

Venins de serpent et envenimations



Jean-Philippe

Chippaux

DI▶ACTIQUES

support papier
support cédérom
support mixte

Venins de serpent et envenimations

Venins de serpent et envenimations

Jean-Philippe

Chippaux

IRD Éditions
INSTITUT DE RECHERCHE
POUR LE DÉVELOPPEMENT

Collection  **ACTIQUES**

Paris, 2002

Préparation éditoriale, coordination, fabrication
Corinne Lavagne

Mise en page
Philippe Plasse

Maquette intérieure
Pierre Lopez

Maquette de couverture
Michelle Saint-Léger

Photo de couverture : *Atheris squamigera*, vipère arboricole africaine
Partie I : *Naja haje*, cobra égyptien
Partie II : *Dendroaspis angusticeps*
Partie III : *Toxicodryas blandingii*, couleuvre opistoglyphe arboricole d'Afrique équatoriale

Crédit photographique couverture et pages de partie : **Daniel Heuclin**

La loi du 1^{er} juillet 1992 (code de la propriété intellectuelle, première partie) n'autorisant, aux termes des alinéas 2 et 3 de l'article L. 122-5, d'une part, que les « copies ou reproductions strictement réservées à l'usage du copiste et non destinées à une utilisation collective » et, d'autre part, que les analyses et les courtes citations dans le but d'exemple ou d'illustration, « toute représentation ou reproduction intégrale ou partielle faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit ou ayants cause, est illicite » (alinéa 1^{er} de l'article L. 122-4).

Cette représentation ou reproduction, par quelque procédé que ce soit, constituerait donc une contrefaçon passible des peines prévues au titre III de la loi précitée.

© IRD Éditions, 2002
ISBN : 2-7099-1507-3
ISSN : 1142-2580

Achévé d'imprimer par
Fournié/Toulouse France
Dépôt légal n° 3160

Sommaire

AVANT-PROPOS	7
LEXIQUE	9
INTRODUCTION	13
PARTIE 1 : ZOOLOGIE	17
Zoologie des serpents	19
PARTIE 2 : VENINS	59
Appareil venimeux	61
Toxicologie des venins	87
Antidotes et immunothérapie	134
PARTIE 3 : ENVENIMATIONS	173
Épidémiologie des envenimations	175
Clinique et traitement des envenimations	216
BIBLIOGRAPHIE	249
ANNEXES	255
INDEX	277
TABLE DES MATIÈRES	282

Avant-propos

Si la représentation mythique que toutes les cultures se font du serpent tire son origine de l'ignorance de sa véritable nature, elle est également responsable du retard pris par les scientifiques dans l'étude de cet animal très particulier : bien souvent, les légendes se sont substituées à l'observation et à l'expérimentation pour le décrire et l'expliquer. Pourtant, à l'exception de quelques pays exempts d'espèces venimeuses, les envenimations ophidiennes sont redoutées dans le monde entier et représentent un véritable problème de santé publique dans les régions tropicales, tout particulièrement dans les pays en développement.

Il existe environ 2 700 espèces de serpent décrites dans le monde, dont 600 venimeuses et potentiellement dangereuses pour l'homme à des degrés divers. En fait, moins d'une cinquantaine posent un problème de santé publique par leur abondance, leur distribution ou leur comportement. La plupart des morsures résultent de la rencontre, inopinée mais non aléatoire, de l'homme et du serpent, ce dernier ne faisant le plus souvent que se défendre contre ce qu'il considère comme un agresseur. Les études épidémiologiques visent à établir les causes et les origines de cette rencontre. Elles nécessitent de se baser sur des recherches zoologiques permettant d'identifier les espèces concernées et d'étudier leur écologie, ce qui conduirait à suggérer une prévention des morsures là où elle est possible. La spécificité des venins a fait par ailleurs l'objet d'analyses biochimiques et toxicologiques rigoureuses qui ont permis de comprendre la diversité des symptômes observés lors d'une envenimation afin de proposer des traitements adaptés.

Il y aurait près de 6 millions de morsures de serpents dans le monde chaque année, dont la moitié sont suivies de troubles cliniques de gravité variable. On estime le nombre de décès annuel à 125 000, la plupart en Asie et en Afrique, c'est-à-dire dans des pays pauvres où le traitement est généralement inaccessible. La majorité des morsures se produisent en zone rurale lors des activités agricoles. En revanche, dans les pays développés où les activités à risque sont

plus rares en raison de la mécanisation agricole, sont apparues depuis quelques années des morsures accidentelles qui surviennent lors d'activités récréatives, ainsi que des morsures « illégitimes », consécutives à la manipulation de serpents de compagnie dont certains sont exotiques et particulièrement dangereux. Dans tous les cas, ces envenimations posent de réelles difficultés de prise en charge et de traitement.

Mais au-delà de ce que l'on pourrait considérer comme une simple stratégie de défense, l'étude de la biologie des serpents, de la composition et du mode d'action de leur venin a ouvert des perspectives de recherche fascinantes sur la structure moléculaire de nombreux récepteurs membranaires, sur les mécanismes intimes des relations intercellulaires ou la découverte de nouveaux médicaments efficaces sur des maladies jusqu'ici sans recours.

Cet ouvrage propose une synthèse des travaux et des observations récentes qui permet de mesurer cette richesse et d'appréhender les résultats les plus significatifs.

Lexique

Abondance

Nombre d'individus appartenant à une même population.

Aglyphe

Maxillaire pourvu de dents pleines non reliées aux glandes salivaires ou venimeuses.

Aléthino-phidien

Groupe des serpents évolués modernes. Étymologiquement, signifie « vrais serpents ».

Apode

Dépourvu de membre.

Autochtone

Originaire du lieu.

Batrachophage

Mangeur de batraciens.

Densité absolue

Effectif réel par unité de surface ou de volume après un dénombrement exhaustif de tous les individus.

Densité apparente

Effectif relatif par unité de surface ou de volume en fonction d'une méthode de récolte ou de l'activité du captureur.

Dentition

Formation des dents et poussée dentaire au cours de la croissance de l'individu.

Denture

Nombre et disposition des dents sur la mâchoire ; elle est caractéristique de l'espèce.

Diastème

Espace libre du maxillaire séparant deux séries de dents.

Domaine vital

Espace dans lequel évolue un animal et où il accomplit les principales activités qui rythment son existence (nutrition, accouplement, ponte ou mise bas).

Dulçaquicole

Espèce se développant ou vivant dans des eaux douces.

Duvernoy

Nom de la glande salivaire séro-muqueuse élaborant, chez les Colubridae, une sécrétion toxique préfigurant la glande à venin.

Endémique

Propre et spécifique d'une localité.

Endothélium

Couche cellulaire tapissant la face interne des vaisseaux sanguins et assurant leur étanchéité ainsi que la mise en œuvre de la coagulation en cas de lésion.

Épitope

Site précis d'une molécule sur lequel se fixent les anticorps.

Fasciculation

Contractures musculaires répétées, brèves et de faible amplitude.

Hémostase

Phénomène ou acte ayant pour objectif d'arrêter une hémorragie.

Incidence

Fréquence d'un événement par période de temps (généralement un an) ; dans le cas des envenimations, l'incidence se rapporte spécifiquement à toutes les morsures quelle que soit leur gravité.

Jacobson

Nom de l'organe sensoriel des serpents servant à l'odorat.

Labial

Région correspondant aux lèvres ; les labiales sont les écailles bordant les lèvres supérieures ou inférieures.

Létalité

Fréquence de décès causée par une maladie donnée.

Loréal

Portion latérale de la tête comprise entre l'œil et la narine ; la loréale est l'écaille située sur cette région sans contact avec la narine ni avec l'œil.

Mammalophage

Mangeur de mammifères.

Monophylétique

Groupes zoologiques partageant un même ancêtre.

Morbidité

Fréquence d'une maladie par période de temps (généralement un an) ; en ce qui concerne les envenimations, la morbidité concerne les morsures symptomatiques et représente une fraction de l'incidence.

Mortalité

Fréquence de décès d'une même maladie par rapport à la population totale ou à la population de référence.

Ophiophage

Mangeur de serpents.

Opisthodonte

Présence de dent en arrière du maxillaire et séparée de celles qui précèdent par un diastème.

Opisthogyphie

Présence de dent sillonnée en arrière du maxillaire et séparée de celles qui précèdent par un diastème.

Peuplement

Ensemble des populations d'espèces différentes appartenant à un groupe zoologique et rassemblées dans un même lieu géographique.

