitudes. Selon le profil des patients traités par le Centre Antipoison de Marseille [14], il s'agit de jeunes hommes qui sont souvent mordus à la main. Selon les études, on retrouve deux types d'individus :

- Des adolescents en difficultés scolaires ou sociales,
- Des adultes souffrant d'exclusions et présentant des troubles du comportement [14, 15].

Contrairement aux éleveurs professionnels, les amateurs ne se soucient pas des risques d'envenimations. De surcroit, ils sont rarement en possession des sérums antivenimeux des espèces qu'ils détiennent. Les espèces exotiques sont régulièrement la source d'envenimations sévères [14] (**Cf. chapitre 2 section IV**).



---

---

## **Chapitre 2 : Morsures et envenimations**

---

---

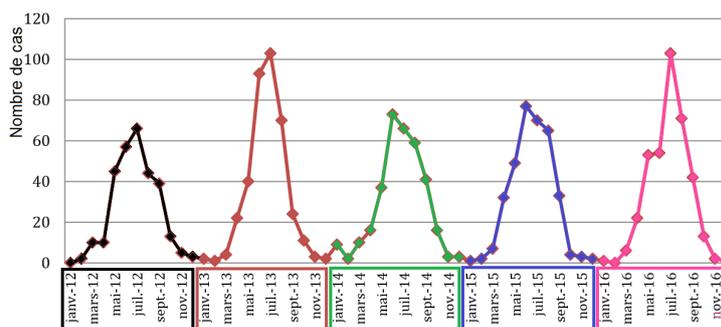


# I. Épidémiologie

Chaque année, le réseau des Centres Antipoison et de Toxicovigilance (CAPTV) rapporte environ 300 cas de morsures par serpents terrestres [2]. On estime l'incidence moyenne des morsures de serpents à environ 3,5 cas pour 100 000 habitants avec l'incidence la plus élevée dans la région Pays-de-la-Loire (6,8 cas pour 100 000 habitants) [6, 16]. Parmi ces cas :

- 61% étaient dus à une vipère,
- 8% dus à une couleuvre,
- 31% dus à d'autres espèces ou d'espèces inconnues [17].

En France, le risque de morsures est plus élevé en période estivale et aux heures les plus chaudes. C'est entre avril et septembre qu'ont lieu 90% des morsures (**Figure 15**). L'activité ophidienne corrélée aux activités humaines permettent d'expliquer l'augmentation du nombre de morsures durant la période estivale [18].



**Figure 15** : Répartition mensuelle des morsures par serpents terrestres enregistrées par les Centres Antipoison [19]

Comme indiqué précédemment (**Cf. chapitre 1 section III.1**), la vipère aspic est majoritairement présente en France métropolitaine et elle caractérise le risque venimeux. Néanmoins, le risque venimeux ne doit pas négliger les morsures par des serpents exotiques dont le nombre est en augmentation depuis quelques années et devient une réelle menace pour la population ou les services de secours [2].

## II. Les morsures

Les serpents sont des espèces **craintives**, **fuyantes** et principalement **sédentaires**. La morsure chez l'Homme n'est qu'un **moyen de défense** lorsque le serpent se sent **acculé** ou lorsqu'il est **saisi** [3].

Généralement, **deux traces de crochets** espacées de quelques millimètres sont pathognomoniques d'une morsure de serpent (**Figure 16**) [8]. Lors de morsures multiples, on observe plusieurs traces de crochets, tandis que parfois on observe une seule trace de crochet si un des crochets ne se déploie pas. En fonction des circonstances, on distingue deux types de morsures : les morsures **légitimes** et les morsures **illégitimes**.



**Figure 16** : Traces de crochets après une morsure de vipère aspic [20]

## **II.1. Les morsures légitimes**

On parle de morsures **légitimes** ou **accidentelles** lorsque la morsure a lieu lors d'une rencontre avec le serpent dans son milieu naturel. La survenue des morsures accidentelles suit une **périodicité saisonnière** et un rythme **nycthéméral** : en journée du printemps à l'automne. Ces morsures représentent la majorité des cas de morsures en France. Les activités humaines susceptibles d'entraîner une morsure dépendent du pays [6] :

### **1. Les pays en voie de développement**

Dans les pays en voie de développement, les morsures surviennent généralement lors des **activités professionnelles**. L'agriculture est peu mécanisée et les risques d'accidents augmentent fortement dans les zones rurales. Ainsi, 75% des morsures surviennent au cours de travaux agricoles, de la chasse ou de déplacements pédestres en rapport avec le travail [6].

### **2. Les pays industrialisés**

Dans les pays industrialisés, les accidents de nature professionnelle sont devenus rares à la suite de la mécanisation de l'agriculture et du port d'équipements de protection vestimentaires. Les morsures surviennent généralement lors des **activités récréatives**. Les randonneurs, sportifs ou promeneurs sont plus à risques en raison d'une part, de l'habillement plus léger, et d'autre part, d'un comportement plus désinvolte [6]. Plusieurs autres activités estivales constituent également un risque

d'exposition : s'étendre dans l'herbe, marcher dans les hautes herbes, mettre les mains à portée d'un abri potentiel ou s'asseoir sur un mur de pierres...[6]

## **II.2. Les morsures illégitimes**

On parle de morsure **illégitime** lorsque la morsure a lieu suite à la manipulation du serpent. Les morsures illégitimes s'observent principalement dans les pays industrialisés en région urbaines et elles ne suivent aucune périodicité saisonnière ou rythme nyctéméral [6].

Il est décrit dans la littérature [21], que contrairement à ce qu'il peut paraître, les morsures survenant chez des amateurs ne sont pas plus fréquentes que les morsures survenant chez des professionnels. Les manipulations occasionnant une morsure sont : le nettoyage de la cage, les soins vétérinaires et le prélèvement du venin. Ces gestes sont normalement effectués en sécurité en manipulant l'animal à l'aide d'instruments ou après l'avoir anesthésié. Cependant, la banalisation de ces actes augmente le risque d'envenimation par défaut d'attention ou de précautions [6].

## **II.3. Caractéristiques des morsures**

Selon la description des morsures faite dans la littérature [6, 13] :

- L'activité agricole, généralement pratiquée par des hommes, permet d'expliquer qu'on observe une incidence de morsure plus élevée chez l'homme dans les pays en voie de développement.
- L'incidence de morsure semble être équivalente pour les deux sexes dans les pays industrialisés.
- La majorité des morsures induites ont lieu au niveau de la main contrairement aux morsures accidentelles où 80% des morsures ont lieu au niveau des membres inférieurs [6].
- La gravité des morsures et les risques de complications sont plus élevés chez les enfants de moins de 15 ans et les femmes enceintes.

## **II.4. Différence entre morsures et envenimations**

### **II.4.1. La morsure blanche**

Une morsure « **blanche** » ou « **sèche** » est une morsure **sans inoculation de venin**. En France, cela concerne 30 à 50% des morsures de serpents qui n'engendrent que des symptômes locaux (douleurs et léger œdème) [13].

Dans certains cas, une morsure se traduit par une réaction d'anxiété qui ressemble à une envenimation : sueurs froides, vertiges, nausées, vomissements... Ces signes d'apparition rapides après une morsure disparaissent généralement en quelques minutes contrairement à une envenimation où les signes sont persistants [13].

#### **II.4.2. Les envenimations ophidiennes**

Une envenimation est une morsure **avec inoculation de venin**. La symptomatologie observée à la suite d'une envenimation dépend de la composition et du volume de venin injecté [6].

### **III. Le venin des serpents**

Le venin des serpents est un fluide biologique d'une grande complexité moléculaire qui est continuellement produit par les glandes venimeuses. Son interaction avec une grande variété de protéines-cibles (récepteurs, canaux ioniques, enzymes et facteurs sanguins) permet de rapidement altérer les fonctions vitales en agissant au niveau du système nerveux, de la cascade de la coagulation sanguine, du système cardiovasculaire, du système neuromusculaire, de l'intégrité cellulaire des tissus ou de l'homéostasie générale [13].

Majoritairement constitué de **toxines** (peptides) et d'**enzymes** (protéines), la composition du venin dépend de plusieurs facteurs : la variabilité génétique, l'origine géographique, l'âge, les préférences alimentaires et les conditions d'élevage [13].

#### **III.1. Le venin des vipères autochtones**

##### **III.1.1. Les toxines**

Les toxines sont des **polypeptides sans activité enzymatique** dont l'efficacité dépend de la dose de venin inoculée [22]. Ayant des activités spécifiques vis-à-vis des structures nerveuses et des membranes cellulaires, elles permettent d'**immobiliser** et de **tuer** la proie. Elles possèdent également une action inhibitrice au niveau enzymatique et elles potentialisent l'action d'autres composants du venin [6].

La composition varie en fonction des espèces mais on retrouve notamment [6] :

##### **1. Les cytotoxines**

Les cytotoxines entraînent la **lyse des membranes cellulaires** en perturbant la polarisation de la membrane cytoplasmique des cellules excitables. Elles provoquent

la libération de calcium dans le milieu extracellulaire, résultant en la contraction musculaire des muscles striés, lisses et cardiaques et *in fine* la mort cellulaire. Le venin des vipères françaises contient de faibles quantités de cytotoxines [4, 13].

## 2. Les myotoxines

Les myotoxines **altèrent directement la structure membranaire des cellules musculaires** afin d'augmenter la perméabilité aux ions entraînant la nécrose des cellules affectées [13].

## 3. Les désintégrines

Les désintégrines sont fréquentes dans le venin des *Viperidae*. Elles sont associées aux métalloprotéases [4]. Les désintégrines entraînent des dégâts rapides, voire mortels, sur l'organisme cible en **modifiant l'hémostase par liaison aux récepteurs des intégrines**. Il résulte en l'inhibition de l'agrégation plaquettaire donc la formation du clou plaquettaire. Ces toxines sont à l'origine d'importantes hémorragies externes ou internes [13].

## 4. Les neurotoxines

Les neurotoxines **bloquent la transmission neuromusculaire au niveau des synapses motrices**, paralysant ainsi la proie [6]. Elles agissent uniquement au niveau périphérique car elles sont incapables de passer la barrière hémato-méningée (22).

En France, seul le venin de la vipère aspic [23] possède des neurotoxines (phospholipases A2) qui interfèrent avec la libération de l'acétylcholine au niveau de la membrane présynaptique de la jonction neuromusculaire [13].

### III.1.2. Les enzymes

L'action catalytique des enzymes permet de **tuer** la proie mais contribue principalement à sa **digestion**. L'efficacité des enzymes dépend du temps de contact avec les tissus [6]. Lors des envenimations, l'action digestive du venin se traduit par des **hémorragies**, la **lyse** des tissus musculaires et la **nécrose** des tissus proches [4].

Le venin des *Viperidae* contient [6] :

#### 1. Les phospholipases A2

Les phospholipases A2 sont des enzymes lipolytiques présentes dans tous les venins de serpents [4]. Elles **hydrolysent** aussi bien les **phospholipides solubles** que **membranaires**. L'hydrolyse des phospholipides donne naissance à l'acide

arachidonique et *in fine*, produit des leucotriènes et des prostaglandines vasodilatatrices. Ces enzymes peuvent, par exemple, augmenter la perméabilité des globules rouges, provoquer la nécrose des tissus squelettiques et inhiber la libération des neuromédiateurs [6, 13].

## 2. Les hyaluronidases

Les hyaluronidases se retrouvent dans une majorité des venins de serpents [4]. Ces enzymes **dépolymérisent les mucopolysaccharides** responsables de la cohésion de tissu conjonctif. Il en résulte une destruction de la barrière cutanée et des tissus sous-jacents, facilitant ainsi la pénétration du venin [6, 13].

## 3. Les peptidases et les protéases

Les peptidases et les protéases sont principalement des enzymes digestives qui se retrouvent essentiellement dans le venin des *Viperidae* [4]. En plus des enzymes digestives, on retrouve [6, 24] :

- Les enzymes coagulantes

Ces enzymes peuvent avoir une **action pro- ou anticoagulante**. *In vitro*, elles activent la coagulation mais *in vivo*, le sang devient incoagulable : la formation massive de fibrine active le système fibrinolytique endogène qui détruit immédiatement les caillots formés et entraîne une coagulopathie de consommation. Cependant, ces troubles sont rarement observés lors d'envenimations par des espèces françaises [4].

- Les hémorragines

Les hémorragines sont des **métalloprotéases** qui détruisent la paroi vasculaire par hydrolyse des protéines de la membrane basale. Ceci augmente la perméabilité vasculaire et entraîne des saignements dans les tissus sous-jacents.

- Les kininogénases

Les kininogénases sont des enzymes libérant la bradykinine, peptide qui provoque une **hypotension** et une **algie locale**. Les kininogénases permettent d'expliquer la chute de pression artérielle observée lors des envenimations vipérines [6, 13].

## **III.2. Le venin des serpents exotiques**

Bien que le venin des serpents exotiques et le venin des serpents autochtones partagent une grande partie de leurs matériels enzymatiques, on note des différences au niveau des toxines [4].

### **III.2.1. Les Viperidae**

#### **III.2.1.1. Les espèces européennes**

En Europe, le venin des vipères est similaire. La vipère ammodyte et la vipère aspic sont les deux seules espèces européennes possédant des **neurotoxines** qui induisent des symptômes neurologiques [4].

#### **III.2.1.2. Les espèces africaines et asiatiques**

Le venin des espèces africaines et asiatiques agit principalement sur la **coagulation sanguine** et les **facteurs hémorragiques**. Le venin entraîne rapidement des hémorragies locales, des saignements et une nécrose du siège de la morsure [4].

#### **III.2.1.3. Les espèces américaines**

Le venin des crotales se divise en 2 groupes : ceux ayant des **propriétés neurotoxiques** et ceux provoquant des **hémorragies locales** ou qui agissent sur l'**hémostase**. Le venin de ces espèces est riche en protéases, en enzymes hémorragiques, en myotoxines et en enzymes coagulantes. On retrouve également un concentré d'enzymes hydrolytiques qui facilitent la digestion de la proie [4].

### **III.2.2. Les Elapidae**

#### **III.2.2.1. Les espèces africaines**

Les venins des cobras et des mambas sont connus pour leurs **fortes létalités**. Les **neurotoxines** ont une **action curarisante** et elles agissent sur la membrane post-synaptique de la plaque neuromotrice. On retrouve notamment des fasciculines qui inhibent l'acétylcholinestérase. Il résulte en une fasciculation et une fibrillation des muscles squelettiques [4].

Le venin des mambas contient également des **peptides** qui possèdent une activité spécifique à l'égard des canaux potassiques (les **dendrotoxines**) ou qui bloquent les récepteurs muscariniques [4].

### **III.2.2.2. Les espèces asiatiques**

Le venin des cobras asiatiques contient également des protéines **neurotoxiques** qui bloquent la transmission neuromusculaire. Elles se lient spécifiquement au récepteur de l'acétylcholine de la synapse neuromusculaire [4].

### **III.2.2.3. Les espèces américaines**

Le venin des serpents-coraïl a une composition similaire aux venins des espèces africaines et asiatiques. Il est riche en **neurotoxines** agissant sur la membrane post-synaptique des nerfs moteurs [4].

### **III.2.2.4. Les espèces australiennes**

Étant riche en phospholipases A2, le venin des espèces australiennes est considéré comme **le plus puissant des venins**. Le venin agit sur la membrane présynaptique et il entraîne une paralysie des muscles par blocage complet de la libération d'acétylcholine. On retrouve également chez ces espèces, des enzymes agissant sur l'hémostase et des myotoxines. Ces composants sont rarement retrouvés chez les *Elapidae* [4].

### **III.2.3. Les Atractaspididae**

Le venin des serpents fouisseurs est essentiellement composé de **peptides cardiotoxiques**, appelés **sarafotoxines**. Ce sont des analogues structuraux et fonctionnels des endothélines de mammifères qui induisent une **vasoconstriction** [13]. On observe également des manifestations cliniques de type hémorragique et nécrotique [13].

## **III.3. La toxicocinétique du venin**

### **III.3.1. La biodisponibilité du venin**

La biodisponibilité du venin ne varie pas en fonction de la dose administrée. Environ 65% de la quantité inoculée arrive dans la circulation sanguine [6].

### **III.3.2. Diffusion du venin**

La diffusion complète du venin se fait en **quelques minutes** après une administration par **voie intraveineuse**. Toutefois, l'administration du venin se fait par **voie intramusculaire** lors d'une morsure et une importante proportion de venin est retenue autour du point d'inoculation. Par voie intramusculaire, le venin gagne le compartiment

vasculaire en **10 à 15 minutes** et le **pic de concentration** est atteint en **1 à 4 heures** [6].

### **III.3.3. L'élimination du venin**

L'élimination du venin s'effectue par voie **hépatique** et **rénale**. La demi-vie d'élimination est d'environ **12 heures**. On retrouve moins de 5% du venin excrété sous forme inchangée dans les urines [6].

## **IV. Clinique et biologie des envenimations**

La symptomatologie des envenimations ophidiennes dépend de la composition du venin. Il est admis que le **venin des *Viperidae*** est riche en **enzymes hémolytiques** et **nécrosantes** et le **venin des *Elapidae*** est riche en **neurotoxines** [4].

### **IV.1. Envenimations par les *Viperidae***

On distingue deux types de syndromes lors d'une envenimation par les *Viperidae* : le **syndrome vipérin** qui peut évoluer vers la nécrose du membre mordu et le **syndrome hémorragique** [6].

#### **IV.1.1. Le syndrome vipérin**

Le syndrome vipérin est une **réaction inflammatoire** qui évolue en moins d'une demi-heure en un œdème d'aspect ecchymotique ou hémorragique (**Figure 17**). En fonction du venin des espèces, le syndrome vipérin peut conduire à la nécrose du membre mordu [6].



**Figure 17** : Œdème au niveau de la main après une envenimation [20]

##### **IV.1.1.1. La douleur**

La douleur apparaît rapidement et elle peut parfois être vive voire syncopale. C'est le premier signe d'une envenimation par *Viperidae* mais elle n'est **pas**

**pathognomonique** car elle est aussi présente à la suite d'une morsure blanche. La douleur est d'abord **d'origine mécanique** (injection de venin sous pression et en profondeur) et elle se ressent uniquement au niveau du point de morsure. La persistance de la douleur est liée à la présence de **bradykinine** et la douleur se propage en quelques minutes vers la racine du membre mordu [6].