Phlyctène

Ampoule formée par le décollement de tissus adjacents suite à un épanchement liquidien, le plus souvent lymphatique ou sanguin, et qui traduit une hémorragie consécutive à un traumatisme ou à un trouble de la coagulation.

Population

Ensemble des individus appartenant à une même espèce rassemblés dans une zone géographique déterminée.

Potentiel d'action

Onde électrique se déplaçant le long de la fibre nerveuse et provoquant la contraction du muscle.

Prévalence

Nombre de cas diagnostiqués à un moment donné traduisant la fréquence instantanée d'un événement.

Protérodonte

Présence de dent de dimension plus importante en avant du maxillaire.

Protéroglyphe

Dent creusée d'un canal entièrement clos, ou canaliculée, portée en avant d'un maxillaire court et fixe ou faiblement mobile.

Purpura

Éruption de taches cutanées rougeâtres dues à l'épanchement du sang hors des capillaires consécutives soit à la rupture des vaisseaux sanguins, soit à un trouble hémorragique.

Radiation évolutive

Apparition de nouvelles formes zoologiques à partir d'un ancêtre commun sous la pression de l'environnement.

Rhodopsine

Pigment rétinien permettant de distinguer les couleurs.

Sauriphage

Mangeur de sauriens (lézards, caméléons, varans, éventuellement crocodiles).

Scolécophidien

Groupe des serpents primitifs encore vivants. Étymologiquement, signifie « serpents vers ».

Site effecteur

Site précis d'une molécule où se situe son activité.

Solénoglyphe

Dent creusée d'un canal entièrement clos, ou canaliculée, occupant le maxillaire qui est court et mobile sur son axe.

Station

Emplacement où se concentre une population particulièrement dense.

Symphyse

Articulation fixe ou faiblement mobile composée de tissu cartilagineux et élastique.

Synapse

Espace séparant deux cellules nerveuses au sein duquel la transmission du potentiel d'action est assurée par un médiateur chimique.

Ubiquiste

Présent dans tous les types de milieux ou de biotopes.

Vitellogénèse

Constitution des réserves graisseuses par les femelles avant l'ovulation.

Introduction

Outre son pouvoir destructeur ou le danger potentiel qu'il représente, le serpent fascine par son apparence et l'altérité qui l'oppose aux autres vertébrés terrestres. L'absence de membre, les déplacements sinueux et silencieux qui semblent le faire évoluer dans une autre dimension, la mue qui est souvent considérée comme une renaissance, la langue agile et filiforme sont autant de caractéristiques ou d'attributs que l'homme a exaltés depuis l'origine des temps comme en attestent les gravures rupestres du paléolithique.

Divinité fondatrice de la plupart des civilisations, le serpent est présent dans toutes les cosmogonies, toutes les mythologies. Il apparaît presque toujours sous ses deux aspects contradictoires, tantôt puissance vertueuse de la création et de l'immortalité, tantôt monstre détenteur de la connaissance et mortifère, véritable dichotomie entre le Bien et le Mal.

Dans l'idéologie judéo-chrétienne, le serpent est le démon tentateur qui a entraîné la perte de l'homme et sa déchéance éternelle que seule la Rédemption divine peut absoudre. Sans doute, l'aspect le plus singulier de cette perception du serpent est qu'il est source du Savoir, et non pas simple corrupteur. Ce pouvoir, jugé primordial par les humains, est présent dans de nombreuses sociétés antiques. Il apparaît dans le mythe égyptien d'Isis, jalouse de la puissance de Râ, le Dieu Soleil. Isis, qui incarne l'idéal féminin dans le panthéon égyptien, conçoit un serpent fait d'argile mouillée de sa salive. Le serpent mord au talon le Dieu Soleil, dont le pied enfle immédiatement. Fébrile et perclus de douleurs, Râ implore du secours que la déesse lui accordera à condition qu'il révèle sa véritable identité afin qu'elle puisse accéder à la connaissance et détenir le même pouvoir que lui. On le voit ici, le serpent n'est qu'un instrument entre les mains de la déesse, et non l'instigateur du complot.

Ce savoir est transmis spontanément, presque simplement, dans d'autres civilisations. Les Pythies, dont plusieurs cultes sont célébrés en Grèce, jouaient un rôle divinatoire intimement mêlé au pronostic et à la guérison des maux et des maléfices. Polyide, berger crétois, apprend d'un serpent complaisant la pharmacopée traditionnelle qui constituera le corpus des disciples d'Asclépios, appelé Esculape par les Romains. La

légende veut que ce dernier, séparant deux couleuvres enlacées pour la parade nuptiale, ait créé le caducée, symbole de la médecine qui remonterait au III^e millénaire avant notre ère. Le caducée lui-même a tout d'abord été l'emblème d'Hermès, le messager des Dieux.

L'immortalité est un corollaire, ou une conséquence, de la compétence thérapeutique. En Mésopotamie, en Crète et en Grèce encore, mais aussi chez les Amérindiens Incas, notamment avec Quetzalcóatl, et en Afrique, elle contribue ou accompagne le pouvoir médical que le serpent exerce sur l'univers. À Ouidah, sur la côte du Dahomey, actuellement République du Bénin, le python royal est le messager des ancêtres, les « revenants », dont il transmet les recommandations et les préceptes dans des temples voués au culte du serpent.

Dans le monde hébraïque, le serpent est symbole de fertilité, réputation que l'on retrouve dans beaucoup d'autres sociétés, notamment en Asie et en Afrique. Il est difficile d'expliquer comment le serpent l'a acquise mais, sans doute, sa forme phallique, associée à la fécondité remarquable de certaines espèces, y participe-t-elle.

On sait par la Bible que les Hébreux ont été décimés par des serpents dans la mer de Suph, au cours de l'Exode. Yahvé leur a infligé cette punition en réponse aux récriminations qu'ils Lui adressaient : « Les serpents ardents mordirent le peuple et il mourut beaucoup de gens en Israël ». « Les serpents ardents » désignent la vipère dans de nombreux passages bibliques et le mot ardent est la transcription de l'hébreu « saraph » qui formera au Moyen Âge la racine de « séraphin ». En grec, il est traduit par le mot πρεστερ (*prester*) qui désigne également l'espèce *Walterinnesia aegyptia*, un élapidé égyptien dont la morsure bien que neurotoxique est particulièrement douloureuse.

En Égypte, l'Uraeus, symbolisant l'œil de Râ, sera la couronne pharaonique de plusieurs dynasties. L'emblème représente une femelle de cobra égyptien (*Naja haje*) coiffée, comme pour protéger celui qui en est paré. On comprend mieux pourquoi le cobra égyptien – plus probablement que l'aspic – est l'instrument du suicide de Cléopâtre. Outre la symbolique divine, digne d'une Reine d'Égypte, le cobra tue rapidement, sans douleur ni déformation physique, à l'inverse de la vipère qui provoque une mort retardée dans de pénibles souffrances accompagnées d'hémorragies, d'œdèmes et de nécroses disgracieuses. Dans toute sa beauté, la Reine de Haute et Basse Égypte pouvait-elle laisser à la postérité, en plus de sa déchéance et de son humiliation, l'image du flétrissement de son corps ?

Dans la tradition gréco-latine, le danger du serpent provient clairement de la morsure dont les propriétés se distinguent nettement de celles de la rage. Le serpent possède un pouvoir mortel intrinsèque qui n'est qu'occasionnel chez le carnivore enragé et, éventuellement, acquis. Cette constatation est issue de l'observation clinique qui a permis à Aristote, Hippocrate ou Galien de décrire les différents symptômes présentés par les patients mordus en fonction des « variétés » de serpent ou de leur origine géographique. On en reste encore à une stricte démarche d'inventaire, descriptive à défaut d'être explicative.

Au Moyen Âge, époque qui s'affranchit laborieusement de l'Antiquité, on considère que le danger du serpent vient de son regard fixe, qui pétrifie la victime, véritable image de la conscience.

En Afrique, c'est plus souvent l'ultime écaille cornée et pointue de la queue qui passe pour être dangereuse. Le rapprochement opéré avec l'aiguillon du scorpion, mais aussi le comportement de certains serpents utilisant leur queue, pourtant inoffensive, pour leurrer et effrayer l'adversaire, sont bien évidemment à l'origine de cette croyance largement répandue.

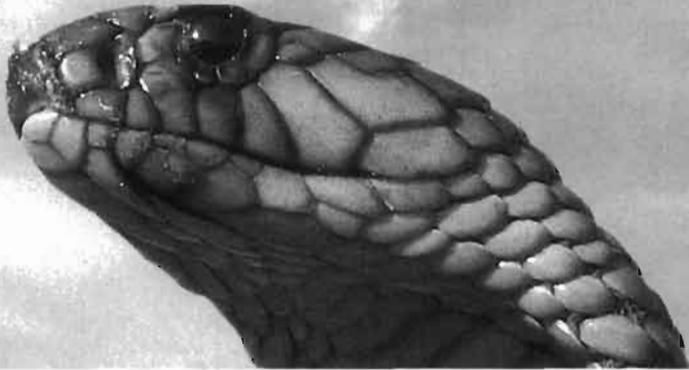
En Europe, la langue, organe sensoriel dépourvu de toute fonction toxique ou capacité vulnérante, inquiète et, pour beaucoup, représente un danger potentiel. Ici encore, l'analogie avec le langage, distribuant invectives, mauvaises nouvelles et punitions, est évidente.

La découverte du venin et de ses propriétés toxiques remonte à la Renaissance. D'abord, une démarche anatomique a permis d'identifier les crochets venimeux et de les distinguer des autres dents. Ensuite, les observations physiologiques « pré-expérimentales » menées, notamment, par Ambroise Paré, Grévin et surtout Baldo Angelo Abati au XVI^e siècle, Francesco Redi au XVI^e et Felice Fontana au XVIII^e ont été à l'origine de la caractérisation des venins et de la description de la fonction venimeuse. Si Abati a décrit l'anatomie de l'appareil venimeux, ne faisant comme seule « erreur » que de relier la vésicule biliaire aux crochets venimeux, on reconnaît aujourd'hui à Redi et Fontana le mérite d'avoir découvert la toxicologie et d'en avoir défini les principes fondamentaux.

Bien que la complexité de la composition des venins ait été pressentie par Fontana, il fallut attendre le XIX^e siècle pour que soient entreprises l'analyse biochimique et l'étude des différents composants. Dès lors, l'étude de l'envenimation et les recherches sur son traitement pouvaient commencer. Lucien Bonaparte, frère de

Napoléon, fractionne le venin de vipère à l'aide de précipitations successives par l'alcool et l'éther. D'autres chercheurs ont, par la suite, séparé les constituants des venins par filtration, chromatographie, électrophorèse ou spectrométrie de masse et distingué les propriétés respectives des produits ainsi obtenus. Albert Calmette découvre, à la fin du XIX^e siècle, la sérothérapie qui demeure jusqu'ici le seul traitement étiologique de l'envenimation.

Outre la protection contre les morsures de serpent, les travaux sur les venins s'orientent désormais vers leur utilisation en recherche biologique et en médecine. Apanages du XX^e siècle, mais promis au XXI^e à un avenir fructueux, ils offrent des débouchés particulièrement féconds à la recherche médicale et à la thérapeutique moderne.



Zoologie

Zoologie des serpents

Les serpents, les lézards, les amphibènes et les sphénodons constituent au sein des Reptiles la sous-classe des Lépidosauriens. Serpents, lézards et amphibènes sont caractérisés par une peau écailleuse qui les a fait rassembler dans un groupe que les zoologistes considèrent comme homogène : les Squamates. Ces derniers occupent tous les milieux terrestres, ce qui traduit une bonne adaptation à des pressions environnementales très diverses.

PALÉONTOLOGIE

Les serpents sont les héritiers récents d'un groupe zoologique ancien qui a longtemps dominé à une époque reculée de la préhistoire. Les reptiles, florissants à la fin du primaire et pendant toute l'ère secondaire, sont représentés par de nombreuses espèces occupant tous les milieux. Les ancêtres des Squamates sont rencontrés au trias inférieur au début du secondaire, il y a 250 millions d'années. Ils se séparent à cette époque des Archosauriens (dinosaures, crocodiles et ptérosaures). Les premiers disparaîtront après avoir dominé largement les terres émergées et, au moins partiellement, les milieux aquatiques peu profonds. Les seconds occupent les milieux lacustres et littoraux. Les derniers ont donné les oiseaux.

Développement des serpents

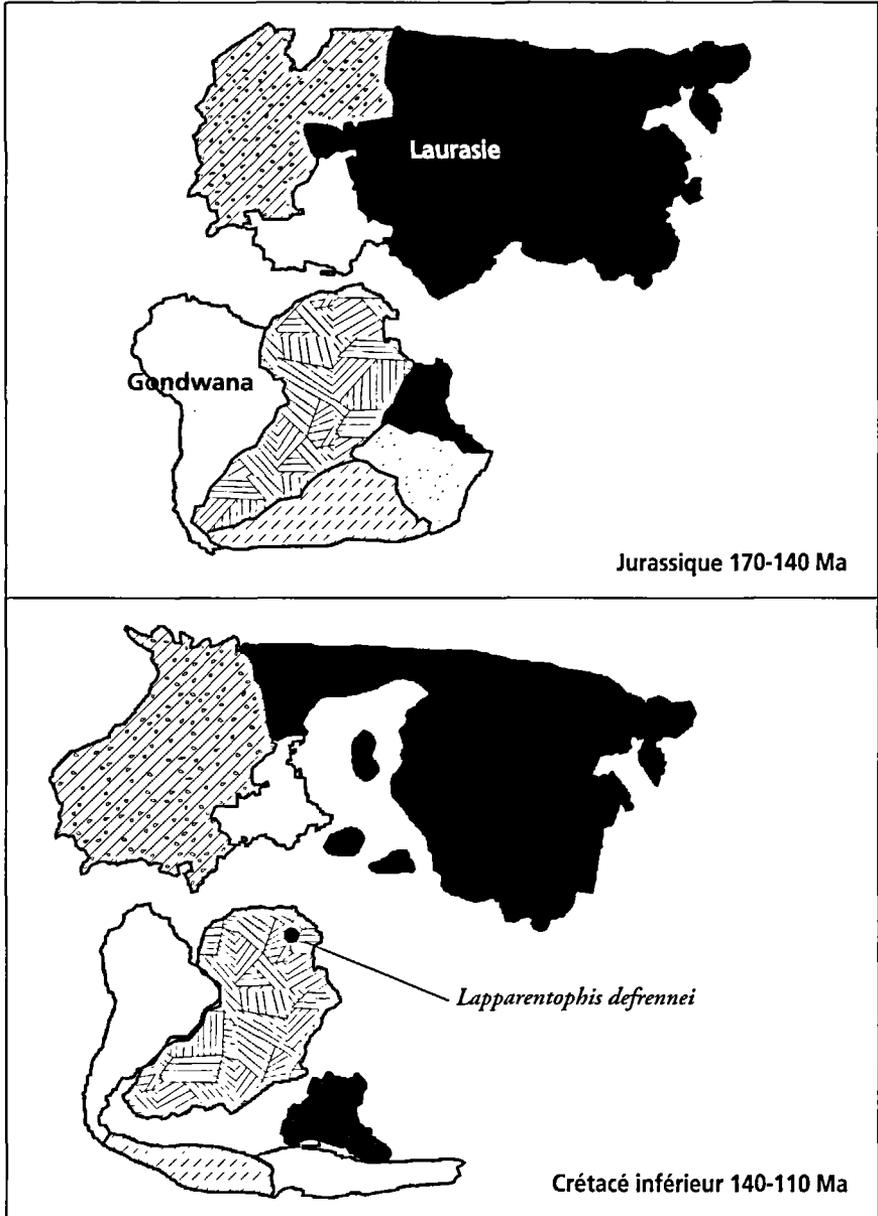
Les lézards se sont diversifiés à partir de la fin du trias (210 millions d'années). Au jurassique, au milieu du secondaire (200 à 150 millions d'années), la radiation évolutive – c'est-à-dire la diversification des formes – répond aux besoins de l'adaptation à des régimes alimentaires très variés, végétarien ou carnivore notamment, mais surtout à celle de la taille et de la résistance des proies qui imposent une musculature céphalique et une denture appropriées. Les spécialistes s'accordent aujourd'hui à dire que

les serpents sont issus des lézards varanoïdes, à moins qu'ils n'aient un ancêtre commun avec ces derniers. Ils se seraient alors développés parallèlement aux varans et aux hélodermes, lézards venimeux du Nouveau Monde, dont ils sont encore très proches. Ce parent primitif, dont ils partagent la structure du crâne, la morphologie de la langue et de la mandibule ainsi que la dentition, était très vraisemblablement aquatique.