#### **IV.1.1.2. L'œdème**

L'œdème est le **premier signe objectif** d'une envenimation par *Viperidae*. Sa gravité dépend de la quantité de venin injectée. Sans traitement, l'œdème augmente et il s'étend rapidement vers la racine du membre mordu. La **décroissance** étant **lente**, l'œdème ne constitue pas un bon marqueur de l'évolution clinique [6].

Une compression musculaire (syndrome de Loge) limitée autour du point d'inoculation du venin peut survenir à la suite de l'œdème. Il en résulte une compression des vaisseaux sanguins et *in fine*, une anoxie tissulaire qui peut évoluer en gangrène. Une mesure de la pression intra-compartimentale permet d'apprécier le risque d'anoxie tissulaire et d'instaurer un traitement chirurgical si nécessaire [6].

#### **IV.1.2. La nécrose**

Le venin des *Viperidae* est riche en **enzymes protéolytiques** qui entraînent la destruction des structures cellulaires et/ou interstitielles. Sans prise en charge rapide, la nécrose apparaît progressivement au niveau de la morsure. Cliniquement, on observe d'abord une **ecchymose** qui se transforme en plaque noirâtre en quelques heures [6].

En France, une nécrose est rare à la suite d'une morsure. Le venin des espèces françaises possède une **faible activité protéolytique** contrairement aux espèces exotiques, notamment les espèces africaines, avec qui les morsures évoluent rapidement vers la nécrose du membre mordu [4].

#### **IV.1.3. Le syndrome hémorragique et les troubles de l'hémostase**

De nombreux facteurs et enzymes agissant sur la coagulation sanguine sont présents dans le venin des *Viperidae*. Dans un premier temps, le venin active la formation du caillot. Puis, le sang devient incoagulable en raison de la consommation des facteurs de la coagulation et de la dissolution du caillot. Le syndrome hémorragique se décrit comme suit [6, 13] :

- **Initialement**, on observe un **saignement léger** au niveau de la morsure. Ce saignement va rapidement se diffuser à cause des hémorragines présentes dans le venin. La persistance du saignement atteste d'une hypocoagulabilité sanguine.
- En **24 à 48 heures**, on observe l'apparition d'**ecchymoses**. C'est un signe de gravité qui constitue le premier symptôme d'extériorisation du syndrome hémorragique. À ce stade, on observe également un purpura, des saignements du nez et de la bouche, du sang dans les crachats, les urines et/ou les selles, voire des hémorragies cérébrales ou viscérales profondes.
- En **10 à 15 jours**, on observe une **anémie sévère**.

La survenue d'une hémorragie ou une Coagulation Intravasculaire Disséminée peut entraîner la mort du patient.

Une observation de sang prélevé sur tube sec permet de rapidement confirmer les troubles de l'hémostase et d'apprécier l'incoagulabilité du sang. Un caillot anormal, fragmenté ou absent 20 à 30 minutes après un prélèvement démontre le risque d'un syndrome hémorragique [4].

Le syndrome hémorragique et l'œdème favorisent l'apparition de troubles cutanés : la peau perd en élasticité et se craquelle. Les troubles cutanés favorisent les surinfections et potentialisent les hémorragies [6].

#### **IV.1.4. Les signes généraux**

En fonction des espèces, on observe des **troubles digestifs**, des **signes cardiovasculaires** et/ou des **signes neurologiques** plus ou moins prononcés [25]. Les premiers signes généraux (hypotension artérielle, bradycardie ou malaise) apparaissent dans les **trente minutes** suivant la morsure [8, 26].

##### **IV.1.4.1. Les troubles digestifs**

On observe principalement des **nausées**, des **vomissements**, des **diarrhées** et des **douleurs abdominales**. Ces symptômes surviennent habituellement après un intervalle de **6 à 16 heures** [18]. Les pertes digestives peuvent atteindre plusieurs litres et le risque de déshydratation est élevé [8].

##### **IV.1.4.2. Les troubles cardiovasculaires**

Les troubles cardiovasculaires peuvent survenir dans les minutes qui suivent une morsure. On observe une **hypotension artérielle modérée** initialement due à la

bradykinine présente dans le venin qui provoque une **vasodilatation**. L'évolution vers un état de choc est possible s'il survient également une **hypovolémie** à cause des pertes plasmatiques et digestives et/ou une **hémorragie** provoquée par les troubles de l'hémostase [27, 28].

#### **IV.1.4.3. Les troubles neurologiques**

Les troubles neurologiques se manifestent par des **symptômes oculaires** (ptôsis, ophtalmoplégie, diplopie), une **dysarthrie**, des **vertiges**, une **dyspnée**, une **paresthésie diffuse** et des **troubles de la conscience**. Ces signes neurologiques apparaissent en **4 à 12 heures** après la morsure des espèces de *Viperidae* dont le venin contient des neurotoxines (par exemple : *vipera aspis aspis* présent dans le sud-est et *vipera aspis zinnikiri* présent dans le sud-ouest de la France métropolitaine) [26]. Les troubles neurologiques restent exceptionnels en Europe et ils n'évoluent jamais vers des paralysies majeures [27].

Pour toute intoxication, il convient de distinguer les troubles de la conscience dus à une hypotension et/ou une hypoxie, voire une hémorragie cérébrale, des troubles de la conscience dus aux neurotoxines. [25].

#### **IV.1.5. Les signes biologiques**

Pour toute morsure, un bilan biologique est nécessaire. Comme nous le verrons plus loin, le bilan biologique et les signes cliniques permettent de statuer sur le grade de l'envenimation (**Cf. chapitre 2 section IV.4**) [27].

Biologiquement, une envenimation se caractérise par une **augmentation des cytokines inflammatoires**, une **leucocytose**, une **anémie**, une **thrombocytopénie**, une **afibrinogénémie**, un **taux de prothrombine diminué**, et un **temps de céphaline activé augmenté** [4].

Dans certains cas, on observe également une **augmentation de la créatinine plasmatique**, signe d'une **insuffisance rénale**, ainsi qu'une **augmentation de la créatine phosphokinase**, signe d'une **rhabdomyolyse** [6].

#### **IV.1.6. Les complications liées à une envenimation**

##### **IV.1.6.1. L'œdème angioneurotique**

Dans certains rares cas, une morsure de serpent peut entraîner un œdème angioneurotique ou œdème de Quincke avec un gonflement de la glotte, de la langue

et des lèvres. L'allergie au venin de serpent semble être la principale cause mais cette étiologie est discutée car un œdème angioneurotique survient également chez des patients n'ayant jamais été mordus [6]. Il est possible qu'il s'agisse ici d'une caractéristique des morsures de *Viperidae* [27].

#### **IV.1.6.2. L'insuffisance rénale aigüe**

Dès l'apparition de l'œdème, une insuffisance rénale aigüe peut s'installer. La surveillance de la fonction rénale et la prise en charge de son étiologie sont souvent indispensables [13].

Généralement, l'insuffisance rénale est **secondaire** au syndrome hémorragique et son pronostic dépend du contrôle de ce dernier. Cependant, une destruction des néphrons liée à l'activité enzymatique des protéases et des phospholipases A2 de certaines espèces (les *Bothrops*, les *Atheris* et les *Proatheris*) peut être responsable d'une insuffisance rénale aigüe [6].

#### **IV.1.6.3. Les difficultés respiratoires**

Les difficultés respiratoires sont dues à la destruction des cellules épithéliales pulmonaires et la formation d'un thrombus qui obstrue les capillaires. Dans certains cas, l'envenimation évolue vers un syndrome de détresse respiratoire. Les difficultés respiratoires constituent une urgence médicale nécessitant une administration rapide d'oxygène ou une ventilation assistée [29].

#### **IV.1.6.4. L'insuffisance hépatique**

L'insuffisance hépatique aigüe est due à la destruction des cellules hépatiques par le venin. On retrouve une élévation des enzymes hépatiques, voire plus rarement une nécrose hépatocellulaire [29].

#### **IV.1.6.5. Le syndrome de Loge**

Comme précisé, l'œdème peut entraîner un syndrome de Loge. Il s'agit d'une complication majeure pouvant mener à une nécrose du tissu conjonctif du membre mordu [28].

#### **IV.1.6.6. Les infections**

La cavité buccale du serpent étant septique, une morsure peut entraîner un phlegmon des gaines synoviales ou un abcès qui nécessitera une prise en charge par antibiothérapie [29].

## **IV.2. Envenimations par les *Elapidae***

Le venin des *Elapidae* étant riche en **neurotoxines**, on peut observer deux syndromes en fonction des espèces [6] :

- **Syndrome muscarinique,**
- **Syndrome cobraïque.**

À la différence des envenimations par les *Viperidae*, la pénétration du venin des *Elapidae* est généralement **indolore** et entraîne rarement une inflammation locale [13].

### **IV.2.1. Le syndrome muscarinique**

Le syndrome muscarinique s'observe après la morsure d'un serpent du genre ***Dendroaspis*** (espèce africaine). C'est généralement un signe avant-coureur du syndrome cobraïque. Contrairement aux autres espèces, l'injection du venin du genre *Dendroaspis* est parfois douloureuse. Le syndrome muscarinique se manifeste par des **troubles sensoriels diffus** [6] :

- Sueurs froides,
- Larmoiements,
- Hypersalivation,
- Dysphagie,
- Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées, douleurs épigastriques,
- Troubles visuels et auditifs.

Ce tableau clinique est lié à la présence de **dendrotoxines** ou toxines **fasciculatrice** dans le venin de ces espèces qui favorisent la libération d'acétylcholine [6].

### **IV.2.2. Le syndrome cobraïque**

Pour rappel, les neurotoxines du venin des *Elapidae* bloquent la transmission de l'influx nerveux et elles provoquent une paralysie motrice. En fonction des espèces, l'action curarisante du venin est plus ou moins rapide.

Cliniquement, on observe [6] :

- **Des paresthésies neurosensorielles** (anesthésies, picotements, fourmillements, frissons) : elles se diffusent à partir du siège de la morsure vers le tronc et la tête.
- **Une ptôse palpébrale bilatérale et symétrique** : c'est le premier signe physique pathognomonique. Simultanément, on voit l'apparition d'un trismus et d'une hypotension artérielle qui peut évoluer vers un état de choc.
- **L'apparition d'une dyspnée** : elle se manifeste par un ralentissement du rythme respiratoire et le patient s'asphyxie progressivement. Parallèlement, le patient perd sa capacité à communiquer et une somnolence s'installe.

Sans traitement, la **mort** du patient par **paralysie des muscles respiratoires** survient en 2 à 10 heures [6].

#### **IV.2.3. Comment différencier le syndrome cobraïque du syndrome vipérin ?**

Les **premiers symptômes observés** permettent de différencier le syndrome cobraïque du syndrome vipérin. La diffusion du venin des *Viperidae* induit généralement une réaction inflammatoire intense avec douleurs, œdèmes et érythèmes contrairement à la diffusion du venin des *Elapidae* qui est généralement indolore mais s'accompagne de paresthésies qui remontent du siège de la morsure vers la racine du membre mordu [13].

Cependant, cette différenciation reste théorique car certaines envenimations peuvent présenter un tableau mixte, par exemple, un syndrome cobraïque avec œdème ou un syndrome vipérin avec des signes neurologiques.

#### **IV.2.4. La particularité des *Elapidae* australiens**

Le venin des espèces australiennes (du genre *Echis*) a la particularité de posséder des activateurs de la prothrombine provoquant un syndrome hémorragique similaire à celui des *Viperidae*. Le venin de ces espèces possède également des **activités myotoxiques** associées à l'activité des phospholipases A2. Il en résulte en la **destruction des tissus musculaires** atteints qui se traduit sur le plan clinique par des douleurs musculaires violentes. Biologiquement, on observe une myoglobinurie avec une élévation de la créatine phosphokinase [13].

#### **IV.2.5. Les serpents cracheurs**

Certaines espèces (par exemple le genre *Naja*) peuvent **projeter leurs venins** sous forme de fines gouttelettes dans les yeux de leurs victimes. Cliniquement, une vive brûlure se fait immédiatement ressentir sur l'œil atteint. Sans traitement adapté, la projection oculaire entraîne une kératoconjonctivite qui peut évoluer vers la cécité transitoire ou permanente de l'œil. Néanmoins, une projection oculaire n'entraîne pas d'envenimation systématique [6].

#### **IV.2.6. Les signes biologiques**

Les signes biologiques observés lors des envenimations par les *Elapidae* sont similaires aux signes biologiques observés lors des envenimations par les *Viperidae*. On dénote uniquement une diminution du nombre de leucocytes pour les espèces australiennes alors que les leucocytes augmentent pour les autres espèces [6].

#### **IV.2.7. Les complications liées à l'envenimation**

À l'exception des altérations de la fonction respiratoire, les complications sont rares à la suite d'une envenimation par les *Elapidae*. On peut observer une insuffisance rénale aiguë, des troubles hématologiques et cardio-vasculaires [6].

### **IV.3. Les tableaux cliniques mixtes**

L'envenimation par certaines espèces démontre un tableau mixte d'envenimation. Par exemple, le venin des espèces nord-américaines de crotales (*Crotalus atrox*, *Crotalus horridus* et *Crotalus scutulatus*) est riche en phospholipases et neurotoxines. Le venin de ces espèces induit des symptômes inflammatoires locaux très importants, des nécroses et un syndrome hémorragique sévère mais peut aussi induire des fasciculations, des troubles sensitifs et une profonde fatigue [6, 25].

### **IV.4. La gradation clinico-biologique**

Le **tableau 3** [30], résume la gradation clinico-biologique qui permet d'évaluer la gravité d'une envenimation pour n'importe quelle espèce de serpent venimeux.

On distingue 4 grades d'envenimation [4] :

- Le **grade 0** correspond aux **morsures blanches ou sèches**.
- Le **grade 1** correspond aux **envenimations légères**.
- Le **grade 2** correspond aux **envenimations modérées**.
- Le **grade 3** correspond aux **envenimations sévères**.

**Tableau 3** : Gradation clinico-biologique des envenimations ophidiennes

| Grade    | Syndrome vipérin   |   | Syndrome cobraïque    | Signes biologiques   | Signes généraux                   |
|----------|--|---|-----------------------|--|-----------------------------------|
|          | Syndrôme local   | Hémorragies   |                       |  |                                   |
| <b>0</b> | Douleur modérée<br>Pas d'œdème<br>Trace de crochets                  | Aucune  | Aucun                 | Normal   | Aucun                             |
| <b>1</b> | Douleur importante<br>Œdème ne dépassant pas le coude ou le genou    | Aucune  | Ptôsis                | <b>Troubles de l'hémostase</b><br>80 <Plaquettes< 150G/L<br>45% <TP< 70%<br>1 <Fibrinogène< 2g/l           | Aucun                             |
| <b>2</b> | Œdème dépassant le coude ou le genou<br>Nécrose mineure              | Saignements modérés au point d'inoculation, hématurie, gingivorragies | Dysphagie             | <b>Coagulopathie</b><br>Plaquettes <80G/L<br>TP <45%, TCA x2<br>Fibrinogène <1g/L<br>Créatinine >120µmol/L | Hypotension<br>Troubles digestifs |
| <b>3</b> | Œdème atteignant ou dépassant la racine du membre<br>Nécrose étendue | Épistaxis, hémoptysie, saignement digestif                            | Détresse respiratoire | Coagulopathie<br>Anémie  | État de choc                      |

En se basant sur le **tableau 3**, la sévérité clinico-biologique de l'envenimation se définit par l'apparition d'au moins un des symptômes du grade correspondant. Par exemple, une envenimation vipérine avec un œdème localisé au membre mordu ne dépassant pas la racine du membre mais qui présente des signes digestifs est une envenimation de grade 2 [25].

Bien que le **tableau 3** soit adéquat pour les serpents exotiques, les Centres Antipoison européens utilisent le **tableau 4** [45] qui est optimal pour les envenimations par les vipères européennes qui caractérisent le risque venimeux en France métropolitaine. Une envenimation minimale est caractérisée par un œdème uniquement localisé au niveau de la morsure, une envenimation modérée est principalement caractérisée par un œdème régional (extensif autour du point de la morsure ou lorsque l'œdème atteint la main ou le pied en cas de morsure digitale) et une envenimation sévère est principalement caractérisée par une extension de l'œdème jusqu'au tronc.

**Tableau 4 : Gradation clinico-biologique utilisée par les Centres Antipoison français**

| Grade | Envenimation                             | Manifestations cliniques   |  |
|-------|--|--|--|
| 0     | Absence d'envenimation (Morsure blanche) | Marque de crocs<br>Absence d'œdème<br>Absence de réaction locale   |  |
| 1     | Envenimation minimale                    | Œdème local péri-lésionnel<br>Absence de symptômes systémiques   |  |
| 2     | Envenimation modérée                     | 2a   | Œdème régional et/ou hématome  |
|       |  | 2b   | Grade 2a + signes généraux modérés :<br>Hypotension légère, vomissement, diarrhée,<br>Signes de neurotoxicité<br>Et/ou des critères de sévérité biologique :<br>Plaquettes <150G/L<br>Leucocytes >15G/L<br>INR >1,5<br>Fibrinogène <2g/L |
| 3     | Envenimation sévère                      | Œdème extensif atteignant le tronc et/ou signes généraux graves<br>(hypotension sévère <80mmHg de systolique, choc, saignements) |  |

#### **IV.5. Les facteurs péjoratifs d'une envenimation**

Certains facteurs sont considérés comme des risques de survenue d'une envenimation sévère [6, 31] :

- **Les morsures chez l'enfant** : la fréquence d'apparition de signes généraux est plus élevée chez l'enfant (24% chez l'enfant contre 5 à 10% chez l'adulte). Le risque de développer un syndrome de Loge est aussi plus élevé.
- **Les morsures chez la femme enceinte** : une envenimation est de mauvais pronostic pour la mère et le fœtus. Elle peut rapidement conduire à des complications graves : avortements spontanés, malformations et hémorragies fœtales. On considère qu'une envenimation est sévère dès le grade 1 pour une femme enceinte.
- **La préexistence de pathologies** : la gravité d'une envenimation est sévère pour les patients présentant une insuffisance rénale, une insuffisance cardiaque et/ou un diabète.
- **Le délai de prise en charge et la facilité d'accès aux soins** : un long délai de prise en charge est un mauvais pronostic. Afin d'éviter les complications, l'administration de sérum antivenimeux est nécessaire dès les premiers signes d'une envenimation de grade 2.