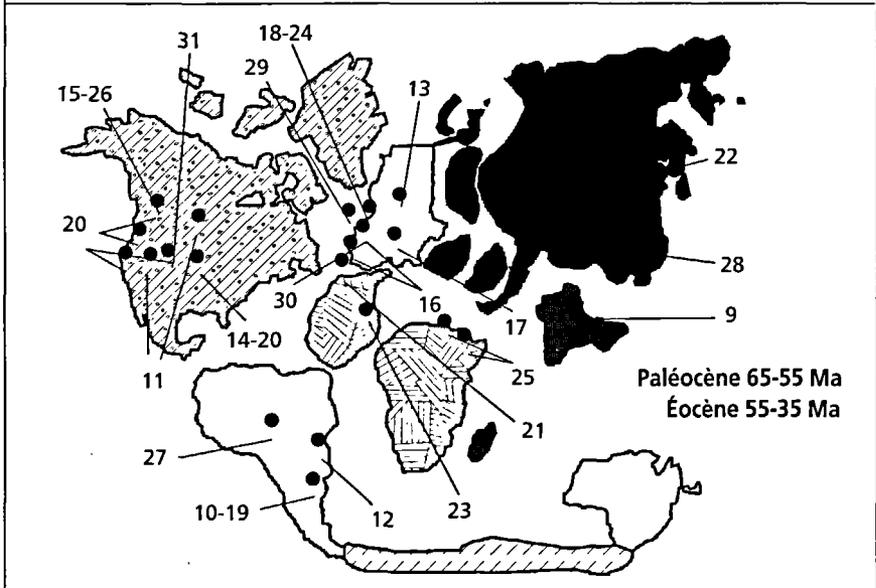
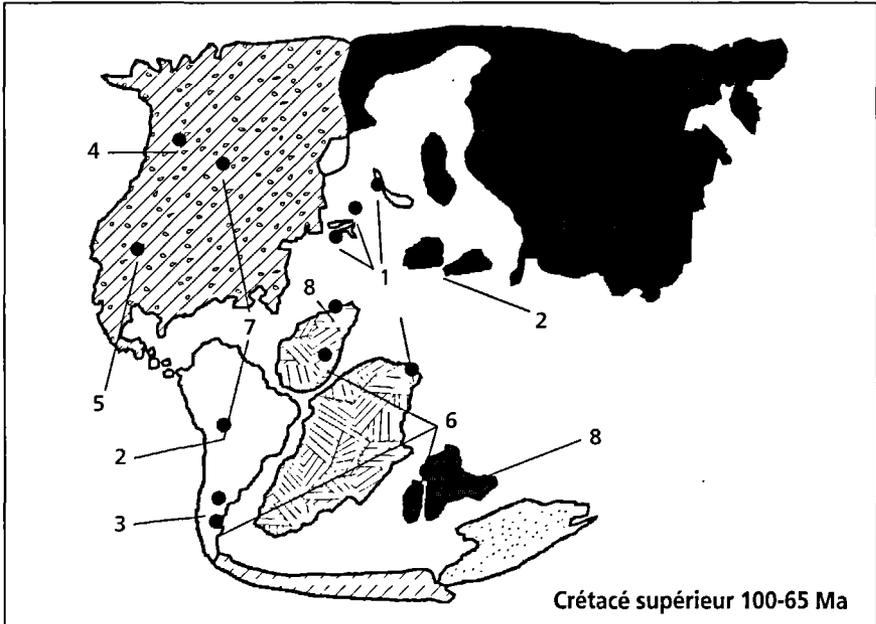
La structure particulière de la rétine qui, chez les serpents, présente des bâtonnets contenant de la rhodopsine, fait penser que les serpents se sont séparés des lézards à une époque relativement ancienne (entre 150 et 120 millions d'années). Parmi les différentes hypothèses avancées, on admet aujourd'hui que les formes primitives étaient des espèces fouisseuses qui ont progressivement perdu leurs membres. Le développement de la rétine conforte d'ailleurs cette hypothèse. En outre, les familles les plus primitives de serpents actuels, appartenant à l'infra-ordre des Scolécophidiens, sont toutes fouisseuses. Enfin, il existe de grandes similitudes avec les lézards fouisseurs, également apodes et présentant des caractères ostéologiques crâniens très voisins.

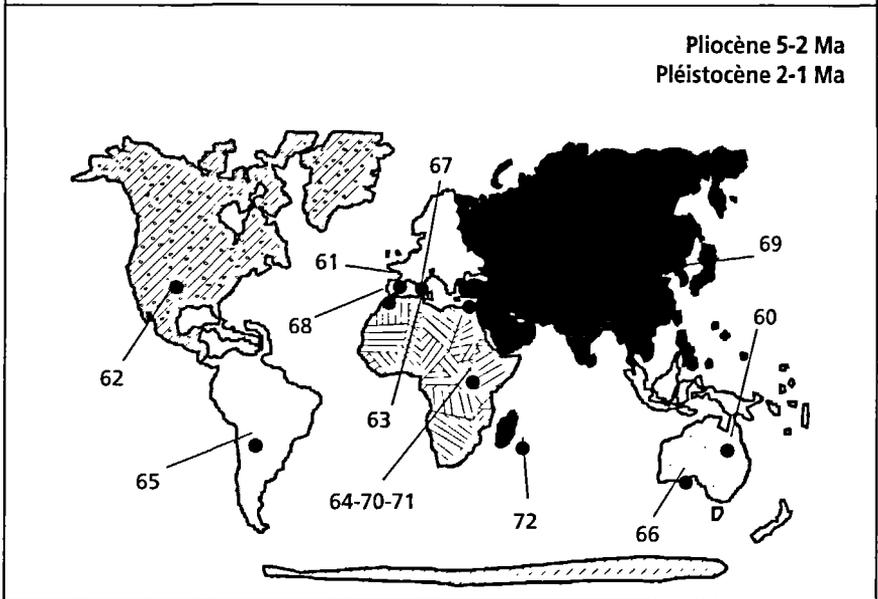
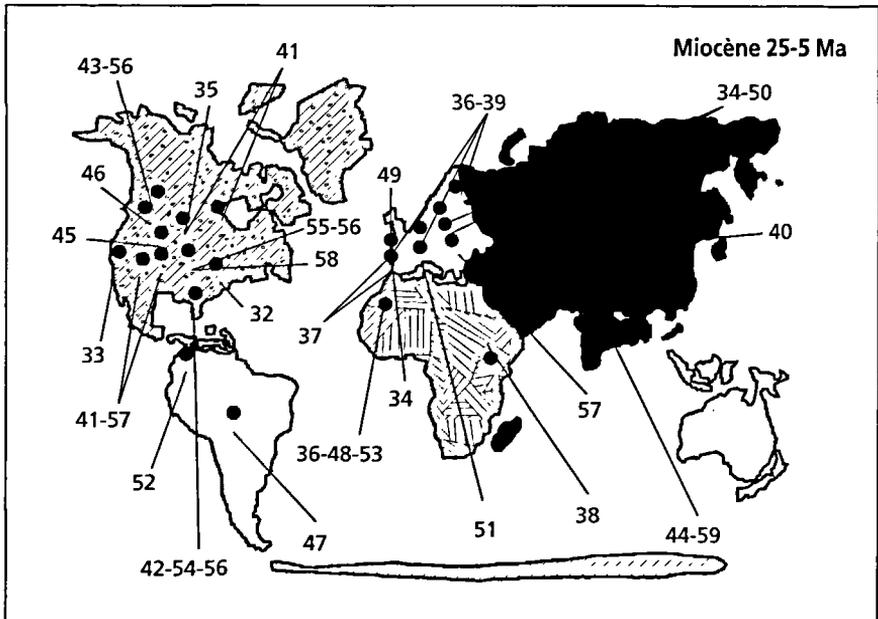
La réduction des membres renforce encore la nécessité d'une adaptation des muscles et des os du crâne pour permettre la contention des proies et leur déglutition. C'est ainsi que plusieurs os du crâne s'articulent entre eux et sont devenus mobiles pour permettre une large ouverture buccale favorisant la déglutition de proies dont le diamètre est très supérieur à celui du corps du serpent. La découverte de fossiles de serpents pourvus de pattes a fait naître une controverse sur l'évolution des Ophidiens, dans la mesure où ce caractère *a priori* primitif est associé à une cavité buccale élargie chez deux espèces et réduite chez la troisième. La question est de savoir si les pattes ont disparu avant que la cavité buccale ne s'élargisse ou l'inverse. Dans le premier cas, il faudrait admettre que ce caractère primitif serait réapparu chez certaines espèces à grande ouverture buccale, ou que l'élargissement de celle-ci serait apparu indépendamment dans deux groupes séparés. L'hypothèse la plus économique, c'est-à-dire qui nécessite le moins de mutations, est d'admettre que l'élargissement de la gueule est antérieur à la disparition des pattes et que tous les groupes ayant conservé des pattes extériorisées ont aujourd'hui disparu. L'existence, à la même époque, au milieu du crétacé (95 millions d'années), de serpents à pattes possédant soit une petite cavité buccale similaire à celle des Scolécophidiens, qui constituent un groupe très primitif, soit une grande bouche comme les Aléthinoophidiens, qui représentent les serpents évolués, semble confirmer cette hypothèse. Il faut également noter que les Typhlopidae et les Boidae possèdent une ceinture pelvienne rudimentaire et que certains Boidae portent des ergots cornés, vestiges des pattes postérieures.

Figure 2
Localisation et datation des principaux fossiles d'Ophidiens



(les genres et espèces encore vivants sont mentionnés en gras, cf. page 25)





<i>Lapparentophis defrennei</i> (Simoliopheoidea)	< 100 Ma	36. <i>Vipera aspis</i> – <i>V. maghrebiana</i> (Viperidae)	22 Ma
1. <i>Simoliophis rochebrunei</i> (Simoliopheidae)	95 Ma	37. <i>Palaeonaja romani</i> (Elapidae)	20 Ma
2. <i>Pachynachis problematicus</i> (serpent à pattes)	95 Ma	38. Colubridae indéterminé	20 Ma
<i>Haasiophis terrasanctus</i> (serpent à pattes)	95 Ma	39. <i>Natrix</i> sp. (Colubridae)	20 Ma
<i>Podophis decouensis</i> (serpent à pattes)	95 Ma	40. <i>Vipera</i> sp. (Viperidae)	20 Ma
3. <i>Dinihsia patagonica</i>	80 Ma	41. <i>Paleoheterodon tiheni</i> (Colubridae)	15 Ma
4. <i>Coniophis cogriffi</i> (Aniliidae)	75 Ma	<i>Dryinoides oxyrhachis</i> (Colubridae)	15 Ma
5. <i>Coniophis precedens</i> (Aniliidae)	65 Ma	42. <i>Sistrurus</i> indéterminé (Viperidae)	15 Ma
<i>Coniophis</i> sp. (Aniliidae)	65 Ma	43. <i>Micrurus</i> indéterminé (Elapidae)	15 Ma
6. <i>Madisoia madagascariensis</i> (Madtsoiidae)	65 Ma	44. <i>Acrochordus delmi</i> (Acrochordidae)	15 Ma
<i>Madisoia</i> sp. (Madtsoiidae)	65 Ma	45. <i>Nebraskophis skimmeri</i> (Colubridae)	12 Ma
7. Boidae indéterminé	65 Ma	<i>Neonatrix elongata</i> – <i>N. magna</i> (Colubridae)	10 Ma
8. Palaeopheidae indéterminé	65 Ma	46. <i>Nerodia erythrogaster</i> (Colubridae)	10 Ma
9. Boidae indéterminé	65 Ma	<i>Coluber constrictor</i> (Colubridae)	10 Ma
10. <i>Coniophis</i> sp. (Aniliidae)	65 Ma	<i>Thamnophis</i> sp. (Colubridae)	10 Ma
11. <i>Dumophis</i> sp. (Boidae)	65 Ma	47. <i>Eumectes</i> sp. (Boidae)	10 Ma
<i>Helagnus prisciformis</i> (Boidae)	65 Ma	48. <i>Gongylophis</i> sp. (Boidae)	10 Ma
12. <i>Palaeophis</i> sp. (Palaeopheidae)	60 Ma	<i>Python maurus</i> (Boidae)	10 Ma
<i>Dumophis</i> sp. (Boidae)	60 Ma	Colubridae indéterminé	10 Ma
13. Boidae indéterminé	60 Ma	49. <i>Micrurus gallicus</i> (Elapidae)	10 Ma
14. <i>Palaeophis virginatus</i> – <i>P. litoralis</i> (Palaeopheidae)	60 Ma	<i>Palaeonaja</i> sp. (Elapidae)	10 Ma
15. <i>Calamagrus primus</i> (Boidae)	55 Ma	50. <i>Vipera berus</i> – <i>V. gedulji</i> (Viperidae)	10 Ma
<i>Dumophis microchinus</i> (Boidae)	55 Ma	51. <i>Typhlops grivensis</i> (Scoleophidia)	10 Ma
<i>Liophis sargentii</i> (Boidae)	55 Ma	52. <i>Colombophis portai</i> (Aniliidae)	10 Ma
16. <i>Russellophis</i> sp. (Russellophidae)	55 Ma	<i>Eumectes sirroni</i> (Boidae)	10 Ma
17. <i>Anomalophis bolzensis</i> (Anomalophiidae)	55 Ma	Colubridae indéterminé	10 Ma
18. Scoleophidia	55 Ma	53. <i>Typhlops</i> sp. (Scoleophidia)	10 Ma
19. <i>Madisoia bai</i> (Madtsoiidae)	50 Ma	54. <i>Micrurus</i> indéterminé (Elapidae)	7 Ma
20. <i>Ognophis voorthiensis</i> (Boidae)	50 Ma	55. <i>Aghistrodon</i> indéterminé (Viperidae)	7 Ma
<i>Boavus affinis</i> (Boidae)	50 Ma	56. <i>Diadophis elinonae</i> (Colubridae)	5 Ma
<i>Cheilophis huerfanoensis</i> (Boidae)	50 Ma	<i>Heterodon platirhinus</i> (Colubridae)	5 Ma
<i>Paraepicrates brevispondylus</i> (Boidae)	50 Ma	<i>Coluber s.l.</i> (Colubridae)	5 Ma
<i>Tallahattaaphis durni</i> (Boidae)	50 Ma	<i>Lampropeltis similis</i> – <i>L. triangulum</i>	
<i>Dumophis microchinus</i> (Boidae)	50 Ma	(Colubridae)	5 Ma
<i>Pterosphenus schcherri</i> (Boidae)	50 Ma	<i>Texasophis wilsoni</i> (Colubridae)	5 Ma
21. <i>Palaeophis</i> sp. (Palaeopheidae)	45 Ma	57. <i>Elaphe longissima</i> (Colubridae)	5 Ma
22. <i>Vivaloophis zhyllan</i> (Palaeopheidae)	45 Ma	<i>Natrix</i> sp. (Colubridae)	5 Ma
23. <i>Nigerophis mirus</i> (Nigerophidae)	45 Ma	58. <i>Crotalus horridus</i> – <i>C. viridis</i> (Viperidae)	5 Ma
24. <i>Woustersophis novus</i> (Nigerophidae)	45 Ma	59. <i>Python</i> sp. (Boidae)	5 Ma
25. <i>Gigantophis garsinii</i> (Madtsoiidae)	40 Ma	Colubridae indéterminé	5 Ma
26. <i>Dausonophis wyomingensis</i> (Boidae)	35 Ma	<i>Acrochordus javanicus</i> (Acrochordidae)	5 Ma
<i>Boavus idelmami</i> (Boidae)	35 Ma	60. <i>Morelia</i> sp. (Boidae)	4 Ma
<i>Hubernophis georgiensis</i> (Boidae)	35 Ma	Elapidae indéterminé	4 Ma
<i>Ognophis compactus</i> (Boidae)	35 Ma	61. <i>Palaeonaja deperetti</i> (Elapidae)	4 Ma
27. <i>Eoanilius</i> sp. (Aniliidae)	35 Ma	62. <i>Ognophis pliocompactus</i> (Boidae)	3 Ma
28. <i>Palaeopython</i> sp. (Boidae)	35 Ma	63. <i>Eryx</i> sp. (Boidae)	2 Ma
<i>Palerx</i> (Boidae)	35 Ma	64. <i>Python</i> sp. (Boidae)	2 Ma
29. <i>Vexophis wardi</i> (Colubroidea)	35 Ma	65. Crotalinae indéterminé	2 Ma
30. <i>Coluber carduci</i> (Colubridae)	32 Ma	66. <i>Pseudonaja</i> sp. (Elapidae)	2 Ma
31. <i>Texasophis meini</i> (Colubridae)	30 Ma	<i>Wonambi naracoortensis</i> (Madtsoiidae)	2 Ma
32. <i>Calamagrus</i> sp. (Colubridae)	25 Ma	67. <i>Palaeonaja</i> sp. (Elapidae)	1 Ma
<i>Perygoboa delawarensis</i> (Boidae)	25 Ma	68. <i>Naja</i> sp. (Elapidae)	1 Ma
<i>Pollackophis depressus</i> (Viperidae)	25 Ma	69. <i>Palaeonaja</i> sp. (Elapidae)	1 Ma
33. <i>Propychophis achoris</i> (Colubridae opisthoglyphe)	25 Ma	70. <i>Python sebae</i> (Boidae)	1 Ma
<i>Charina prebottae</i> (Boidae)	25 Ma	71. <i>Bitis olduwaensis</i> (Viperidae)	1 Ma
34. <i>Vipera sarmatica</i> – <i>V. ukrainica</i>		72. <i>Typhlops</i> sp. (Scoleophidia)	1 Ma
– <i>V. aegertica</i> (Viperidae)	25 Ma	<i>Casarea</i> sp. (Boidae)	1 Ma
35. <i>Sistrurus</i> indéterminé (Viperidae)	22 Ma		