---

---

## **Chapitre 3 : Traitement des envenimations**

---

---



La prise en charge des envenimations débute par les gestes de premiers secours qui ne dispensent pas d'une prise en charge médicale même en l'absence de symptômes [13]. Selon les cas d'envenimations, on a recours à un traitement symptomatique et/ou spécifique [6].

## **I. Les traitements pré-hospitaliers**

### **I.1. Les gestes de premiers secours**

Les gestes de premiers secours reposent sur **4 objectifs** [13]:

- Calmer le malade,
- Ne pas perdre de temps,
- Assurer les fonctions vitales : la respiration et la circulation sanguine,
- Éviter de compromettre l'intégrité physique de la victime.

Ces gestes de premiers secours permettent d'assurer le transport de la victime dans des conditions optimales vers un centre médicalisé et ils doivent donc se limiter aux mesures essentielles [13].

#### **I.1.1. Les gestes à faire**

On préconise les gestes suivants pour toutes les morsures de serpents :

##### **1. S'assurer que le serpent s'est éloigné**

Il est important de vérifier que le serpent s'est enfuit avant d'apporter son aide à la victime d'une morsure. Il ne faut pas essayer de tuer ou d'attraper le serpent car ce dernier peut encore mordre. Il faut également savoir qu'un serpent mort garde sa capacité venimeuse [30].

##### **2. Mémoriser les caractéristiques du serpent**

Une identification, même imprécise, permet d'adapter rapidement la prise en charge de la victime [4].

##### **3. Assurer les fonctions vitales**

Il est primordial de s'assurer du maintien de la fonction respiratoire et de la circulation cardiaque. Il faut s'assurer que la victime ne se déshydrate pas en assurant un apport adéquat d'eau [4].

#### **4. Limiter la diffusion du venin**

Les mouvements et le déplacement du membre mordu accélèrent la résorption et la diffusion du venin. L'immobilisation du membre mordu et une mise au repos de la victime permettent de ralentir la diffusion du venin [4].

#### **5. Rassurer la victime et/ou son entourage**

La peur et les réactions hystériques augmentant la fréquence cardiaque et favorisent la diffusion du venin. Ils conduisent également à des décisions irrationnelles de la victime et/ou de son entourage [4].

#### **6. Organiser le transport**

Le transport de la victime est à adapter en fonction de la sévérité de l'envenimation. Ainsi on va préférer un transport par un Service Mobile d'Urgence et de Réanimation (SMUR) si la victime présente des signes généraux d'envenimation [13].

#### **7. Enlever tout objet pouvant faire un garrot**

Il faut enlever les bagues, les bracelets et tout objet pouvant, avec la formation de l'œdème, devenir un garrot potentiel et bloquer la circulation sanguine [4].

#### **8. Désinfection de la plaie**

Afin d'éviter une surinfection bactérienne, il faut nettoyer la plaie avec un antiseptique incolore de type Dakin® afin de ne pas masquer les signes locaux [6].

#### **9. L'utilisation d'antalgique**

Le contrôle de la douleur aide à calmer le patient. Sur le lieu de la morsure et sans surveillance médicale, le paracétamol est le seul antalgique administrable [6].

L'application de glace au niveau du point d'inoculation est intéressante en raison de son effet antalgique et antioédémateux. Cependant, l'efficacité est largement discutée par certains auteurs [4]. L'application de froid peut favoriser une ischémie locale et donc potentialiser l'action du venin en provoquant une vasoconstriction [8].

## **I.1.2. Les gestes à proscrire**

En se basant sur les 4 objectifs principaux, certains gestes doivent être proscrits [13] :

### **1. Les manœuvres agressives**

Les manœuvres agressives comme les incisions et/ou la cautérisation de la plaie sont inutiles et elles constituent un risque majeur de complications, telles que saignements et diffusion de la nécrose hémorragique [13].

### **2. L'utilisation d'un garrot**

L'utilisation d'un garrot pour éviter la diffusion du venin est peu utile et dangereuse. Le garrot provoque un arrêt de la circulation sanguine qui peut entraîner des dommages tissulaires par ischémie [4].

### **3. La succion buccale du venin**

Comme le venin se diffuse rapidement dans les tissus sous-jacents après une morsure, toute tentative de succion buccale est inutile. De plus, il existe un risque d'envenimation pour la personne pratiquant l'aspiration buccale. [6].

### **4. L'utilisation d'appareils instrumentaux d'aspiration**

Les systèmes d'aspiration locale (par exemple : Aspivenin®) sont inefficaces contre les morsures de serpent. L'action locale de l'aspiration est trop limitée face à la vitesse de diffusion du venin dans l'organisme. Par ailleurs, le pouvoir rassurant de cet appareil tend à retarder la prise en charge et favorise l'apparition de lésions nécrotiques au niveau du point d'application par une forte dépression locale. Une méthode qui peut entraîner des complications surtout si elle s'accompagne d'incisions cutanées ou de cautérisation de la plaie [6].

### **5. La dénaturation chimique ou physique du venin**

La dénaturation chimique par utilisation de substances acides ou alcalines et la dénaturation physique par l'utilisation de chaleur sont des pratiques encore répandues dans certains pays. Le rapport bénéfices/risques de ces méthodes est très défavorable. L'action des substances agressives ou de chaleur au niveau de la morsure risque d'engendrer des lésions, par exemple, des brûlures chimiques ou thermiques [6].

## **6. Éviter les boissons alcoolisées ou excitantes**

Les boissons alcoolisées ou excitantes peuvent accélérer le rythme cardiaque et/ou altérer la conscience du patient. Elles sont à proscrire [6].

## **7. Éviter les salicylés et les analgésiques sédatifs**

Les salicylés sont à proscrire de la prise en charge des morsures de serpents. Ils agissent sur les facteurs de la coagulation et ils peuvent potentialiser l'action du venin. Les analgésiques sédatifs peuvent altérer l'état de conscience de la victime et ils sont également à proscrire [6].

## **8. L'utilisation de sérum antivenimeux en premiers secours**

Le sérum antivenimeux n'est pas une mesure de premiers secours car son utilisation comporte des risques allergiques qui nécessitent une utilisation dans un milieu hospitalier [4].

### **I.1.3. La technique de bandage compressif d'immobilisation**

La technique de bandage compressif d'immobilisation utilise une bande large au niveau du siège de la morsure. On exerce une pression légère qui permet de limiter la diffusion du venin par le drainage lymphatique. Bien que cette méthode soit discutée, elle est largement utilisée en Australie où les espèces d'*Elapidae* australiennes entraînent des effets locaux modestes (œdème léger à modéré sans nécrose significative). Cette méthode permet de retarder l'apparition des symptômes d'envenimations ce qui est important si le transport vers le centre médical est long. Cependant, le retrait de la compression entraîne une libération brutale du venin qui impose une utilisation sous étroite surveillance médicale durant le transport de la victime et l'utilisation d'un sérum antivenimeux afin de neutraliser le venin dès que la victime se trouve en milieu hospitalier [6].

Cette méthode est dangereuse pour les morsures de *Viperidae*. L'œdème augmentant rapidement sous le bandage pour les envenimations par *Viperidae*, le bandage peut agir comme garrot [4]. Cette technique est à proscrire en cas d'œdème sévère, d'hémorragies locales et de nécrose tissulaire [6].

## **I.2. Le transport du patient**

Le transport du patient est à adapter en fonction de la sévérité de l'envenimation. Le patient est transporté le plus rapidement possible vers un centre hospitalier disposant d'un service de réanimation et de sérum antivenimeux prêt à être utilisé si nécessaire [6].

Pour les patients agités, l'utilisation de benzodiazépines est envisagée mais l'apparition de troubles neurologiques contre-indiquent son utilisation [6]. En cas d'hypotension artérielle ou d'état de choc, une voie veineuse périphérique est posée afin de permettre un remplissage. Les potentiels troubles de l'hémostase contre-indiquent la pose d'une voie centrale, tout comme les injections intramusculaires ou les ponctions artérielles. L'adrénaline est administrée en cas de choc anaphylactique et une détresse respiratoire est prise en charge par une ventilation assistée et/ou oxygénothérapie [29, 30].

## **II. Les traitements hospitaliers**

### **II.1. Les traitements symptomatiques**

Les traitements symptomatiques sont indispensables mais se révèlent parfois insuffisant en l'absence de sérum antivenimeux [13].

#### **II.1.1. Le contrôle de la douleur**

Un traitement antalgique est systématiquement proposé lors de la surveillance aux urgences. Des échelles d'évaluation de la douleur permettent au clinicien de choisir et d'adapter le traitement antalgique [26]. Pour les douleurs peu intenses, on préfère l'utilisation de paracétamol. Cependant, on passe rapidement aux paliers supérieurs d'antalgiques lors d'une envenimation. L'administration de dérivés morphiniques est souvent nécessaire [30].

#### **II.1.2. La place de l'antibiothérapie**

Le risque d'infection reste minime en France. Une surveillance et une désinfection de la plaie permettent de limiter la survenue d'une infection. Une antibiothérapie n'est nécessaire qu'en cas de signes objectifs d'infection (fièvre, écoulement purulent...) [6].

Le statut vaccinal du patient est toujours intéressant à vérifier et une mise à jour du vaccin antitétanique est proposée même si on ne retrouve aucun cas d'inoculation de tétanos lors d'une morsure de serpent [29].

### **II.1.3. L'héparinothérapie et la corticothérapie**

Avant la mise sur le marché des sérums antivenimeux, l'héparinothérapie et la corticothérapie étaient systématiquement utilisées. On retrouve encore quelques utilisations non justifiées dans la littérature suite à la réticence ou l'ignorance de certains praticiens des sérums antivenimeux [6].

#### **II.1.3.1. L'héparinothérapie**

L'héparine ou les dérivés sont inactifs contre les composants du venin perturbant l'hémostase. Les indications d'une héparinothérapie se restreignent au traitement d'une **Coagulation Intravasculaire Disséminée** ou à la prévention de la **maladie thromboembolique veineuse** [4].

#### **II.1.3.2. La corticothérapie**

Hormis dans le cadre d'un **choc anaphylactique** ou d'une **maladie sérique**, les corticoïdes n'ont aucun intérêt en phase aigüe d'une envenimation. La corticothérapie n'améliore pas les signes inflammatoires et elle peut même être à l'origine de complications hémorragiques ou infectieuses [4].

### **II.1.4. La prise en charge d'une défaillance hémodynamique**

Une défaillance hémodynamique nécessite un remplissage par **cristalloïdes** ou **colloïdes** (par exemple : sérum physiologique ou Voluven®). Des **amines vasopressives** sont administrées en cas de résistance au remplissage. Un monitoring cardiaque (scope et électrocardiogramme) permet de guider le traitement et d'adapter la surveillance. Néanmoins, la défaillance hémodynamique étant multifactorielle, seule la sérothérapie antivenimeuse associée au remplissage permet une évolution favorable [29].

Afin de prévenir l'insuffisance rénale aigüe chez les patients envenimés, on a recours au remplissage ou l'utilisation d'amines vasopressives et à l'alcalinisation de l'urine en supplément d'une sérothérapie antivenimeuse [29].

### **II.1.5. La prise en charge d'une détresse respiratoire**

Une détresse respiratoire peut survenir lors d'envenimations sévères. Comme précisé dans la section **chapitre 3 section I.2**, elle est traitée par une oxygénothérapie et/ou une intubation/ventilation assistée [29].

### **II.1.6. La prise en charge d'un syndrome de Loge**

En cas de suspicion de syndrome de Loge, la pression intratissulaire est réduite en élevant le membre mordu et en administrant du mannitol par voie intraveineuse. Si toutefois la pression intratissulaire et les manifestations cliniques démontrent une évolution défavorable, une fasciotomie est pratiquée en urgence [29].

## **II.2. La sérothérapie antivenimeuse**

Depuis sa découverte en 1894 par Calmette et Phisalix, la sérothérapie antivenimeuse reste la seule thérapeutique qui **neutralise** et **élimine** les composants du venin. Le sérum antivenimeux agit sur les composants du venin et potentialise le traitement symptomatique. Il est considéré comme un traitement global de l'envenimation et pas seulement comme l'antidote des effets létaux du venin.

Bien que les procédés de fabrication aient très peu changé, les techniques actuelles de purification du sérum antivenimeux permettent d'extraire les fractions neutralisantes (les immunoglobulines) et améliorent la tolérance. Actuellement, il est plus logique de parler d'immunothérapie antivenimeuse plutôt que de sérothérapie antivenimeuse [6].

### **II.2.1. La fabrication du sérum antivenimeux**

Le sérum antivenimeux se fabrique à partir de **sérums d'animaux hyperimmunisés** auxquels on extrait les immunoglobulines de type G (IgG). Une purification permet ensuite d'obtenir des fragments **F(ab')<sub>2</sub>** ou **Fab** [6].

#### **II.2.1.1. La première étape : l'immunisation de l'animal**

Le protocole d'immunisation dépend de la **toxicité** et de l'**immunogénicité** du venin, de l'espèce animale retenue pour l'immunisation et de la qualité de la réponse de l'animal hyperimmunisé. Pour une fabrication optimale du sérum antivenimeux, le venin est collecté à partir de dizaines de serpents afin de remédier à la variabilité interindividuelle et le cheval est plus fréquemment choisi pour l'immunisation car il a un volume plasmatique important permettant une grande production d'anticorps [6].

L'inoculation du venin brut étant souvent mal tolérée par l'animal receveur, l'immunisation de ce dernier se fait en utilisant une préparation d'anavenin (venin détoxifié) immunologiquement active (qui engendre une réponse immunitaire). Plusieurs techniques permettent la détoxification mais les plus usuelles sont les mélanges d'aldéhydes. Détoxifié ou non, on associera toujours un adjuvant au venin afin de ralentir sa résorption et de stimuler la réaction immunitaire du venin chez l'animal. Habituellement, on utilise comme adjuvants de la bentonite, de l'hydroxyde d'aluminium, de l'alginate de sodium ou de l'adjuvant de Freund (solution d'antigènes émulsionnée dans l'huile minérale) [6].

Dix à cinquante injections de venin réparties sur une période de trois à quinze mois sont nécessaires pour obtenir un sérum riche en anticorps dirigés contre les toxines du venin. Lorsqu'on obtient un titre convenable d'anticorps, le sang de l'animal est prélevé sur anticoagulants afin de recueillir le sérum antivenimeux [6].

Le sérum antivenimeux produit est [6] :

- **Monovalent** : si l'animal reçoit des inoculations d'une seule espèce de serpent,
- **Polyvalent** : si l'animal reçoit des inoculations d'un mélange de venin de plusieurs espèces.

#### **II.2.1.2. La seconde étape : la purification du sérum antivenimeux**

La purification améliore la **tolérance** et l'**efficacité** des sérums antivenimeux. Plusieurs étapes successives sont nécessaires afin d'extraire les immunoglobulines du plasma [6] :

- **Élimination des éléments cellulaires** (globules rouges, plaquettes, globules blancs...) par centrifugation et isolement du plasma.
- **Élimination des protéines non immunes** par une nouvelle centrifugation après précipitation par sulfate d'ammonium ou acide caprylique.
- **Récupération des immunoglobulines G (IgG).**

L'IgG est une protéine volumineuse de masse molaire égale à 150kDa, qui se compose de deux fragments Fab thermostables porteurs de la fonction immunologique et d'un fragment Fc thermolabile qui réagit avec le complément et permet la précipitation du complexe formé par l'antigène et l'anticorps avant son élimination de l'organisme [6].

Une **hydrolyse enzymatique** par la pepsine ou par la papaïne permet d'obtenir les fragments F(ab')<sub>2</sub> et Fab respectivement. Ensuite, une **ultrafiltration sur membrane** permet de séparer les différents fragments F(ab')<sub>2</sub> et Fab du fragment Fc. Le produit final obtenu est stérilisé par chauffage contre les virus et par filtration sur membrane de type micropore contre les bactéries [6].

### **II.2.1.3. La troisième étape : le contrôle de qualité**

Chaque étape de la purification est suivie d'un contrôle de qualité qui permet [6] :

- De **vérifier la composition du sérum antivenimeux** par des tests physico-chimiques.
- De **démontrer l'absence de bactéries et de substances pyrogènes** par ensemencement sur des milieux de cultures appropriés, par des tests immunochimiques de pureté et par des tests toxicologiques d'inoculation à l'animal.
- De **garantir son efficacité** en mesurant le pouvoir neutralisant du sérum antivenimeux.

### **II.2.2. La standardisation des sérums antivenimeux**

La standardisation des sérums antivenimeux implique [6] :

- Une **vérification du pouvoir neutralisant**,
- Une **vérification de la spécificité**,
- Une **vérification de la stabilité** des caractéristiques au cours du temps.

#### **II.2.2.1. Le pouvoir neutralisant**

Deux types de tests permettent de vérifier le pouvoir neutralisant des sérums antivenimeux :

- **Les tests *in vivo*** : tests effectués sur les animaux, bien souvent des souris,
- **Les tests *in vitro*** : tests effectués sur des cellules en culture.

Quel que soit le test utilisé, le principe est identique. On mesure en présence de concentrations croissantes de sérum antivenimeux [6] :

- La **baisse des effets toxiques** du venin,
- La **baisse d'une activité biologique** particulière,
- La **dose létale 50** : plus elle est élevée, plus le produit est efficace et a un fort pouvoir neutralisant.