La séparation entre Scolécophidiens et Aléthino-phidiens pourrait dater de cette époque. *Lapparentophis defrennei*, le plus ancien fossile attribué de façon certaine à l'ordre des Ophidiens, est originaire du Gondwana, plus précisément d'une région correspondant à l'actuelle Algérie. Appartenant à la superfamille des Simoliopheoidea, essentiellement marine, cette espèce est généralement considérée comme terrestre ou, par certains spécialistes, comme lacustre ou dulçaquicole. Dans la même superfamille, on retrouve trois formes voisines originaires des deux continents : de Laurasie, d'une part, plusieurs formes de serpents à pattes (*Pachyrachis problematicus*, *Haasiophis terrasancticus* et *Podophis descouensis*), toutes rencontrées dans ce qui est l'actuel Moyen-Orient ; et de Gondwana, d'autre part, un *Simoliophis* de l'actuelle Égypte qui était un serpent marin et *Dinilyisia patagonica*, provenant de l'actuelle Argentine. Ce fossile constitue une transition avec les serpents modernes ou Aléthino-phidiens. *Simoliophis rochebrunei* est rencontré dans plusieurs sites européens au sein de couches datées de 95 millions d'années. D'autres fossiles, appartenant au genre *Pachyophis*, remontant à la même époque, également marins mais dépourvus de pattes, ont été trouvés en Bosnie.

La dispersion des serpents appartenant à la famille des Simoliopheidae s'explique par leur mode de vie aquatique et la prédominance des mers à cette époque. Les autres fossiles du crétacé sont des serpents terrestres : Boidae, ou formes très voisines, et Aniliidae et formes affines. Tous les fossiles de serpents terrestres connus de cette époque proviennent du Gondwana, ce qui semble démontrer qu'ils existaient avant la division de ce continent, il y a environ 120 millions d'années. L'extension des Boidae en Amérique du Nord s'expliquerait par une voie terrestre ouverte entre le Gondwana et la Laurasie, probablement au niveau du futur isthme de Panama, à la fin du crétacé il y a plus de 65 millions d'années. Cette voie a été temporaire et a largement favorisé l'échange de faune entre Amérique du Nord et du Sud. La séparation entre l'Amérique du Nord et l'Europe étant plus étroite qu'aujourd'hui, la colonisation de cette dernière par les Boidae et les Aniliidae a pu se faire naturellement. En revanche, l'absence de fossile d'Aniliidae et la rareté de ceux des Boidae en Extrême-Orient, du moins remontant au crétacé, tend à démontrer que la liaison entre l'Europe et l'Asie n'était pas praticable et que la mer ouralienne séparant les deux continents jusqu'à la fin de l'éocène constituait une barrière efficace.

Les Simoliopheidae disparaissent au cours du crétacé supérieur. Les Booïdes persisteront beaucoup plus longtemps, notamment les Madtsoïidae, qui se sont éteints au pléistocène il y a un million d'années environ, et les Boidae toujours actuels et pré-

sents sur tous les continents. Les Aniloïdes sont encore représentés de nos jours mais limités à l'Amérique latine et à l'Asie du Sud-Est.

Le paléocène (65 à 55 millions d'années) est une période peu fournie en fossiles de reptiles. On y trouve quelques Booïdes, Madtsoïidae et Boidae en particulier. De nombreux fossiles antérieurs ou postérieurs à cette période lacunaire, notamment en Amérique du Nord et en Europe, laissent supposer une réduction de la faune à cette époque au cours de laquelle de très nombreuses espèces animales et végétales, dont les grands dinosaures, ont disparu. On suppose qu'un changement climatique important est intervenu, provoquant une brutale élévation de la température avec un effet de serre, peut-être par obscurcissement de l'atmosphère ou déchirement de la couche d'ozone. En revanche, il est vraisemblable que cette extinction a été sélective et qu'elle a pu profiter aux petits mammifères, donc aux reptiles mammalophages qui en auraient bénéficié par contrecoup.

L'éocène (entre 55 et 35 millions d'années) correspond à la formation de l'Atlantique Nord, conduisant à la séparation entre l'Amérique du Nord et l'Europe. Le climat se refroidit mais reste tropical, ce qui explique la diversification de la faune. L'éocène voit un développement considérable des Aléthinoïdiens, avec l'apparition de nombreuses espèces et de riches peuplements. Outre les Boidae, les Aniloïdes et les Acrochordoïdes existant depuis le crétacé, apparaissent les Colubroïdes, comprenant les Anomalophiidae, les Russellophiidae et, surtout, les Colubridae. Les deux premières familles disparaîtront avant la fin de l'éocène ou au cours de l'oligocène ; les Colubridae sont encore présents de nos jours où ils représentent la majorité des espèces, tant au plan du nombre de taxons que des populations. La faune reste encore commune entre l'Amérique du Nord et l'Europe et de nombreux genres, voire espèces, sont présents sur l'ensemble de ce vaste territoire. La faune ophidienne y est considérée comme euro-américaine. La fin de l'éocène (35 millions d'années) connaît une glaciation avec une forte régression marine due à la formation de glace. La baisse du niveau des mers permet l'émergence de nouvelles terres. L'Europe, qui est encore un archipel, se stabilise et s'individualise en véritable continent. La disparition de la mer ouralienne, qui sépare l'Europe de l'Asie, permet la réunion de ces deux continents. La faune asiatique colonise alors l'Europe et tend à supplanter la faune euro-américaine devenue très vulnérable.

L'oligocène (de 35 à 25 millions d'années) est une époque de grand froid et de sécheresse. On assiste à un appauvrissement de la faune qui se manifeste par une deuxième

période pauvre en fossiles. De nombreuses familles disparaissent. Le développement de la vie fouisseuse à cause de la rigueur du climat favorise l'apparition de nouvelles espèces. La migration de la faune asiatique vers l'Europe s'accroît. La faune devient eurasiatique. Les Boidae sont encore majoritaires, mais les Colubroïdes s'installent.

Le miocène (entre 25 et 5 millions d'années) débute par la collision de l'Afrique contre le bloc eurasiatique. Cela provoque un assèchement relatif de la Méditerranée et plusieurs voies intercontinentales vont apparaître au niveau de Gibraltar, du Moyen-Orient et peut-être de la Sicile. Au plan climatique, on assiste à une forte humidification et à un réchauffement atmosphériques. Cette période est celle de l'explosion des Colubroïdes avec développement des Colubridae puis apparition des Viperidae et des Elapidae. Malgré une réduction importante, la famille des Boidae se maintient, notamment dans les zones intertropicales. Cette situation a favorisé les échanges faunistiques entre l'Afrique et l'Eurasie, soit dans le sens sud-nord (c'est le cas des proboscidiens, ancêtres de l'éléphant, qui se déploient en Eurasie) soit dans le sens inverse, ce qui est très probablement le cas des Ophidiens.

La fin du miocène, il y a 5 millions d'années, est marquée par l'assèchement de la Méditerranée pendant un million d'années environ. Cet événement majeur, dont les conséquences ne sont pas encore totalement élucidées, a certainement contribué à une homogénéisation de la faune de part et d'autre de la Méditerranée. Le refroidissement climatique à partir du pliocène a fini de moduler la faune en repoussant les Boidae, les Elapidae, la plupart des Viperidae ainsi que de nombreuses espèces de Colubridae vers les régions tropicales et équatoriales.

En Australie, l'apparition des Ophidiens, notamment des Elapidae, semble postérieure au miocène et leur introduction à partir de l'Asie remonterait au pliocène.

La faune actuelle s'est donc mise en place à partir du miocène, il y a environ 20 millions d'années, pour s'achever au quaternaire, depuis 1 ou 2 millions d'années, en même temps que l'espèce humaine.

Origine des familles actuelles

Serpents primitifs ou Scolécophidiens

On possède relativement peu de fossiles de Scolécophidiens, groupe pourtant très primitif, en raison probablement de la fragilité de leur squelette et de leur très petite taille. Le fossile le plus ancien attribué à ce groupe provient de Belgique et remon-

terait à 55 millions d'années. Deux fossiles de *Typhlops*, datant de 10 millions d'années environ, provenant l'un du sud de l'Europe et l'autre d'Afrique du Nord, semblent être les plus anciens connus de ce genre encore actuel.

Aniliidae et familles voisines

Les Aniloïdes sont également très anciens (90 millions d'années). Ils ont peuplé l'Amérique du Sud puis l'Amérique du Nord, profitant sans doute d'un passage transitoire entre les deux continents, il y a environ 65 millions d'années. Ils sont encore représentés par trois genres, chacun ne comprenant que des espèces non venimeuses, et vivant respectivement en Amérique du Sud (*Anilius scytale*, genre monospécifique) ou en Asie (*Anomochilus* et *Cylindrophis*). La famille des Uropeltidae, qui comporte 7 genres, tous endémiques du sous-continent indien, est constituée d'espèces fouisseuses très voisines des Aniliidae. La séparation entre ces deux familles serait postérieure à la migration des Aniloïdes du Gondwana vers la Laurasia (65 millions d'années). Ces deux familles constituent une transition entre les Scolécophidiens et les Aléthino-phidiens, dont ils sont très proches malgré l'étroitesse relative de leur bouche.

Boidae et familles voisines

Les Boidae sont les plus anciens parmi les familles encore vivantes d'Aléthino-phidiens. Ils apparaissent il y a 65 millions d'années au sein d'un groupe très diversifié qui a lui-même pris naissance il y a une centaine de millions d'années. La superfamille des Booïdea, composée à l'origine de quatre familles différentes (*Madtsoiidae*, *Palaeopheidae*, *Boidae* et *Tropidophiidae*), ne comprend plus que les deux derniers, les *Tropidophiidae* étant réduits à quatre genres monospécifiques, tous néotropicaux. Les *Xenopeltidae* constituent une famille également relique, très proche des Booïdes auxquels certains spécialistes les rattachent.

Les Booïdes sont originaires du Gondwana. De la fin du crétacé (70 millions d'années environ) à l'oligocène (25 millions d'années), les Booïdes représentent une faune particulièrement abondante sur l'ensemble des terres émergées. La descendance est distribuée entre l'Amérique du Sud, l'Afrique, Madagascar et l'Australie ; ces deux dernières régions abritent des formes endémiques. D'Amérique du Sud, profitant d'un isthme caraïbe temporaire à la fin du crétacé, les Booïdes ont rejoint la Laurasia où ils se sont répandus. Pendant les quarante millions d'années qui suivirent, l'évolution des Booïdes s'est faite parallèlement, mais séparément, sur les deux continents.

Constitué d'espèces géantes, dont quelques-unes dépassaient probablement 15 mètres, ce groupe a disparu des régions tempérées pour se cantonner aux zones chaudes. Les derniers Boidae d'Europe remontent au milieu du miocène (15 millions d'années). Aujourd'hui, les Boidae comprennent une trentaine de genres répartis en Amérique latine, Afrique – y compris Madagascar –, Asie du Sud-Est et Australie. Certaines espèces comptent parmi les plus grandes de notre époque, boas sud-américains (anaconda, *Boa constrictor*) et pythons africains (*Python sebae*) ou asiatiques (*Python reticulatus*). Des individus mesurant jusqu'à dix mètres sont encore répertoriés. Cette famille ne comprend aucune espèce venimeuse.

Acrochordidae

Les Acrochordoïdes remontent à la fin du crétacé (50 millions d'années) et sont connus par deux fossiles, l'un originaire du Niger et l'autre de Belgique, tous deux appartenant à une famille aujourd'hui disparue : les Nigeroiphidae. Elle s'est éteinte au cours du paléocène (60 millions d'années environ). Le premier Acrochordidae identifié date du miocène (15 millions d'années) et provient de la région d'impact indo-pakistanaise. Les Acrochordidae sont représentés de nos jours par trois espèces non venimeuses présentes sur les côtes du Sud-Est asiatique et de l'archipel malais.

Colubridae

Les Colubridae sont apparus au cours de l'éocène. Le premier fossile identifié formellement comme Colubridae provient de Thaïlande et date de 40 millions d'années approximativement. Ils ont migré sur les autres continents à la faveur de la baisse du niveau des mers et de l'émergence des terres à la fin de l'éocène. Ils ont envahi l'Europe il y a quelque 35 millions d'années. Les premiers fossiles trouvés en Europe sont datés de 32 millions d'années. Les premiers Colubridae d'Amérique du Nord datent de 30 millions d'années et sont probablement arrivés d'Asie par le détroit de Béring. Des formes similaires sinon identiques ont été trouvées en Afrique dans des strates plus récentes remontant à 25 ou 20 millions d'années. Ils seraient arrivés lors de l'accrochage de l'Afrique au bloc eurasiatique au début du miocène. On a longtemps fait remonter la colonisation de l'Amérique du Sud par les Colubridae à partir de l'Amérique du Nord au pliocène, lors de la création de l'isthme de Panama il y a 3 millions d'années environ. La découverte en Colombie d'un fossile de Colubridae non identifié datant de 10 millions d'années laisse supposer qu'une

pénétration au cours du miocène a pu se faire. Il est également possible qu'un groupe de Colubridae autochtone soit apparu séparément en Amérique du Sud. Les Colubridae constituent, en effet, une famille hétérogène qui pourrait rassembler des formes d'origines distinctes. On ignore à quelle époque du miocène la colonisation de l'Australie a pu se faire exactement, mais certains paléontologistes estiment qu'elle peut être très récente. De toute façon, elle se serait faite par l'intermédiaire de radeaux dérivants, constitués de végétaux détachés du continent asiatique et flottant au fil de l'eau. Quoi qu'il en soit, les Colubridae ne se sont jamais vraiment développés en Australie en dehors de *Boiga irregularis* et *Boiga fusca* en Nouvelle-Guinée et au nord de l'Australie.

Un fossile de Colubridae opisthoglyphe, *Proptychophis achoris*, datant de 25 millions d'années environ, a été trouvé en Californie. Il s'agirait du premier serpent venimeux connu. Il est admis aujourd'hui que le maxillaire opisthoglyphe est apparu simultanément dans différentes lignées de Colubridae.

Viperidae

Les Viperidae sont probablement originaires d'Asie, seul continent qui héberge à la fois les Viperinae et les Crotalinae. Cette famille est composée uniquement d'espèces venimeuses. On ne dispose pas de fossiles asiatiques antérieurs à ceux que l'on a identifiés en Europe, où ils apparaissent également au début du miocène, il y a 23 millions d'années. Les premiers fossiles de Viperidae européens appartiennent au genre *Vipera*, toujours vivant. Des fossiles de crotales attribués au genre *Sistrurus* découverts en Amérique du Nord dateraient de 22 millions d'années. Les crotales américains sont monophylétiques à en croire les résultats des analyses biochimiques et moléculaires. Ils seraient arrivés d'Asie il y a 25 millions d'années environ par le détroit de Béring, en même temps que les Colubridae.

Les Viperidae sont totalement absents d'Australie.

Certains auteurs feraient remonter l'apparition des Viperidae au début de l'Oligocène (35 millions d'années, voire plus). Cette hypothèse est fondée sur la comparaison des propriétés biochimiques du sang et du venin, ainsi que sur l'analyse des caractères morphologiques et anatomiques des différents genres. Le genre *Causus*, Viperidae strictement africain et sans doute le plus primitif, remonterait à 30 ou 35 millions d'années. Les *Bitis* seraient venus ensuite (30 à 25 millions d'années) ; les deux espèces forestières (*B. gabonica* et *B. nasicornis*) se seraient séparées beaucoup plus récemment, il y a environ 3 millions d'années. Les autres genres sem-

blent s'être individualisés il y a 25 à 20 millions d'années environ. Aucun fossile ne vient corroborer cette hypothèse. Curieusement, ces genres sont strictement africains, alors que l'on considère généralement que ce continent a été colonisé au plus tôt après le début du miocène (22 millions d'années). Il faudrait alors admettre que les Viperidae ne sont pas monophylétiques, ce qui est douteux.