### **II.2.2.2. La spécificité**

Les sérums antivenimeux sont généralement **monospécifiques** (neutralisation du venin d'une seule espèce). Cependant, certains sérums antivenimeux ont une **paraspécificité** qui leurs permettent de neutraliser le venin des espèces proches. Mais cela ne signifie pas qu'il existe systématiquement une protection croisée. Par exemple : le sérum antivenimeux dirigé contre le venin de *Crotalus atrox* neutralise le venin de cinq serpents à sonnette, mais est inactif contre la crotoxine de *Crotalus durissus terrificus*. Ces réactions de paraspécificité sont difficilement prévisibles et doivent être vérifiées individuellement par des tests s'appuyant sur des techniques d'immunoprécipitation par électrophorèse en gel ou par Western blot. La paraspécificité permet de choisir le venin optimal pour la préparation du sérum antivenimeux, c'est-à-dire un venin commun à toutes les espèces d'une même famille [6].

### **II.2.2.3. La stabilité**

En respectant certaines conditions, la stabilité est :

- De **3 ans à +4°C** pour les sérums antivenimeux sous une forme **liquide**. En fonction du temps et de la température, une turbidité est observée, liée à l'agrégation des protéines hétérologues. Cette perte de limpidité contre-indique formellement l'utilisation du sérum antivenimeux car son injection risquerait d'entraîner une activation brutale du complément conduisant, *in fine*, à un choc anaphylactique.
- De **5 ans à température ambiante** pour les sérums antivenimeux sous une forme **lyophilisée**.

### **II.2.3. Le mode d'action du sérum antivenimeux**

Le mode d'action (donc l'efficacité) du sérum antivenimeux dépend de la neutralisation et de l'élimination du venin par les anticorps. Trois facteurs influent la neutralisation du venin par les anticorps [6] :

- La **formation de complexes immuns** par la liaison de l'antigène à son anticorps.
- Les **paramètres pharmacocinétiques** des anticorps
- La **paraspécificité** des sérums antivenimeux (**Cf chapitre 3 section II.2.2.2**).

### II.2.3.1. La formation des complexes immuns

L'action des sérums antivenimeux est basée sur le contact entre l'anticorps (les fragments Fab et F(ab')<sub>2</sub>) et l'antigène (le venin) pour former un complexe immun qui est ensuite éliminé par les cellules du système immunitaire pour les fragments F(ab')<sub>2</sub> ou par voie rénale pour les fragments Fab [6].

On distingue deux types d'anticorps [6] :

- **Les anticorps « protecteurs »** : principalement des anticorps polyclonaux (reconnaissent plusieurs épitopes de l'antigène). Ces anticorps se fixent aux toxines libres et empêchent leurs fixations aux récepteurs.
- **Les anticorps « curatifs »** : principalement des anticorps monoclonaux (reconnaissent un seul épitope de l'antigène). Ces anticorps déplacent les toxines liées à leurs récepteurs.

### II.2.3.2. Les paramètres pharmacocinétiques des anticorps

Comme représentée dans le **Tableau 5**, l'action des sérums antivenimeux dépend grandement des paramètres pharmacocinétiques (volume de distribution, vitesse de diffusion, demi-vie d'élimination) et de l'excrétion des anticorps dans l'organisme [6].

**Tableau 5** : Propriétés pharmacocinétiques des IgG et de ses fragments [6]

| Propriétés             | IgG                        | F(ab') <sub>2</sub>        | Fab       |
|------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------|
| Distribution           | > 6 heures                 | 3 heures                   | 1 heure   |
| Affinité tissulaire    | 1                          | 2                          | 5         |
| Demi-vie d'élimination | > 100 heures               | 60 heures                  | 10 heures |
| Excrétion              | Cellules immunocompétentes | Cellules immunocompétentes | Rénale    |

#### **1. Volume de distribution et vitesse de diffusion**

Le **volume de distribution des IgG** est superposable au **compartiment vasculaire** et les IgG **diffusent peu dans les tissus**. La **concentration maximale des IgG** dans les tissus est atteinte en **plus de 6 heures**.

Les fragments F(ab')<sub>2</sub> ont un volume de distribution **environ deux fois plus élevé** que les IgG mais comme ces derniers, les fragments F(ab')<sub>2</sub> **diffusent peu hors du compartiment vasculaire**. Cependant, on retrouve une **vitesse de diffusion supérieure** aux IgG et la **concentration maximale** des fragments F(ab')<sub>2</sub> dans les tissus est atteinte en **3 heures**.

Les fragments Fab ont une **affinité tissulaire 5 fois supérieure** aux IgG et la **concentration maximale** tissulaire est atteinte en **1 heure** [6].

Le venin possède une vitesse de diffusion tissulaire supérieure au sérum antivenimeux. Pourtant, l'administration de sérum entraîne une diminution rapide de la concentration sanguine du venin. La **fixation de l'anticorps au venin** dans le compartiment vasculaire provoque un **transfert du venin** à partir des compartiments tissulaires conformément à la loi d'action de masse. Il s'établit donc un équilibre entre la concentration de venin dans les tissus et le compartiment vasculaire. Afin d'accélérer la diffusion du venin du compartiment tissulaire vers le compartiment vasculaire, on injecte un **volume de sérum antivenimeux supérieur** à celui réellement requis. On augmente ainsi la **probabilité de contact** entre le venin et les anticorps dans le compartiment vasculaire afin de former des complexes immuns [6].

## **2. Demi-vie d'élimination et excrétion des fragments**

Les fragments F(ab')<sub>2</sub> ont une **demi-vie 6 fois plus longue** que les fragments Fab. Comme ils restent plus longtemps dans le compartiment vasculaire, la probabilité de contact avec l'antigène est supérieure pour les fragments F(ab')<sub>2</sub>, ce qui explique l'efficacité supérieure des fragments F(ab')<sub>2</sub> [6].

L'élimination du fragment est conditionnée par sa **taille** et le **filtre glomérulaire** qui est imperméable aux molécules de masse molaire supérieure à 50 – 60 kDa. Ainsi, les **fragments Fab** sont exclusivement éliminés par **voie rénale** et l'élimination des **fragments F(ab')<sub>2</sub>** s'effectue par **phagocytose** dans les tissus immunocompétents (foie, rate et ganglions lymphatiques). Si la taille du complexe immun Fab-antigène excède le seuil de filtration glomérulaire, ce dernier se bloque au niveau rénal et entraîne une **néphrotoxicité**. L'utilisation de fragments F(ab')<sub>2</sub> dans les sérums antivenimeux permet d'éviter cette néphrotoxicité [6].

### **II.2.4. Administration du sérum antivenimeux**

Du fait de l'administration d'immunoglobulines hétérologues et du risque potentiel de réaction anaphylactique, l'administration du sérum antivenimeux ne se fait qu'en milieu hospitalier [6].

#### **II.2.4.1. Le protocole d'administration**

L'administration débute à **vitesse lente** afin de détecter une éventuelle réaction allergique au sérum antivenimeux. Le sérum antivenimeux est administré par voie

intraveineuse lente dans une perfusion de soluté isotonique salé ou glucosé [25]. Si l'urgence l'exige, il peut être administré en bolus [26].

#### **II.2.4.2. La voie d'administration**

Pour connaître la voie d'administration optimale, il faut tenir compte de la **vitesse de diffusion des toxines**, de la **vitesse de diffusion** et de la **biodisponibilité** du sérum antivenimeux pour les différentes voies d'administrations [6]. La voie intraveineuse est privilégiée par tous les fabricants de sérums antivenimeux. La dose pour neutraliser le venin est inférieure par la voie intraveineuse par rapport à la voie intramusculaire et l'injection sous-cutanée autour du site de la morsure est douloureuse, inefficace et source de complications locales (saignements, infections, œdèmes...) [6].

#### **II.2.4.3. La posologie**

La posologie est fondée sur l'évaluation de la **quantité de venin circulant**. En pratique, on cherche à saturer le compartiment vasculaire avec les anticorps afin d'induire une neutralisation complète dans l'organisme [6].

#### **II.2.4.4. Le délai d'administration**

Le délai d'administration est un facteur qui **influence l'efficacité** du sérum antivenimeux. Le schéma thérapeutique conseille l'instauration d'une sérothérapie dès le grade 2 d'envenimation afin d'éviter les complications et de réduire la durée d'hospitalisation [6]. Cependant, un long délai entre la morsure et la mise en route du traitement ne constitue pas une contre-indication à l'administration du sérum antivenimeux. Les travaux de Rivière *et al* [32] démontrent que la même dose d'antivenimeux administrée à des temps variables (T3, T7 et T24) après l'injection de venin à T0 chez le lapin conduit à une neutralisation identique [6].

#### **II.2.5. Effets indésirables des sérums antivenimeux**

Depuis l'utilisation d'immunoglobulines fragmentées et hautement purifiées, l'efficacité et la tolérance des sérums antivenimeux se sont considérablement améliorées. Les réactions secondaires de type allergique décrites dans la littérature [27] sont devenues exceptionnelles (uniquement 5% des personnes traitées) et elles ne constituent pas une contre-indication. Les effets indésirables restent bénins (fièvre, urticaire, adénopathies et arthralgies) [13] et sont dus à plusieurs facteurs : l'administration de protéines hétérologues, la sensibilisation du patient au sérum ou la présence de complexes immuns difficilement éliminés par l'organisme.

### **II.2.5.1. Les effets précoces**

Les effets précoces surviennent soit chez des sujets sensibilisés ou des sujets vierges de toute sérothérapie antérieure. On parle respectivement de **réaction anaphylactique** et de **réaction anaphylactoïde**. Cliniquement, on observe l'apparition d'une hypotension, des difficultés respiratoires, une urticaire et un œdème [6]. Ce risque de réaction anaphylactique ou anaphylactoïde justifie la préparation d'adrénaline et de matériel de réanimation lors de l'administration d'un sérum antivenimeux [6].

### **II.2.5.2. Les effets tardifs**

Les effets tardifs sont moins bien connus. Ils résultent du fait que les anticorps hétérologues du sérum antivenimeux demandent environ trois semaines pour être éliminés de l'organisme. Pendant ce temps, le corps produit des anticorps dirigés contre le sérum non éliminé. Des complexes précipitants antigène-anticorps vont se former et se déposer dans les tissus. Ces complexes conduisent à la **maladie sérique** ou à la **maladie des complexes immuns**. Ces complexes se déposent au niveau de la paroi des petits vaisseaux et provoquent des symptômes variés : fièvre, urticaire, adénopathies, arthralgies, néphropathie avec protéinurie. Les formes sévères sont exceptionnelles mais peuvent donner une glomérulopathie avec neuropathie. La guérison est spontanée en deux à quatre jours et le traitement est en général inutile. Si les symptômes sont accentués, on peut recourir aux corticoïdes ou aux antihistaminiques [6].

## **II.2.6. Les sérums antivenimeux disponibles en France métropolitaine**

### **II.2.6.1. Le Viperfav®**

Depuis sa mise sur le marché en 2000, le Viperfav® est le **traitement référentiel** contre le venin des vipères autochtones en France métropolitaine. Actuellement, c'est le seul traitement spécifique des envenimations ophidiennes à posséder une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) [33].

La spécialité Viperfav® est composé de **fragments F(ab')<sub>2</sub> d'origine équine**. Sa fabrication se fait à partir de venins de 3 espèces européennes : *Vipera aspis*, *Vipera berus* et *Vipera ammodytes*. Les données actuelles permettent d'affirmer que l'administration d'une dose unique de Viperfav® est généralement suffisante. Le

Viperfav® permet une amélioration clinique significative dans les **5 heures** suivant son administration. C'est le seul traitement actif contre les signes neurologiques qui peuvent survenir lors d'envenimations par certaines sous-espèces de *Vipera aspis* [34].

### **II.2.6.2. Le Viperatab®**

La spécialité Viperatab® est indiquée lors des envenimations par *Vipera berus*. Le Viperatab® est fabriqué à partir du venin de *Vipera berus* et il est composé de **fragments d'immunoglobulines d'origine ovine**. Contrairement au Viperfav®, le Viperatab® n'a pas d'effet contre la neurotoxine présente dans le venin de la vipère aspic. Le Viperatab® reste néanmoins efficace contre les manifestations cliniques induites par les enzymes présentes dans le venin du genre *Vipera* [35].

En 2015, le Viperfav® a subi des tensions d'approvisionnement et afin de maintenir un stock suffisant de sérum antivenimeux pour l'été 2017, le Viperatab® avait obtenu une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU). La remise à disposition normale du Viperfav® le 12 juin 2018 a mis fin à l'importation du Viperatab® mais les deux sérums antivenimeux peuvent encore coexister dans certaines pharmacies hospitalières [33, 36].

#### **❖ Viperfav® et Viperatab® : attention aux différences**

Le Viperfav® et le Viperatab® ont des protocoles d'administrations différents. Comme le rappelle le point d'information de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) [36] afin de limiter le risque d'erreur médicamenteuse :

- Une **dose de Viperfav®** correspond à **1 flacon de 4mL**. En fonction de l'évolution clinique, une dose supplémentaire pourra exceptionnellement être administrée à 5 heures d'intervalle après la première dose,
- Une **dose de Viperatab®** correspond à **2 flacons de 4mL**. Une seconde dose doit être systématiquement administrée 4 heures après la première dose.

En termes d'efficacité, l'étude d'Oxybel *et al* [37] ne démontre aucune différence significative entre le Viperfav® et le Viperatab®. Par ailleurs, cette étude démontre également la sécurité d'emploi des deux sérums antivenimeux.

### **II.2.6.3. L'association Banque des Sérum Antivenimeux**

Dans la littérature [11], plusieurs cas d'envenimations ont montré une insuffisance du circuit de soins concernant la prise en charge des patients envenimés par des serpents

exotiques. La méconnaissance des envenimations, le risque sanitaire de l'administration de sérums mal évalués ou mal conservés, ainsi que la difficulté d'obtenir un sérum antivenimeux ayant les critères de qualité et d'innocuité requis sont des points critiques limitant une prise en charge efficace. Créée en 2003 sous l'impulsion du Centre Hospitalier d'Angers, cette association a pour but d'organiser un réseau afin de favoriser la mise à disposition des sérums antivenimeux aux prescripteurs en faisant la demande après avis d'un Centre Antipoison. La Banque des Sérums Antivenimeux est gérée par deux Centres Antipoison et pharmacies hospitalières (ceux des Centres Hospitaliers d'Angers et de Marseille).

Les sérums disponibles à la banque des sérums antivenimeux sont les suivants [10] :

- Viperfav® (AMM),
- Bothrofav® (ATU),
- Fav-Afrique® (ATU),
- Antivipmym tri ® (ATU),
- Favirept® (ATU).

Ces sérums répondent aux critères de qualité et de sécurité de la direction d'évaluation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) et ils permettent le traitement des espèces recensées sur le territoire français [11].

La structure a démontré son efficacité à plusieurs reprises. Elle a été sollicitée pour 8 envenimations de professionnels ou d'éleveurs amateurs non capacitaires depuis sa création et 4 patients ont bénéficié de sérums antivenimeux dans un délai raisonnable. Ces 4 patients ont connu une évolution favorable sans séquelle et les sérums furent bien tolérés [10].

#### **II.2.6.4. Caractéristiques des sérums antivenimeux**

Les caractéristiques des sérums antivenimeux sont résumées dans le **Tableau 6** [36, 38–42].

**Tableau 6 : Caractéristiques des sérums antivenimeux**

| Sérum antivenimeux    | Spectre d'action (38)   | Conditionnement et conservation  | Dose initiale (en une perfusion)   | Doses répétées  | Mode d'administration   |
|-----------------------|---|--|--|---|---|
| Viperfav® (39)        | Venin de <i>Vipera aspis</i> , <i>Vipera berus</i> , <i>Vipera ammodytes</i>  | Flacon de 4mL, conservation à +2°C à +8°C pendant 2 ans                                    | 1 flacon   | Selon l'évolution clinique, la perfusion peut être renouvelée 2 fois à 5 heures d'intervalle  | Dilution de 4mL de la solution dans 100mL de NaCl à 0,9%. Perfusion intraveineuse lente en 1 heure.   |
| Viperatab® (39)       | Venin de <i>Vipera berus</i>  | Flacon de 4mL, conservation à +2°C à +8°C pendant 2 ans                                    | 2 flacons  | Systématiquement renouveler une fois la perfusion de 8mL à 4 heures d'intervalle  | Dilution de 8mL de la solution dans 100mL de NaCl à 0,9%. Perfusion intraveineuse lente en 30 minutes   |
| Antivipomyn Tri® (39) | Venin de <i>Crotalus durissus terrificus</i> , <i>Bothrops asper</i> , <i>Bothrops atrox</i> , <i>Bothrops neuwiedii</i> , <i>Bothrops altermatus</i> , <i>Bothrops jararacussu</i> , <i>Bothrops venezuelensis</i> , <i>Bothrops pictus</i> , <i>Bothrops brazili</i> , <i>Lachesis muta stenophrys</i> , <i>Lachesis muta muta</i> , <i>Sistrurus sp</i> et <i>Agkistrodon sp</i> | Ampoule de 30 mL sous forme lyophilisée, conservation à température ambiante pendant 3 ans | Selon la gradation :<br>Minime : 3 à 5 flacons<br>Modérée : 6 à 10 flacons<br>Sévère : 11 à 15 flacons<br>Très sévère : > 16 flacons | Selon l'évolution clinique, la perfusion peut être renouvelée 4 heures après la première perfusion  | Reconstitution avec 10mL de NaCl à 0,9%.<br>Perfusion en 4 heures dans : <ul style="list-style-type: none"> <li>500mL de NaCl à 0,9% pour les adultes</li> <li>250mL de NaCl à 0,9% pour les enfants</li> </ul> |
| Fav-Afrique® (40)     | Venin de <i>Bitis gabonica</i> , <i>Bitis arietans</i> , <i>Echis leucogaster</i> , <i>Echis ocellatus</i> , <i>Naja haje</i> , <i>Naja melanoleuca</i> , <i>Naja nigricollis</i> , <i>Dendroaspis polyphis</i> , <i>Dendroaspis viridis</i> et <i>Dendroaspis jamesoni</i>   | Ampoule de 10mL, conservation à +2°C à +8°C pendant 3 ans                                  | 2 ampoules   | Selon l'évolution clinique, une deuxième dose peut être administrée 2 heures après la première dose et une troisième dose peut être administrée 4 heures après la deuxième dose | Perfusion lente par voie intraveineuse en 1 heure dans 250mL de NaCl à 0,9% ou de Glucose 5%. Administration par voie intraveineuse directe en 5 minutes possible   |
| Bothrofav® (41)       | Venin de <i>Bothrops lamoeolatus</i> et <i>Bothrops caribaëus</i>   | Flacon de 10mL, conservation à +2°C à +8°C pendant 2 ans                                   | Selon la gradation :<br>Minime : 1 à 2 flacons<br>Modérée : 4 flacons<br>Sévère : 6 flacons  | Selon l'évolution clinique, administration des doses supplémentaires si évolution défavorable 24 heures après la première injection   | Administration lente par voie intraveineuse pour les adultes et les grands enfants. Dilution dans 250 à 500mL de NaCl à 0,9%. Administration par pousse seringue (5mL/h) pour les nourissons ou petits enfants  |
| Favirep® (42)         | Venin de <i>Bitis arietans</i> , <i>Cerastes cerastes</i> , <i>Daboia deserti</i> , <i>Echis leucogaster</i> , <i>Naja haje</i> et <i>Naja nigricollis</i>  | Flacon de 10mL, conservation à +2°C à +8°C pendant 3 ans                                   | 2 flacons  | Non renseignée  | Administration lente par voie intraveineuse dans 250mL de NaCl à 0,9% ou de Glucose 5%  |

### **III. La prise en charge des envenimations en pratique**

Pour rappel, il faut considérer toutes morsures de serpent comme une intoxication potentiellement sévère avec des risques de complications inattendues jusqu'à ce que la surveillance clinique et biologique écarte tout risque d'envenimation. Si la prise en charge est bonne, le pronostic est bon et les décès sont rares [4].

#### **III.1. L'accueil du patient au centre de soin**

Dès son arrivée aux urgences, il est important d'établir un bilan de l'état général du patient par une évaluation clinique et biologique qui va permettre d'apprécier la sévérité de l'envenimation [30]. L'évaluation clinique et biologique comprend [30] :

##### **1. Un interrogatoire du patient**

L'interrogatoire permet d'évaluer le délai entre la morsure et l'arrivée aux urgences. Il permet également d'identifier les traitements déjà effectués sur le lieu de la morsure et lors du transport [4].

##### **2. Un examen clinique**

L'examen clinique comprend : une évaluation de l'œdème (localisé ou extensif), une évaluation de la douleur (en utilisant une échelle de douleur), une surveillance de la température, une surveillance de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle et éventuellement un score de Glasgow [30].

##### **3. Un bilan biologique**

Un bilan biologique est réalisé afin de repérer les critères biologiques de gravité (**Tableau 7**). Ce bilan comprend [30] :

- Une numération de la formule sanguine,
- Un taux de prothrombine,
- Un temps de saignement,
- Le taux de fibrinogène et une détection de produits de dégradation de la fibrine.

Un bilan comportant au moins un des éléments du tableau suivant est considéré comme un marqueur d'une envenimation sévère [18].

**Tableau 7 : Critères biologiques de gravité [18]**

|                                       |                           |
|---------------------------------------|---------------------------|
| Leucocytes                            | > 15 000/mm <sup>3</sup>  |
| Plaquettes                            | < 150 000/mm <sup>3</sup> |
| Taux de prothrombine                  | < 60%                     |
| Fibrinogène                           | < 1,5g/L                  |
| Produits de dégradation de la fibrine | Présence                  |

Si nécessaire, on fera aussi un bilan de la fonction rénale, une recherche d'hématurie, de protéinurie et un dosage de créatinine phosphokinase [30].

### **III.2. Le choix du traitement**

La gradation clinico-biologique conditionne et permet d'adapter la prise en charge médicale. On l'utilise pour déterminer la durée de la surveillance hospitalière et la nécessité d'une sérothérapie antivenimeuse [26].

Pour rappel, le **grade 0** d'envenimation correspond aux morsures blanches. On observe des traces de crochets, une absence d'œdème et une douleur modérée. Ce stade de l'envenimation nécessite une surveillance clinique de 4 heures avec administration d'antalgiques si nécessaire. Une évolution clinique permet la sortie du patient de l'hôpital après 4 heures de surveillance [30].

Le **grade 1** d'envenimation correspond à une envenimation minime. Ce grade nécessite une surveillance d'au moins 24 heures. Une réévaluation clinique est faite toutes les 4 heures [30].

Les **grades 2** et **grade 3** d'envenimation sont des indications à l'administration systématique d'une sérothérapie antivenimeuse. Elle est également indiquée pour les situations suivantes dès le grade 1 d'envenimation [30] :

- Chez une **femme enceinte**, excepté lors d'envenimations par des vipères européennes [46], car il y a un risque de passage du venin dans le placenta et un risque de saignement du fœtus.
- Lors d'une **suspicion de lésions internes** potentiellement hémorragiques (un ulcère digestif par exemple),
- Une **morsure au visage ou au cou** qui sont des zones très vascularisées,
- Chez les **personnes âgées** ou d'un **poids inférieur à 25 kg**.

La sérothérapie antivenimeuse est poursuivie tant que les signes d'une envenimation grave persistent. Par précaution, on poursuit la surveillance pendant 24 heures après que l'état clinique et biologique soit redescendu au grade 1 d'envenimation [26].

### **III.3. Cas particulier : les serpents exotiques**

Même si les envenimations par des serpents exotiques sont moins fréquentes en France, elles constituent également une urgence thérapeutique. Les traitements pré-hospitaliers et symptomatiques des espèces exotiques ne diffèrent pas des espèces autochtones. Cependant, le choix du sérum antivenimeux reste une **problématique**. Pour rappel, les sérums antivenimeux sont les seuls traitements spécifiques d'une envenimation. Il est donc nécessaire que le clinicien prenne l'avis d'un expert d'un Centre Antipoison pour obtenir une conduite à tenir en fonction de l'espèce [10].

En supplément des sérums antivenimeux détenus par l'association Banque des Sérums Antivenimeux, le site MAVIN du Centre Antipoison de Munich permet d'obtenir la correspondance entre espèce et sérum antivenimeux [25]. Malheureusement, il est difficile de se procurer la plupart des sérums antivenimeux adaptés car ils ne possèdent pas d'AMM ou d'ATU [11].

## **IV. Rôle du réseau des Centres Antipoison et de Toxicovigilance**

Le réseau des Centres Antipoison et de Toxicovigilance apporte un **appui spécialisé** à la prise en charge clinique des patients et il assure un **suivi épidémiologique** sur le territoire. Le réseau participe également aux décisions de choix et de gestion des antidotes, à l'homogénéisation de la prise en charge, aux travaux de recherche clinique et aux publications internationales [2].

Grâce au réseau, on a mis en évidence les lacunes des praticiens français concernant l'envenimologie qui n'est pas enseignée durant le cursus universitaire et la croissance des cas d'envenimations par des espèces venimeuse exotiques en France métropolitaine [2].

---

---

## **Deuxième partie : étude rétrospective des cas de morsures recensées au Centre Antipoison de Lille**

---

---



Le Centre Antipoison de Lille est un service de télé-médecine spécialisé en toxicologie clinique. Un expert est disponible 24 heures sur 24 et 7 jours sur 7 *via* un numéro de téléphone gratuit : 0800 59 59 59. Actuellement, le Centre Antipoison de Lille couvre la région des Hauts-de-France mais son accessibilité n'est pas limitée.

Le réseau des Centres Antipoison et de Toxicovigilance constate une évolution constante des envenimations ophidiennes avec une augmentation d'apparition des signes neurotoxiques dans la moitié sud de la France métropolitaine [2]. On remarque également une augmentation d'importation de serpents exotiques [2]. Afin de comprendre l'impact sanitaire des morsures ophidiennes, nous avons réalisé une étude rétrospective de tous les cas de morsures de serpents reçus au Centre Antipoison de Lille du 1<sup>er</sup> janvier 1988 au 31 décembre 2017. Puisque le risque venimeux est dominé, en France, par les morsures de vipères, nous détaillerons les caractéristiques des envenimations vipérines retrouvées dans notre étude rétrospective.



---

---

## **Chapitre 1 : Matériel et méthodes**

---

---



## **I. Matériel**

Chaque appel concernant une morsure de serpent a engendré la création d'un dossier médical dont les données administratives (âge, sexe...), cliniques et biologiques ont été saisies et enregistrées dans la base de données CIGUE® du Centre Antipoison de Lille. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel statistique XLSTAT version 20.6®.

## **II. Méthode**

Nous avons recueilli tous les dossiers concernant les morsures de serpents pour en extraire uniquement les cas de morsures confirmées en France métropolitaine. Les informations cliniques et biologiques ont été saisies dans le logiciel MICROSOFT EXCEL 2016® et comportaient :

- L'année, le mois et l'heure de la morsure,
- Le département de provenance de l'appel,
- L'espèce mise en cause,
- Les caractéristiques des patients : âge, sexe et antécédents médicaux,
- Les caractéristiques cliniques et biologiques (douleurs, œdème, troubles de l'hémostase...) au moment de l'appel initial,
- Le siège de la morsure,
- L'administration de traitements symptomatiques et/ou spécifiques,
- La durée d'hospitalisation,
- L'évolution finale.

La gravité de chaque envenimation a été évaluée à partir des informations cliniques et biologiques rapportées dans les dossiers médicaux.

Les patients ont été classés selon le sexe (homme ou femme) et selon l'âge (adulte ou enfant). Le groupe des enfants comporte tous les patients âgés de 0 à 17 ans inclus.



---

---

## **Chapitre 2 : Résultats et discussions**

---

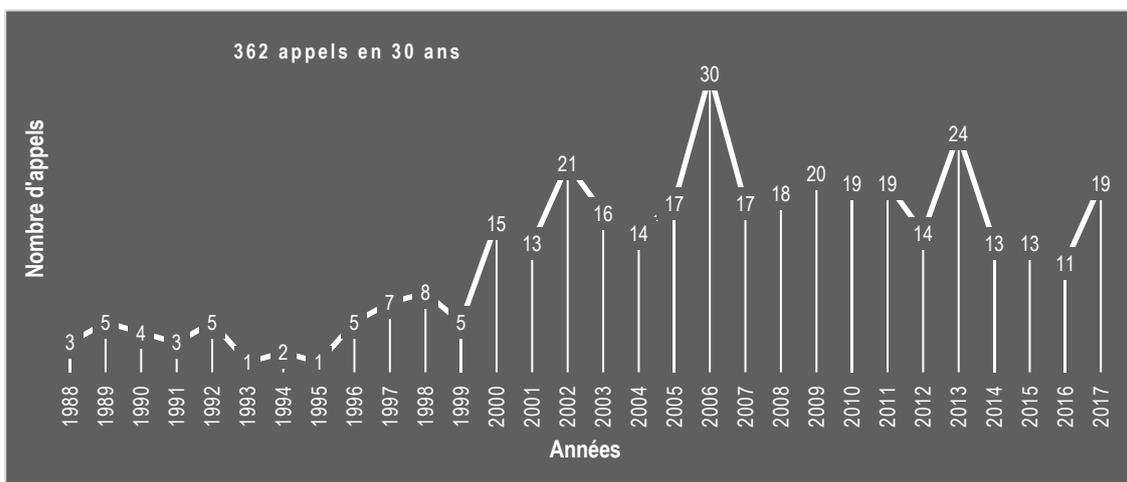
---



L'exploitation des données recueillies a permis d'appréhender l'impact sanitaire des morsures ophidiennes et a permis l'étude des envenimations vipérines au sein du Centre Antipoison de Lille.

## I. Caractéristiques des appels

### I.1. Répartition annuelle des appels



**Figure 18** : Répartition annuelle des appels de 1988 à 2017

Le Centre Antipoison de Lille a enregistré 362 appels pour morsures de serpents du 1<sup>er</sup> janvier 1988 au 31 décembre 2017 (**Figure 18**), soit en moyenne  $12,1 \pm 7,6$  appels par an (extrêmes : 1 – 30 appels).

On constate une augmentation du nombre d'appels à partir de 2000 (**Figure 18**). En effet, on recense en moyenne 4,1 appels par an du 1<sup>er</sup> janvier 1988 au 31 décembre 1999 inclus et 17,1 appels par an du 1<sup>er</sup> janvier 2000 au 31 décembre 2017 inclus. Aucune donnée retrouvée dans les dossiers médicaux ne nous permet de le confirmer, mais nous supposons que cet accroissement d'activité est lié à la disponibilité du Viperfav® dans les Centres Hospitaliers à partir de 2000. Pour rappel, la délivrance d'un sérum antivenimeux est exclusivement hospitalière et son administration se fait généralement après avis d'un Centre Antipoison.

## I.2. Répartition géographique des appels

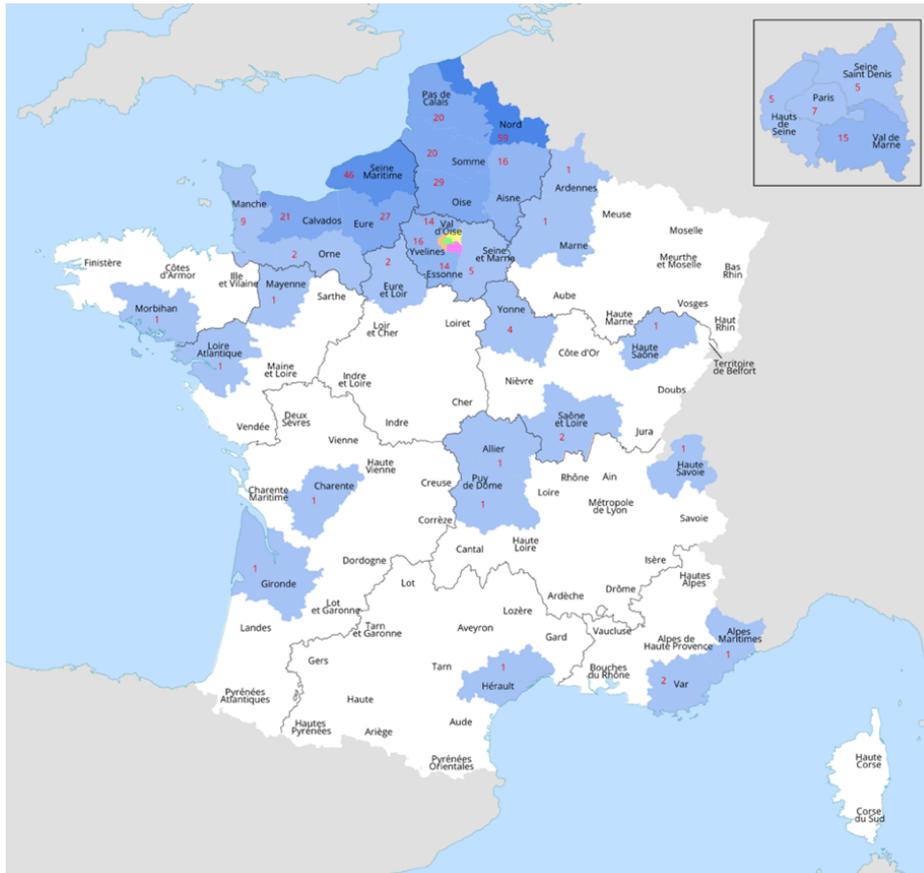


Figure 19 : Répartition géographique des appels

La **Figure 19** illustre la répartition géographique des appels. Les appels proviennent majoritairement des régions Hauts-de-France et Normandie (249 appels) avec un maximum d'appels recensé dans le département du Nord (59 appels).

Avec une population estimée à 9,34 millions d'habitants par l'Institut National de la Statistique et des Études Économiques pour les régions Hauts-de-France et Normandie, l'incidence de morsures de notre étude est de 0,09 cas pour 100 000 habitants par an. L'incidence calculée par notre étude est relativement faible comparée à l'incidence nationale estimée à 3,5 cas de morsures pour 100 000 habitants par an. Le faible taux de morsures retrouvé dans notre étude s'explique par une faible densité de serpents et un climat frileux dans la partie nord de la France qui limite les rencontres entre humains et serpents [18].

### **I.3. Les espèces mises en cause**

**Tableau 8** : Répartition des espèces mises en cause

| Espèces      | Pourcentage d'appels |
|--------------|----------------------|
| Vipère       | 60,8%                |
| Couleuvre    | 7,7%                 |
| Python       | 5,5%                 |
| Crotale      | 3,0%                 |
| Boa          | 2,5%                 |
| Cobra        | 0,6%                 |
| Anaconda     | 0,3%                 |
| Boaedon      | 0,3%                 |
| Mamba noir   | 0,3%                 |
| Inconnu      | 19,1%                |
| <b>Total</b> | <b>100,0%</b>        |

L'espèce incriminée a été identifiée dans 80,9% des cas de morsures (**Tableau 8**). En toute logique, nous retrouvons que la vipère et la couleuvre sont respectivement responsables de 60,8% et 7,7% des cas de morsures. Comme évoqué en première partie de la thèse, ces deux espèces sont autochtones en France métropolitaine. Cependant, on ne retrouve aucune précision sur la sous-espèce dans les dossiers médicaux. On constate également qu'un serpent exotique est mis en cause dans 12,4% des cas de morsures. Il s'agit, pour ces cas, principalement de morsures d'un serpent non venimeux : le python (5,5% des cas de morsures).

On note qu'en dehors des morsures impliquant des serpents élevés en captivité, l'identification de l'espèce mise en cause se base uniquement sur la supposition du patient. L'identification de l'espèce est souvent difficile du fait de la fuite du serpent après la morsure et de la méconnaissance des victimes. Les complications liées à une identification erronée justifient une surveillance médicale d'au moins 4 heures pour toute morsure car seule la clinique permet de différencier une envenimation d'une morsure blanche.

## **I.4. Caractéristiques de la population**

**Tableau 9** : Nombre d'appels reçus en fonction de l'âge et du sexe

| Age          | Féminin    | Masculin   | Total      |
|--------------|------------|------------|------------|
| Adulte       | 69         | 165        | 234        |
| Enfant       | 40         | 88         | 128        |
| <b>Total</b> | <b>109</b> | <b>253</b> | <b>362</b> |

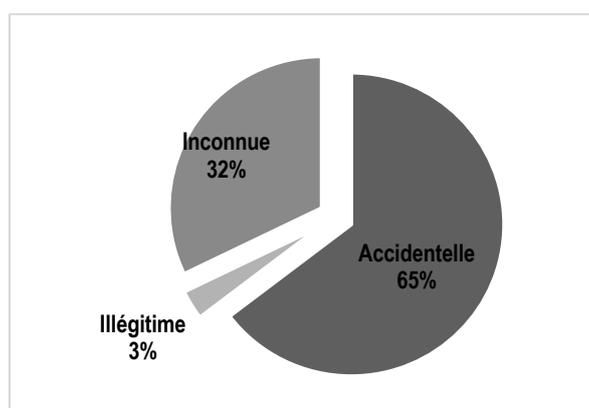
La population d'étude se répartit en 253 hommes (69,9% des cas) et 109 femmes (30,1% des cas) (**Tableau 9**). Le sexe *ratio* homme/femme est de 2,3. L'âge moyen de la population est de  $28,0 \pm 19,5$  ans (extrêmes : 5 mois - 89 ans).

Dans notre population d'étude, les patients mordus sont principalement des adultes masculins. Il est décrit dans la littérature [6], que les patients rencontrent les serpents lors d'activités extérieures comme le bricolage et/ou le jardinage. Ces activités, plus souvent pratiquées par des adultes masculins [6], permettent d'expliquer la tendance observée dans notre étude. Cependant, les données recueillies dans les dossiers médicaux ne précisent pas la nature de l'activité pratiquée lors de la morsure.

## **II. Caractéristiques des envenimations vipérines**

Dans notre étude, on recense 283 cas de morsures de vipère ou cas traités comme des morsures de vipère pour un total de 362 cas de morsures de serpents enregistrés. Cette population d'étude se répartit en 172 morsures vipérines chez l'adulte et 111 morsures vipérines chez l'enfant.

### **II.1. Légitimité des morsures ?**

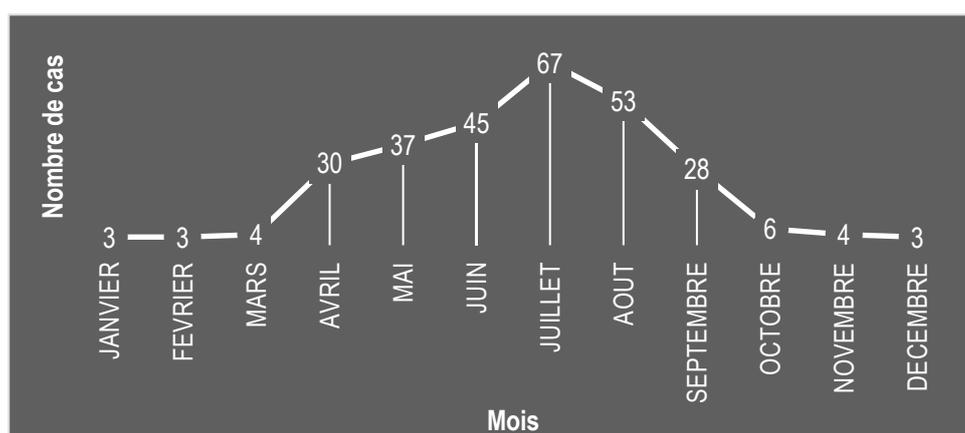


**Figure 20** : Répartition des circonstances de morsure

Les morsures accidentelles ou légitimes représentent 65% des morsures (**Figure 20**). Pour rappel, les morsures accidentelles sont considérées comme des morsures ayant

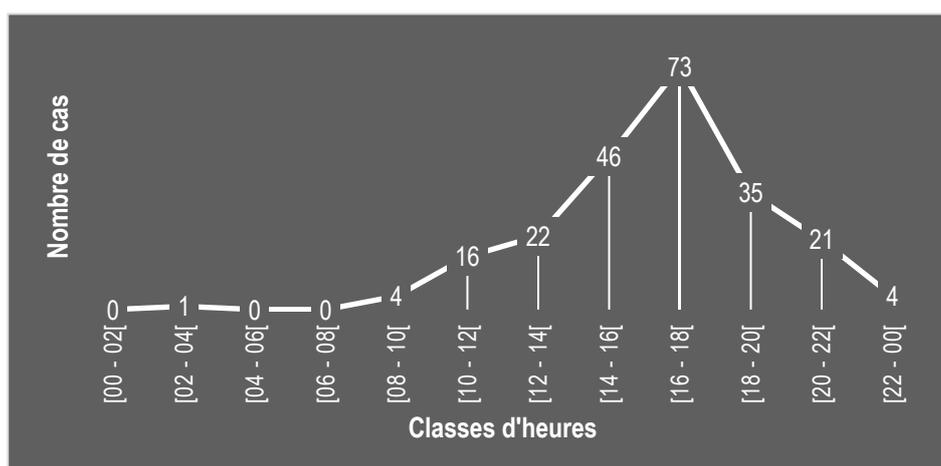
lieu dans le milieu naturel du serpent au contraire des morsures illégitimes qui ont lieu avec des serpents élevés en captivité. Les morsures illégitimes représentent 3% des morsures (**Figure 20**). Cependant, il existe deux biais à cette estimation : les circonstances de morsure sont inconnues dans 32% des cas (**Figure 20**) et la détention de serpents est contrôlée en France. Ainsi par peur de représailles légales, on peut suspecter que certaines morsures illégitimes ont été déclarées comme des morsures accidentelles.

## II.2. Répartition temporelle des morsures



**Figure 21** : Répartition des morsures en fonction du mois

Les morsures de vipères ont lieu toute l'année avec une prédominance durant les mois d'avril à septembre (91,9% des cas de morsures). On observe un pic d'incidence en juillet où sont répertoriés 23,7% des cas (**Figure 21**).

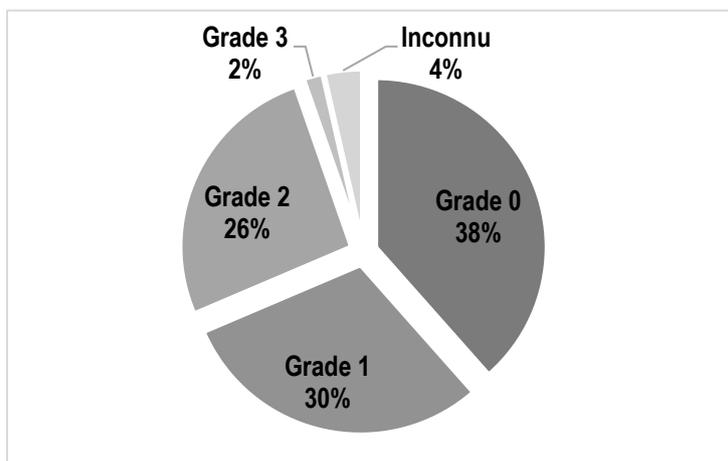


**Figure 22** : Répartition des morsures selon le nyctémère

Dans notre étude, on retrouve l'heure de survenue de la morsure dans 222 dossiers médicaux pour un total de 283 cas de morsures vipérines. On constate que la majorité des morsures ont lieu entre 10 heures et 22 heures (75,3% des cas) avec un pic d'incidence entre 16 heures et 18 heures (**Figure 22**).

Comme il est décrit dans la littérature [6, 16], les morsures ont lieu en saison chaude entre mai et septembre. Par ailleurs, la répartition nyctémérale des morsures concorde également avec la littérature. Comme énoncé ci-dessus, les morsures surviennent au moment où les activités humaines et ophidiennes sont entreprises.

### **II.3. Caractéristiques cliniques des envenimations**



**Figure 23** : Répartition des morsures en fonction du grade clinico-biologique

Dans notre étude, les morsures de vipères sont principalement des morsures blanches (38% de grade 0) (**Figure 23**). On remarque également que 50% des envenimations sont mineures (grade 1) et que l'autre moitié concerne des envenimations modérées à sévères (grade 2 et grade 3). Par manque d'informations sur les caractéristiques clinico-biologiques, la détermination du grade clinico-biologique est impossible dans 4% des dossiers.

#### **II.3.1. Gravité de l'envenimation en fonction de l'âge**

**Tableau 10** : Répartition du grade d'envenimation en fonction de l'âge

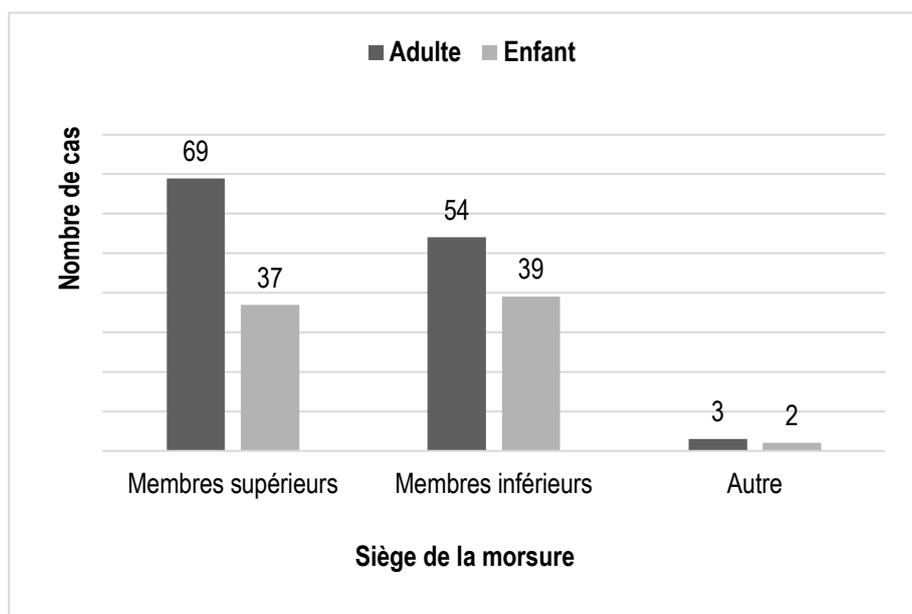
| Grade        | Adulte      | Enfant      |
|--------------|-------------|-------------|
| 0            | 34,9%       | 44,1%       |
| 1            | 32,6%       | 25,2%       |
| 2            | 26,7%       | 26,1%       |
| 3            | 2,3%        | 0,9%        |
| Inconnu      | 3,5%        | 3,7%        |
| <b>Total</b> | <b>100%</b> | <b>100%</b> |

Dans notre étude, les envenimations de grade 1 à grade 3 représentent 61,6% des morsures chez l'adultes et 52,2% des morsures chez l'enfant (**Tableau 10**). Néanmoins, la sévérité de l'envenimation dans notre étude n'est pas plus élevée chez

l'enfant que chez l'adulte (p-value 0,815) contrairement à ce qui est décrit dans la littérature [7, 8].

### II.3.2. Le siège de la morsure

Le siège de la morsure est renseigné dans 204 dossiers médicaux de notre étude. On retrouve 106 morsures (52% des cas) au niveau d'un membre supérieur et 93 morsures (46% des cas) au niveau d'un membre inférieur (**Figure 24**). On retrouve également une morsure au niveau du dos, une morsure au niveau du ventre et 3 morsures au niveau du visage.



**Figure 24** : Répartition des morsures selon le siège et l'âge

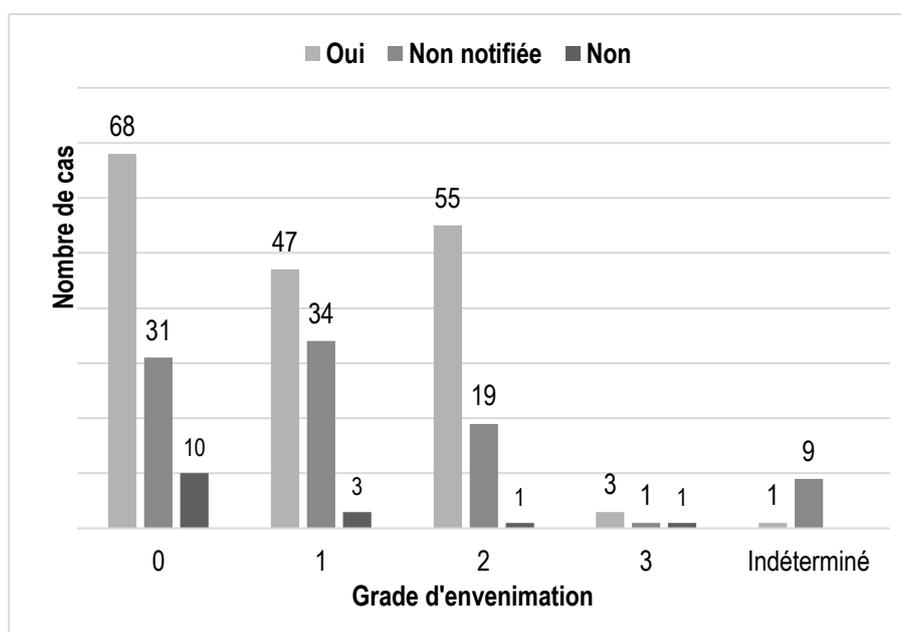
Comme l'illustre la **Figure 24**, les morsures au niveau d'un membre supérieur sont plus fréquentes que les morsures au niveau d'un membre inférieur chez l'adulte. Les activités humaines entreprises en extérieur pendant la période estivale permettent également d'expliquer cette différence. Étant donné que le doigt est le siège de la morsure dans 33 cas, nous supposons que les morsures chez l'adulte sont provoquées par la saisie du serpent. Chez l'enfant, on retrouve une légère différence en faveur d'une morsure au niveau d'un membre inférieur. Le pied étant le siège de la morsure dans 27 cas, nous supposons que les enfants se font mordre lorsqu'ils marchent accidentellement sur le serpent dans des hautes herbes où un serpent a élu domicile.

**Tableau 11** : Répartition du grade d'envenimation en fonction du siège

| Grade        | Autre    | Membres inférieurs | Membres supérieurs | Total      |
|--------------|----------|--------------------|--------------------|------------|
| 0            | 3        | 28                 | 33                 | 64         |
| 1            | 1        | 37                 | 27                 | 65         |
| 2            | 1        | 23                 | 45                 | 69         |
| 3            |          | 3                  | 1                  | 4          |
| Inconnu      |          | 2                  |                    | 2          |
| <b>Total</b> | <b>5</b> | <b>93</b>          | <b>106</b>         | <b>204</b> |

Il est décrit dans la littérature [18, 25] que les morsures au niveau d'un membre supérieur entraînent des envenimations plus sévères que les morsures au niveau d'un membre inférieur. Le **Tableau 11** montre que 63 morsures au niveau d'un membre inférieur ont entraîné une envenimation de grade 1 à grade 3 contre 73 morsures au niveau d'un membre supérieur. Dans la globalité, cette différence n'est pas significative (p-value 0,01) et on retrouve autant d'envenimations de grade 1 à 3 lors d'une morsure au niveau d'un membre supérieur ou au niveau d'un membre inférieur.

### **II.3.3. Traces de crochets**

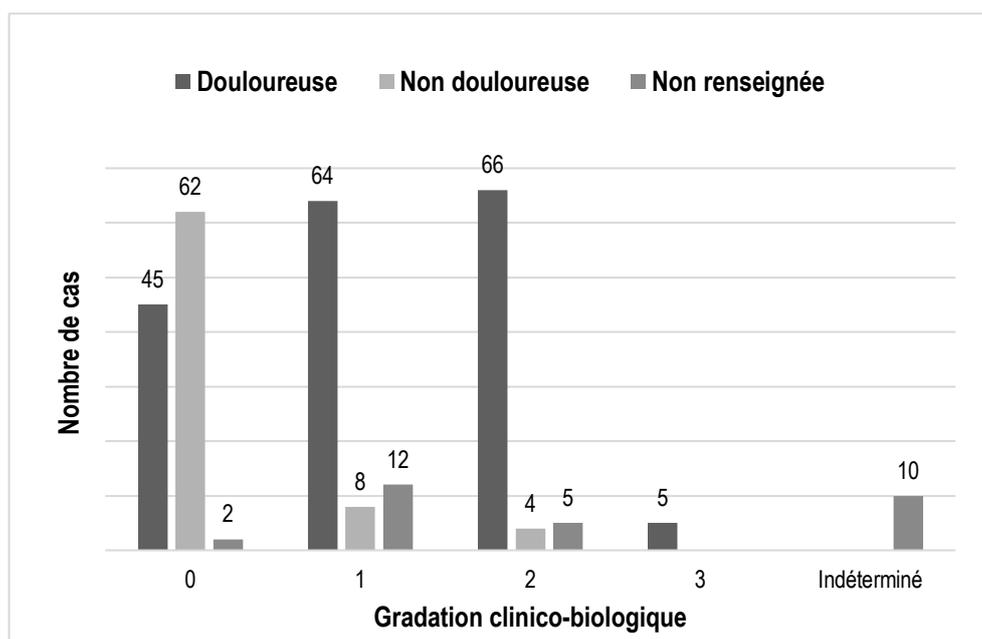


**Figure 25** : Traces de crochets selon le grade

Sur le plan clinique, les traces de crochets sont retrouvées dans 174 dossiers médicaux (61,5% des cas) dont 4 cas pour lesquels on ne retrouve la trace que d'un seul crochet. Elles sont absentes dans 15 cas et non notifiées dans 94 cas (**Figure 25**).

Comme le démontre la **Figure 25**, les traces de morsures sont absentes dans 10 cas de grade 0 d'envenimation, 3 cas de grade 1, 1 cas de grade 2 et 1 cas de grade 3. Un déploiement incomplet des crochets lors d'une morsure permet d'expliquer l'absence de traces de crochets lors des morsures de grade 0. Dans les autres cas, on peut penser qu'un œdème sévère peut avoir masqué les traces de crochets. Cependant, on remarque que cette information n'est pas notifiée dans 94 dossiers. Il peut s'agir d'un défaut de communication de l'appelant ou d'un défaut de transcription dans le dossier médical du patient lors de l'appel.

### II.3.4. La douleur

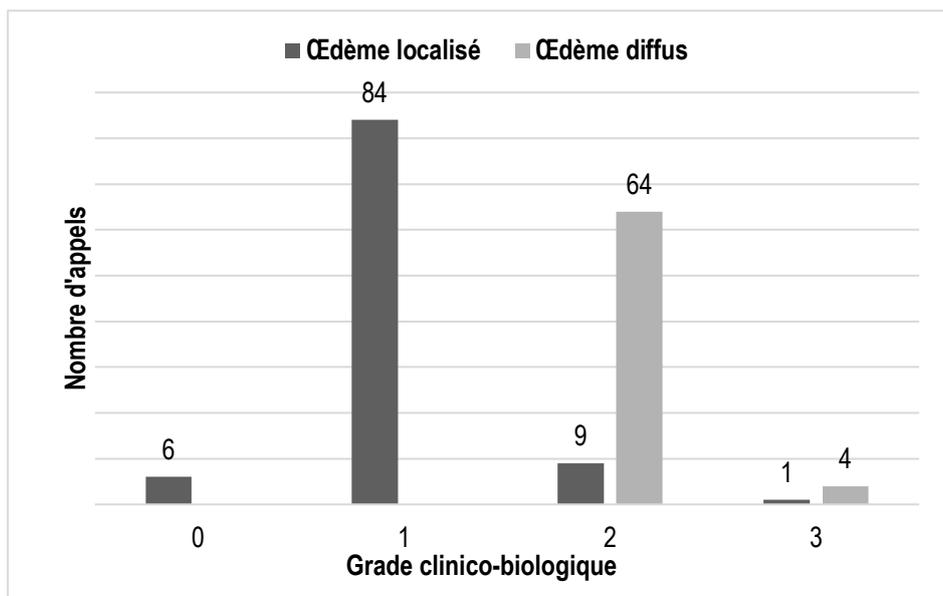


**Figure 26** : Répartition des morsures douloureuses selon le grade

Au total, on retrouve 180 morsures douloureuses (63,6% des dossiers). La précision sur la perception de la douleur par le patient n'est pas renseignée dans 29 dossiers (**Figure 26**).

Dans notre étude, ce signe est à la fois présent lors des envenimations de grade 0 et absent lors d'envenimations modérées à sévères. Nos observations ne nous permettent pas de stipuler que l'apparition de douleur est le premier signe d'une envenimation, comme décrit dans la littérature [6]. La perception de douleur par le patient lors d'une envenimation est subjectif et elle ne nous semble pas être un bon marqueur de gravité.

### II.3.5. L'œdème



**Figure 27** : Importance de l'œdème selon le grade

L'œdème est présent dans 168 cas, absent dans 105 cas et non notifié dans 10 dossiers médicaux. On retrouve uniquement des œdèmes localisés pour le grade 0, probablement lié à une erreur de saisie dans le dossier patient, et le grade 1 d'envenimations. Les grade 2 et grade 3 d'envenimations présentent majoritairement des œdèmes diffus (**Figure 27**).

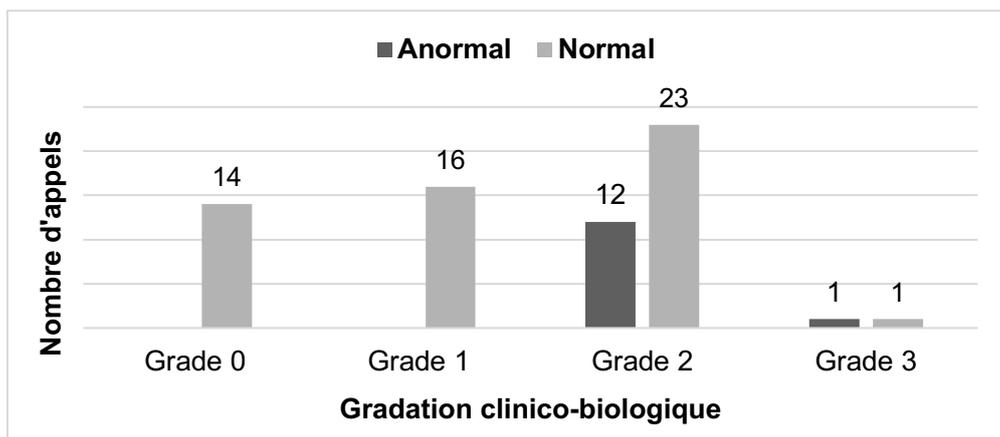
Pour rappel, le syndrome vipérin se traduit par une morsure douloureuse et œdémateuse. Il est décrit dans la littérature [6], que l'œdème est d'abord localisé au niveau du point d'inoculation du venin et s'étend vers la racine du membre mordu sans traitement médical. Contrairement à la douleur, l'œdème ne dépend pas de sa perception auprès du patient et nous semble être un meilleur marqueur de gravité.

### II.3.6. Les signes généraux

Des signes généraux d'envenimations se sont manifestés uniquement dans 9 cas de grade 2 et 1 cas de grade 3. Parmi ces cas, 2 patients ont présenté des troubles cardiovasculaires, 4 patients ont présenté des troubles digestifs et les symptômes ne sont pas notifiés dans 5 dossiers médicaux. Malheureusement, le défaut de précision nous permet uniquement de conclure que les signes généraux caractérisent les envenimations de grade 2 ou de grade 3.

Aucun cas de notre étude n'a présenté de troubles neurologiques. Ceci s'explique principalement par la localisation des cas. Seulement 12 appels sont recensés au-dessous de la Loire où la vipère aspic est majoritairement présente.

### II.3.7. Caractéristiques biologiques



**Figure 28** : Résultat du bilan biologique selon le grade

La réalisation d'un bilan biologique est retrouvée dans 67 dossiers médicaux (**Figure 28**). On retrouve des bilans anormaux dans 12 cas de grade 2 et 1 cas de grade 3. Cependant, les différents paramètres mesurés ne sont pas renseignés.

Pour rappel, un bilan biologique est nécessaire dès le grade 1 d'envenimation. L'absence de bilan biologique n'est pas justifiée pour certains cas de grade 1 à grade 3. Il peut s'agir soit d'un oubli de consignation dans le dossier lors de la transcription de l'appel ou d'une réticence du praticien à effectuer le bilan biologique, d'une méconnaissance des risques ou des consignes de surveillance.

### II.3.8. Les complications

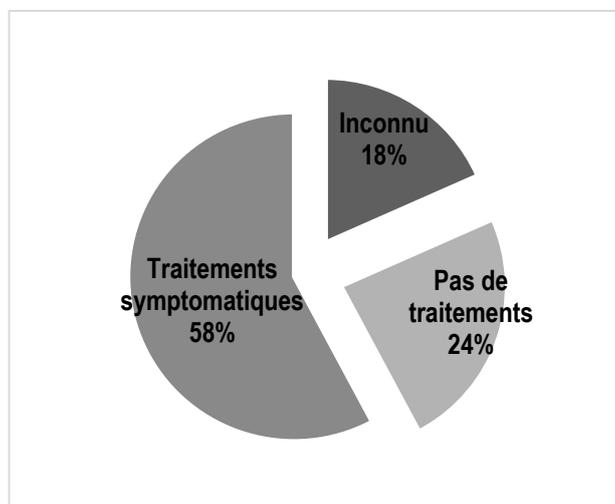
Dans notre étude, 26 cas se sont compliqués à la suite d'une morsure :

- 7 patients ont eu des réactions allergiques dues au venin : 2 cas de grade 1, 3 cas de grade 2 et 2 cas de grade 3. Cependant, les dossiers ne précisent pas les symptômes apparus.
- 2 patients en grade 2 ont présenté un choc anaphylactique.
- 1 patient en grade 2 avait une dyspnée.
- 1 patient en grade 2 avait un syndrome de Loge ayant nécessité une prise en charge chirurgicale rapide.
- 6 patients de grade 2 ont développé des troubles de l'hémostase sévère.
- 1 patient en grade 2 a présenté une nécrose au niveau du point d'inoculation,
- 6 patients ont présenté des signes d'infections : 5 cas de grade 1 et 2 cas de grade 2.
- 1 patient en grade 3 a développé un phlegmon ayant nécessité une prise en charge chirurgicale.

Comme il est décrit dans la littérature [4], les complications à la suite d'une morsure de vipère sont rares avec les espèces européennes.

## **II.4. La prise en charge des envenimements vipérines**

### **II.4.1. Les traitements symptomatiques**



**Figure 29** : Répartition de l'administration d'un traitement symptomatique

Au total, 58% des cas ont nécessité un traitement symptomatique (**Figure 29**). Il s'agissait d'antalgiques dans 179 cas. Bien que le Centre Antipoison de Lille conseille généralement l'administration de paracétamol pour contrôler les douleurs mineures, nous ne retrouvons aucune précision sur l'antalgique réellement utilisé. Étant donné qu'on ne retrouve aucune évaluation de la douleur dans notre étude, il est impossible d'apprécier l'efficacité de l'antalgique administré. Pour rappel, certaines envenimements sont résistantes aux antalgiques de palier 1 et l'utilisation de dérivés morphiniques n'est pas rare dans ces cas. On note l'utilisation d'antibiotiques dans 6 cas ayant présenté des signes d'infection. Aucune utilisation d'antibiothérapie préventive n'a été retrouvée dans notre étude et notre conclusion va dans le sens de la littérature [29] : les infections sont rares à la suite d'une morsure de serpent.

La vérification du vaccin antitétanique n'est spécifiée dans aucun dossier médical. Il s'agit soit d'un oubli de codification dans le dossier ou d'un réel oubli de vérification. Bien qu'aucun cas de tétanos n'ait été décrit après une morsure de serpent dans la littérature [29], la vérification du statut vaccinal est nécessaire comme pour toute effraction cutanée.

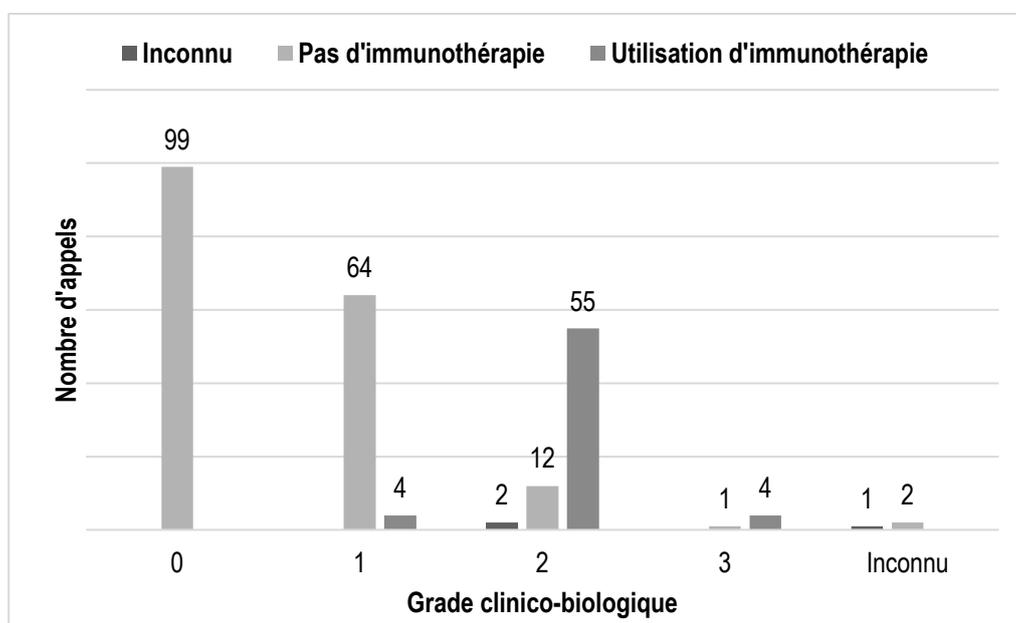
Nous notons également l'utilisation d'héparine de bas poids moléculaire dans 4 cas : 2 cas en 1988, 1 cas en 1998 et 1 cas en 2002. Avant l'autorisation de mise sur le

marché du Viperfav® en 2000, l'héparinothérapie faisait partie des principes thérapeutiques [43]. Cependant, l'utilisation d'héparine en 2002 n'est pas expliquée dans le dossier médical. Deux situations supposent cette utilisation non justifiée : la présence d'une thrombose veineuse profonde ou d'une coagulation intravasculaire disséminée chez le patient ou une ignorance du praticien de l'actuel schéma thérapeutique. Il est aujourd'hui démontré que l'héparinothérapie est inefficace sur les enzymes du venin et elle est contre-indiquée dans la phase aigüe de l'envenimation [25, 44].

L'utilisation de corticoïdes dans 2 cas de notre étude s'explique par la présence d'un choc anaphylactique chez deux patients. Comme on le précise plus haut, les corticoïdes sont inefficaces contre la réaction inflammatoire liée au venin et son utilisation doit se limiter au traitement d'un choc anaphylactique et/ou de la maladie sérique [4].

On retrouve l'utilisation d'Aspivenin® dans 1 cas. Son utilisation est liée à une méconnaissance ou elle est liée à de fausses croyances sur les morsures. Comme on le décrit plus haut, les systèmes d'aspirations sont inefficaces lors d'une morsure de serpent et ils peuvent engendrer des complications.

#### II.4.2. Le traitement spécifique



**Figure 30** : Utilisation de sérothérapie antivenimeuse selon le grade

De 2000 à 2017, 63 morsures ont nécessité l'utilisation d'une sérothérapie antivenimeuse, soit une moyenne de 3,5 administrations par an. On retrouve 4 administrations pour des cas de grade 1, 55 administrations pour des cas de grade 2

et 4 administrations pour des cas de grade 3. On ne retrouve aucune administration d'immunothérapie antivenimeuse pour les cas de grade 0 (**Figure 30**).

Selon nos observations, les envenimations sévères semblent rares dans nos régions en comparaison à la région Pays-de-la Loire où on retrouve, en moyenne, 30,75 administrations par an [35].

Nous notons que 12 patients de grade 2 et 1 patient de grade 3 qui relevaient de ce traitement n'ont pas reçu de sérothérapie antivenimeuse. On ne retrouve aucun élément justifiant cette absence d'administration dans les dossiers médicaux mais on suppose un oubli de transcription ou une méfiance de certains praticiens envers les potentiels effets indésirables. Le prix élevé de la sérothérapie antivenimeuse (environ 1000 euros) peut être un frein mais cette considération ne devrait pas rentrer en ligne de compte. La sérothérapie antivenimeuse est la seule thérapeutique spécifique des envenimations par vipères disponible et le défaut d'administration d'une sérothérapie antivenimeuse chez un patient de grade 2 ou grade 3 consiste en une erreur de prise en charge [23].

Dans 5 cas de grade 2 et 1 cas de grade 3, l'œdème et la douleur ont persisté après la première injection de Viperfav® et ces cas ont bénéficié d'une deuxième dose.

On remarque également que 4 patients de grade 1 (2 adultes et 2 enfants) ont bénéficié d'une sérothérapie antivenimeuse. Ces patients présentaient des douleurs digestives et un œdème persistant. Bien que son utilisation est admise pour les femmes enceintes, les enfants en bas âges et les personnes ayant des antécédents médicaux dès le grade 1 d'envenimation, son utilisation est controversée pour les personnes en grade 1 souffrant de symptômes mineurs (œdème localisé et douleurs par exemple) résistants aux traitements symptomatiques pendant plusieurs jours [23]. Les autorités sanitaires françaises jugent que l'utilisation d'une sérothérapie antivenimeuse n'est pas justifiée dans le grade 1 d'envenimation en raison de ses potentiels effets indésirables et de son coût [23]. Pour ces 4 cas, on peut penser que les praticiens ont certainement fait abstraction des recommandations des autorités sanitaires devant la clinique persistante de leurs patients.

On ne recense aucun événement indésirable lié à l'utilisation d'une sérothérapie antivenimeuse dans notre étude. La purification des sérums antivenimeux permet de réduire la survenue des effets indésirables et assure une sécurité d'emploi.

## **II.5. Durée de surveillance**

La durée moyenne de surveillance en milieu hospitalier est de :

- $10,5 \pm 10,5$  heures (extrêmes 0 - 48 heures) pour les cas de grade 0. La majorité des cas a nécessité une surveillance de 4 heures.
- $28,9 \pm 24,7$  heures (extrêmes de 1 - 120 heures) pour les cas de grade 1. La majorité des cas a nécessité une surveillance de 24 heures.
- $56,7 \pm 33,8$  heures (extrêmes de 4 - 144 heures) pour le grade 2 d'envenimation. La majorité des cas a nécessité une surveillance de 48 heures.

La durée de surveillance était renseignée pour un seul cas de grade 3. Ce patient est resté sous surveillance médicale pendant 72 heures. Cependant, aucune information n'est donnée sur sa sortie. Huit patients ont refusé l'hospitalisation et ils sont sortis contre avis médical. Le grade clinico-biologique de ces huit patients n'a pas pu être déterminé à partir des données retrouvées dans les dossiers médicaux et l'évolution clinique de ces patients est inconnu.

On constate également une différence dans la durée moyenne de surveillance depuis la mise sur le marché du Viperfav®. De 1988 à 1999, la durée moyenne de surveillance est de 43,7 heures et de 2000 à 2017, la durée moyenne de surveillance de 31,7 heures. Selon plusieurs auteurs [18, 23], la sérothérapie antivenimeuse permet de diminuer les durées d'hospitalisation. Notre étude tend vers cette conclusion. La durée moyenne de surveillance a diminué (p-value < 0,0001) depuis l'utilisation du Viperfav®.

Si on se réfère aux recommandations [18, 25, 26], les durées de surveillances ont été suffisantes pour la plupart des patients. Toutefois, on remarque une durée de surveillance inférieure à 4 heures pour 12 cas de grade 0 et une durée de surveillance inférieure à 24 heures pour 11 cas de grade 1. Heureusement, aucune complication ultérieure n'est à déplorer pour ces cas. Cependant, certains signes d'envenimations (par exemples : les signes neurologiques ou hémodynamiques) sont d'apparition tardive et une surveillance prolongée nous semble toujours nécessaire.

## **II.6. Devenir des patients**

Dans notre étude, tous les patients sont sortis d'hospitalisation sans séquelles et aucun décès n'est à déplorer.

### **III. Les limites de l'étude**

Notre étude se base uniquement sur les appels reçus au Centre Antipoison de Lille. Trois facteurs constituent une limite à cette étude :

#### **1. Les données récoltées dépendent des appels**

Comme nous l'avons précisé, le Centre Antipoison de Lille est un service de télé-médecine. Les cas reçus se font soit par l'intermédiaire des urgences, du patient ou de ses proches. Au regard du mode de fonctionnement, on peut penser que certains cas de morsures échappent au recensement pour deux raisons :

- La victime n'a pas consulté car la morsure était asymptomatique.
- Le praticien n'a pas jugé nécessaire de signaler le cas au Centre Antipoison. Certains services d'urgences demandent des conseils au Centre Antipoison uniquement si une sérothérapie antivenimeuse est nécessaire.

On a donc un biais de recrutement avec une probable sous-estimation du nombre de morsures sur la période de notre étude.

#### **2. La nature rétrospective de l'étude.**

Les données collectées dépendent directement des informations soumises par téléphone à l'équipe du Centre Antipoison de Lille et de la transcription de ces informations par l'équipe dans la base de données. Certaines caractéristiques de l'envenimation, comme la gradation clinico-biologique, dépendent des données collectées et le défaut d'information ne permet pas une évaluation complète des critères.

#### **3. Le protocole thérapeutique réellement appliqué**

Notre étude ne tient pas en compte le schéma thérapeutique réellement appliqué. Bien que l'équipe du Centre Antipoison de Lille conseille un protocole thérapeutique, la décision finale incombe à l'urgentiste qui adapte ou ignore les conseils en fonction de la clinique.

---

---

## **Fiche de prévention**

---

---



À partir du travail bibliographique de cette thèse et de l'étude menée au Centre Antipoison de Lille, nous avons rédigé une fiche de prévention destinée aux pharmaciens d'officines (**Annexe 1**).

## Morsures de vipères

Les morsures de vipères représentent une dizaine d'appels par an au Centre Antipoison de Lille. Deux espèces sont autochtones en France métropolitaine : la vipère aspic et la vipère péliade. Les morsures ont lieu d'avril à septembre, durant les heures les plus chaudes.

### Que faire en cas de morsure ?



**Contactez les secours**  
Centre Antipoison de Lille **0800595959**  
SAMU **15**  
Pompiers **18**



**Rassurer** et **calmer** la victime. **Immobiliser** le membre mordu et éviter les déplacements



**Enlever** chaussures serrées, bagues, bracelets...



Ne jamais inciser ou faire saigner la plaie. Ne pas appliquer de source de chaleur ou de froid sur la plaie.

**Ne jamais mettre de garrot**



**Ne pas aspirer** le venin avec la bouche ou une pompe à venin (inefficace et dangereux)



Désinfecter la plaie avec un **antiseptique incolore**. Utiliser du **paracétamol** contre la douleur et prescrire les salicylés et les anti-inflammatoires



**Ne pas donner** d'alcool ou des boissons excitantes



**Reconnaitre une vipère**  
Pupille elliptique et tête triangulaire recouverte de petites écailles.

### Comment les éviter ?

Évitez le contact, même si le serpent semble immobile ou mort.  
Portez des vêtements amples et longs, des chaussures montantes et solides.  
Faites des pas appuyés et regardez où vous posez les pieds lors des balades et randonnées.  
Déplacez vous avec une lampe la nuit.  
Soyez prudent lorsque vous déplacez des pierres ou plongez les mains dans les hautes herbes.  
En cas de rencontre, n'essayez pas de l'effrayer ou de le faire fuir.

### Les symptômes

Morsures blanches (morsures sans injection de venin) : traces de crochets et douleur modérée autour de la zone de morsure.  
Envenimations (morsures avec injection de venin) : douleur vive, œdème, nausées, vomissements, diarrhées, tachycardie, dyspnée.  
Plus rarement : signes neurologiques, nécrose et décès possible.

**Annexe 1** : Morsures de serpents : les gestes à adopter (fiche à destination des pharmaciens)



---

---

## **Bibliographie**

---

---



- [1] World Health Organisation. Morsures de serpents venimeux [en ligne]. Disponible sur : <http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/snakebite-envenoming> [consulté le 10 October 2018].
- [2] Boels D, 2018. Envenimations ophidiennes en France métropolitaine et outre-mer : les centres antipoison au cœur de la prise en charge. *Toxicologie Analytique et Clinique*. Vol. 30, p. 161–162.
- [3] Gruber U, Parmentier J-L, 1998. Guide des serpents d'Europe, d'Afrique du Nord et du Moyen-Orient. 1<sup>ère</sup> édition. Lausanne : Delachaux et Niestlé, 248 p.
- [4] Mebs D, Goyffon M, 2006. Animaux vénimeux et vénéneux. Paris : Editions Tec & Doc - Lavoisier, 345 p.
- [5] Ferri V, 2002. Guide des serpents de France et d'Europe. 1<sup>ère</sup> édition. Paris : De Vecchi, 127 p.
- [6] Chippaux J-P, 2002. Venins de serpent et envenimations. 1<sup>ère</sup> édition. Paris : IRD Éditions, 288 p.
- [7] Claudet I, Gurrera E, Maréchal C, Cordier L, Honorat R, Grouteau E, 2011. Morsures de vipères chez l'enfant. *Archives de Pédiatrie*. Vol. 18, p. 1278–1283.
- [8] Larréché S, Mion G, Mornand P, Imbert P, 2012. Envenimations par les vipères en France. *Archives de Pédiatrie*. Vol. 19, p. 660–662.
- [9] Hertault J, Goyffon M, 1995. La fonction venimeuse. 1<sup>ère</sup> édition. Paris : Masson, 284 p.
- [10] Boels D, Gégou C, de Haro L, Saporì J-M, Chippaux J-P, Quistinic P, Clerc M-A, Pénot-Ragon C, Leboucher G, Harry P, 2014. Banque des sérums antivenimeux : actualités et veille nationale sur les envenimations par serpents exotiques. *Toxicologie Analytique et Clinique*. Vol. 26, p. 212–213.
- [11] Darsonval A, Boels D, Clerc M-A, De Haro L, Pénot-Ragon C, Moal F, Quistinic P, Lourdaï O, Harry P, 2010. Création et organisation d'une banque des sérums antivenimeux en France. *Presse Médicale*. Vol. 39, p. 865–870.
- [12] Lakhdar A, 2001. Étude de la fonction venimeuse chez les serpents autochtones et exotiques en France métropolitaine. Thèse pour le diplôme d'état de docteur vétérinaire. Toulouse : Université Paul-Sabatier de Toulouse, 65 p.

- [13] Rollard C, Chippaux J-P, Goyffon M, 2015. La fonction venimeuse. 1<sup>ère</sup> édition. Paris : Editions Tec & Doc - Lavoisier, 448 p.
- [14] de Haro L, 2009. Envenimations par les nouveaux animaux de compagnie en France métropolitaine. Réanimation. Vol. 18, p. 617–625.
- [15] Debien B, Mion G, 2008. Envenimation par serpent exotique en France : risque ou menace ? Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation. Vol. 27, p. 289–291.
- [16] Agence Régionale de la Santé Pays de la Loire, 2017. Pays de la Loire : attention aux morsures de serpents [en ligne]. Disponible sur : <http://www.pays-de-la-loire.ars.sante.fr/pays-de-la-loire-attention-aux-morsures-de-serpents> [consulté le 21 janvier 2018].
- [17] AMELI, 2017. Morsures de serpents [en ligne]. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/assure/sante/urgence/morsures-griffures-piqures/morsure-serpent> [consulté le 11 décembre 2017].
- [18] Jollivet V, Hamel J-F, de Haro L, Labadie M, Saporì J-M, Cordier L, Villa A, Nisse P, Puskarczyk E, Berthelon L, Harry P, Boels D, 2015. European viper envenomation recorded by French poison control centers : A clinical assessment and management study. Toxicon. Vol. 108, p. 97–103.
- [19] Sinno-Tellier S, 2017. Alerte aux morsures de serpents durant l'été 2016. Le bulletin des vigilances de l'ANSES. [en ligne] Disponible sur : [https://vigilances.anses.fr/sites/default/files/VigilancesN1\\_alertesauxserpents\\_0.pdf](https://vigilances.anses.fr/sites/default/files/VigilancesN1_alertesauxserpents_0.pdf) [consulté le 11 janvier 2018].
- [20] Martel E, 2011. Morsures de serpents : état des lieux en Limousin. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine. Limoges : Université de Limoges, 103 p.
- [21] Mion G, Goyffon M, 2000. Les Envenimations graves. 1<sup>ère</sup> édition. Rueil-Malmaison : Arnette, 161 p.
- [22] Martín C, Nogué S, 2015. Changes in viper bite poisonings. Medicina Clínica. Vol. 144, p. 132–136.
- [23] de Haro L, Glaizal M, Tichadou L, Blanc-Brisset I, Hayek-Lanthois M, 2009. Asp Viper (*Vipera aspis*) Envenomation : Experience of the Marseille Poison Centre from 1996 to 2008. Toxins. Vol. 1, p. 100–112.

- [24] Dylağ-Trojanowska K, Hodorowicz-Zaniewska D, Zybaczyńska J, Szczepanik A, 2018. Is coagulopathy a common consequence of a *Vipera berus* bite? A retrospective single centre study. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. Vol. 25, p. 630-634.
- [25] Larréché S, Boucau C, Erauso T, Mion G, 2010. Envenimations ophidiennes graves. *Le Praticien en Anesthésie Réanimation*. Vol. 14, p. 254–263.
- [26] de Haro L, 2012. Management of snakebites in France. *Toxicon*. Vol. 60, p. 712–718.
- [27] Lamb T, de Haro L, Lonati D, Brvar M, Eddleston M, 2017. Antivenom for European *Vipera* species envenoming. *Clinical Toxicology*. Vol. 55, p. 557–568.
- [28] Serghini I, Nader Y, El Moqqadem A, Lamghari A, Qamouss Y, Aissaoui Y, Zoubir M, Boughalem M, 2016. Envenimation vipérine grave : conduite à tenir. *Le Praticien en Anesthésie Réanimation*. Vol. 20, p. 180–183.
- [29] Valenta J, Stach Z, Michálek P, 2016. Severe Snakebite Envenoming in Intensive Care. *Prague Medical Report*. Vol. 117, p. 153–163.
- [30] Aubry P, Gaüzère B.-A, 2016. Envenimations par les serpents terrestres. *Médecine Tropicale* [en ligne]. Disponible sur : [http://medecinotropicale.free.fr/cours/envenimation\\_terrestre.pdf](http://medecinotropicale.free.fr/cours/envenimation_terrestre.pdf) [consulté le 3 février 2018].
- [31] Claudet I, Grouteau E, Cordier L, Franchitto N, Bréhin C, 2016. Hyperglycemia is a risk factor for high-grade envenomations after European viper bites (*Vipera* spp.) in children. *Clinical Toxicology*. Vol. 54, p. 34–39.
- [32] Rivière G, Choumet V, Audebert F, Sabouraud A, Debray M, Scherrmann J-M, Bon C, 1997. Effect of antivenom on venom pharmacokinetics in experimentally envenomed rabbits : toward an optimization of antivenom therapy. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. Vol. 281, p. 1–8.
- [33] Paitraud D, 2018. Sérum antivenimeux Viperfav® : remise à disposition normale. *VIDAL* [en ligne]. Disponible sur : [https://www.vidal.fr/actualites/22735/serum\\_antivenimeux\\_viperfav\\_remise\\_a\\_disposition\\_normale/](https://www.vidal.fr/actualites/22735/serum_antivenimeux_viperfav_remise_a_disposition_normale/) [consulté le 10 septembre 2018].
- [34] Schmitt C, Baleine J, Beupertuis O, Bragança C, Simon N, de Haro L, 2016. Persistance des signes neurologiques malgré le traitement antidotique par Viperfav®

après morsure de vipères aspics, à propos de 2 observations. Presse Médicale. Vol. 45, p. 601–602.

[35] Ministère des affaires sociales et de la santé, 2017. Instruction N°DGS/CORRUSS/PP1/DGOS/PF2/2017/159 du 9 mai 2017 relative à la gestion de la pénurie de sérum antivenimeux Viperfav® au cours de la saison estivale. Code de la santé publique 12 mai 2017.

[36] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2018. Remise à disposition de la spécialité VIPERFAV : Attention aux différences entre VIPERFAV et VIPERATAB et au risque d'erreur médicamenteuse - Point d'information du 19/07/2018. ANSM [en ligne]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Remise-a-disposition-de-la-specialite-VIPERFAV-Attention-aux-differences-entre-VIPERFAV-et-VIPERATAB-et-au-risque-d-erreur-medicamenteuse-Point-d-information> [consulté le 03 juin 2019].

[37] Oxybel Y, Sinno-Tellier S, Hamel J-F, de Haro L, Boels D, 2019. Morsures par vipères européennes en France métropolitaine en 2017 : utilisation de deux antivenins Viperfav® et Viperatab®. La Presse Médicale. Lettre à la rédaction. Vol 48, p. 723–725.

[38] Boels D, de Haro L, Harry P, 2012. La banque des sérums antivenimeux (BSA). Infotox - Bulletin de la Société de Toxicologie Clinique. Vol 38, p. 1–3.

[39] Heckmann X, 2017. Place de l'immunothérapie dans les envenimations par crotalinae dans l'ouest guyanais. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine. Pointe-À-Pitre : Université des Antilles et de la Guyane, 129 p.

[40] Wolf A, Mazonot C, Spadoni S, Calvet F, Demoncheaux J-P, 2011. FAV-Afrique® : un sérum antivenimeux polyvalent employé en Afrique et en Europe. Medecine Tropicale : Revue Du Corps de Santé Coloniale. Vol. 71, p. 537–540.

[41] Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament, 2019. Monographie du Bothrofav®. Thériaque [en ligne]. Disponible sur : <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=11003&info=CO MPO> [consulté le 3 juin 2019].

[42] World Health Organisation. Application for inclusion of equine F(ab')<sub>2</sub> antivenoms in the WHO model list for essential medicines [en ligne]. Disponible sur :

<http://archives.who.int/eml/expcom/expcom15/applications/newmed/equine/antivenoms.pdf> [consulté le 3 juin 2019].

[43] Chippaux J-P, Goyffon M, 1989. Les morsures accidentelles de serpent en France métropolitaine. *La Presse Médicale*. Vol. 18, p. 794–795.

[44] Guerbet M, Caens-Daudin C, 2001. Le point sur le traitement des morsures de vipères. *Lyon Pharmaceutiques*. Vol. 52, p. 182–188.

[45] Boels D, Hamel J-F, Bretaudeau Deguigne M, Harry P, 2012. European viper envenomings : Assessment of Viperfav® and other symptomatic treatments. *Clinical Toxicology*. Vol. 50, p. 189-196.

[46] de Haro L, Boels D, 2016. European snakes. In : Brent J, Burkhart K, Dargan P, Hatten B, Megarbane B, Palmer R. *Critical care toxicology : diagnosis and management of the critically poisoned patient*. 2<sup>ème</sup> édition. Suisse : Springer International Publishing, p. 2441-2452



**DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE**

Nom et Prénom de l'étudiant : **ADAM Gérald** INE : **OG416H01L51**

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 

|   |   |
|---|---|
| 1 | 8 |
|---|---|

 / 

|   |   |
|---|---|
| 0 | 6 |
|---|---|

 / 

|   |   |   |   |
|---|---|---|---|
| 2 | 0 | 2 | 0 |
|---|---|---|---|

 à **18** h **15** Amphi théâtre ou salle : **Amphi Curie**

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :



Avis du directeur de thèse

Nom : **GARAT** Prénom : **Anne**

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : **25 mai 2020**

Signature:

Avis du président du jury

Nom : **BERTIN** Prénom : **Benjamin**

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : **02/06/2020**  
Signature:



Décision du Doyen

Favorable

Défavorable

Le Doyen



**B. DÉCAUDIN**

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.



Université de Lille  
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
**DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2019/2020

**Nom : ADAM**  
**Prénom : Gérald**

**Titre de la thèse : Les envenimations ophidiennes en France métropolitaine**

**Mots-clés : Morsures de serpents, France, État des lieux, Envenimation ophidienne, Venin, Sérothérapie antivenimeuse, Étude rétrospective, Centre Antipoison de Lille**

---

**Résumé :**

Quatre espèces de vipères autochtones sont considérées comme venimeuses en France métropolitaine. Depuis quelques années, il faut également considérer l'importation de serpents venimeux exotiques par des professionnels et des amateurs herpétologues. Dans cette thèse, nous avons présenté les différentes familles de serpents venimeux, leurs localisations et leurs comportements. Nous avons également étudié la complexité biochimique du venin afin d'appréhender sa toxicologie et la prise en charge en fonction des espèces. Actuellement, la sérothérapie antivenimeuse est la seule thérapie spécifique et son administration dépend de la sévérité de l'envenimation.

Afin de mieux apprécier le danger potentiel que peuvent représenter les serpents venimeux du biotope français, nous avons mené une étude rétrospective au Centre Antipoison de Lille sur les cas de morsures avérées répertoriés entre le 1<sup>er</sup> janvier 1988 et le 31 décembre 2017.

---

**Membres du jury :**

**Président :**

Docteur **Benjamin BERTIN**, Maître de Conférences des Universités,  
Faculté de Pharmacie, Lille

**Directeur, conseiller de thèse :**

Docteur **Anne GARAT**, Maître de Conférences des Universités, Faculté de  
Pharmacie, Lille ; Praticien hospitalier, CHU, Lille

**Assesseur(s) :**

Docteur **Monique MATHIEU-NOLF**, Médecin, Centre Antipoison de Lille  
Docteur **Dominique MARY**, Pharmacien d'officine, Phalempin