Certaines espèces actuelles de vipères semblent exister depuis 20 millions d'années : ce serait le cas de la vipère européenne méridionale *Vipera aspis*, alors que l'espèce septentrionale, *Vipera berus*, serait plus récente (10 millions d'années).

Atractaspididae

Les Atractaspididae, longtemps classés parmi les Viperidae, se seraient en fait séparés des autres Colubroïdes avant la naissance des Viperidae. Cette famille, strictement africaine et proche-orientale, est composée de plusieurs genres dont un seul, *Atractaspis*, possède un appareil venimeux de type solénoglyphe, identique à celui des Viperidae. Ils constituent un argument solide en faveur de l'apparition concomitante du maxillaire solénoglyphe dans deux groupes distincts.

Elapidae

Les Elapidae, composés uniquement d'espèces venimeuses, seraient les serpents les plus récents. Encore très semblables morphologiquement aux Colubridae, ils s'en seraient séparés il y a 20 millions d'années à peu près. On considère désormais que les Elapidae ne constituent pas un groupe homogène et que leur appartenance à une même famille est douteuse.

Les cobras (*Palaeonaja* aujourd'hui disparu et *Naja* encore actuel), dont les plus anciens fossiles remontent au début du miocène (20 millions d'années) en Europe et qui vivent encore en Asie et en Afrique, sont les Elapidae les plus anciens connus. Originaires d'Europe, leur histoire sur les autres continents est obscure. Il est probable que leur arrivée en Asie et en Afrique est relativement récente, ce qui expliquerait leur absence d'Amérique et d'Australie.

Les *Micrurus* et *Micruroides*, genres strictement américains de nos jours, sont probablement d'origine euro-américaine. Selon les plus récents travaux de systématique et de biologie moléculaire, ils dériveraient, avec les serpents corail d'Asie (genres *Calliophis* et *Maticora*), d'un ancêtre asiatique commun qui aurait traversé le détroit de Béring avant sa formation. Les plus anciens fossiles appartenant au genre *Micrurus* remontent au milieu du miocène (15 millions d'années)

et proviennent d'Amérique du Nord. À la fin du miocène, ils peuplaient également l'Europe d'où ils ont disparu il y a environ 5 millions d'années, c'est-à-dire bien avant les cobras qui étaient encore présents en Europe au pléistocène (1 million d'années).

Les mambas (*Dendroaspis*), strictement africains, possèdent un maxillaire plus long que les autres Elapidae et discrètement mobile, ce qui les distingue nettement des autres Elapidae, à l'exception de certains Elapidae australiens dont le maxillaire est très similaire.

Les Elapidae d'Australie, dont l'origine est inconnue, sont eux aussi très différents des *Micrurus* et des *Naja* tant au plan morphologique que de la composition des venins. On peut douter qu'ils aient une origine asiatique et qu'ils soient parvenus en Australie en empruntant des radeaux dérivants comme les Colubridae. Les analyses génétiques et immunologiques confirment l'apparition récente des Elapidae australiens, qui remonteraient à 7 millions d'années environ. Les *Pseudechis* et les *Pseudonaja* seraient les plus anciens (7-6 millions d'années) et les *Notechis* les derniers apparus (3-2 millions d'années). Aucun fossile ne vient valider cette hypothèse. Un fossile dont l'identification est incertaine date de 4,5 millions d'années et un autre, identifié comme Elapidae, a été trouvé dans les couches remontant à 2,5 millions d'années au sud de l'Australie.

Il est admis que le succès évolutif des serpents est lié à une capacité adaptative particulière du mode de locomotion, leur permettant de se déplacer dans tous les milieux, et de la contention des proies avec, notamment, l'apparition de la fonction venimeuse. Cette dernière fera l'objet d'un chapitre particulier.

ANATOMIE

Les serpents sont allongés et dépourvus de membres individualisés.

La peau est recouverte d'écailles. Lors de la croissance, l'épiderme se décolle d'une pièce et constitue la mue. Celle-ci survient 10 à 15 fois par an au cours de la croissance juvénile et 2 à 4 fois par an chez l'adulte.

Les particularités ostéologiques, viscérales et sensorielles sont tout à fait remarquables.

Ostéologie

L'essentiel du squelette des serpents est composé d'un très grand nombre de vertèbres, de 140 à 435 selon les espèces, auxquelles sont attachées autant de paires de côtes, sauf au niveau de la queue où ces appendices osseux sont absents ou limités aux premières vertèbres caudales. Le grill costal est ouvert et dépourvu de sternum. Les vertèbres sont reliées entre elles par cinq surfaces articulaires permettant une remarquable cohésion. Ainsi, la moelle épinière est protégée tout en autorisant une flexibilité de la colonne vertébrale. Cette disposition est bien entendu exploitée lors de la locomotion, très variable en fonction de la qualité du sol.

Quatre types de déplacement au sol sont décrits en fonction de la taille du serpent et de la composition du terrain sur lequel il évolue. Le mode de locomotion le plus fréquent est la reptation par ondulation latérale. Les ondulations sont amples, rapides et laissent une trace serpentine unique et continue. La vitesse peut atteindre 10 km.h⁻¹. Les serpents courts et massifs progressent en ligne droite beaucoup plus lentement. La colonne vertébrale est constamment rectiligne ; chaque paire de côtes se soulève successivement permettant à l'écaille ventrale correspondante d'accrocher le substrat et de faire avancer le serpent de quelques centimètres. Cette démarche ressemble à celle du mille-pattes. Les serpents de taille moyenne se déplacent sur sol accidenté par progression télescopique ou en accordéon. Le serpent prend appui sur la partie postérieure du corps, soulève la tête et la propulse en avant où elle servira à son tour de point d'appui pour ramener le reste du corps et le faire avancer. Enfin, sur sol meuble, comme du sable fin, les serpents progressent par déroulement latéral. Le principe est similaire au précédent, mais la projection de la tête se fait sur le côté et non en avant de l'animal ; les traces au sol seront constituées de deux barres parallèles discontinues.

Certains serpents arboricoles sont capables d'aplatir leur corps et de pratiquer un court vol plané entre les branches.

Certaines espèces possèdent des vestiges de ceinture pelvienne : quelques-uns des os du bassin et, parfois, un embryon de fémur. En revanche, il n'y a jamais ni sternum, ni omoplate, ni trace de membres antérieurs.

Le crâne des serpents est composé d'un nombre élevé d'os fins très largement articulés les uns aux autres. L'absence de symphyse mandibulaire et maxillaire permet, avec la disposition complexe des articulations proximales de ces os, d'ingérer des proies d'un volume important dont le diamètre peut être supérieur à celui du serpent.

La dentition des serpents est de type « pleurodonte » (fig. 3).

La face interne de la mâchoire est oblique, formant un bourrelet osseux sur lequel les dents viennent s'accrocher. Leur remplacement est permanent et s'opère par vagues successives intéressant alternativement une dent sur deux. La croissance des dents de remplacement s'effectue dans la muqueuse gingivale, plusieurs générations de dents, de taille croissante, pouvant s'observer simultanément. Les crochets venimeux connaissent une dentition identique, ce qui fait qu'un crochet arraché, accidentellement ou volontairement, est presque aussitôt remplacé et que plusieurs crochets de remplacement sont prêts à se substituer au précédent en cas de nécessité.

Les dents sont fines, aiguës et recourbées vers l'arrière. Chez les Boidae, les dents sont de taille décroissante d'avant en arrière. Chez les autres ophidiens, sauf chez quelques rares Colubridae aglyphes, les dents sont croissantes d'avant en arrière. Leur rôle est essentiellement de saisir les proies et de transpercer les téguments.

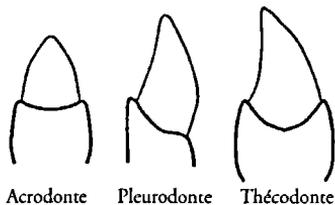
L'anatomie de l'appareil venimeux est décrite plus loin.

Organes internes

La disposition générale des organes internes du serpent est très particulière. Elle s'adapte à la forme longiligne de l'animal. Les viscères sont allongés et disposés les uns derrière les autres ; certains sont mêmes atrophiés.

Le cœur possède deux oreillettes, d'ailleurs dissymétriques, mais un seul ventricule comme chez la plupart des reptiles. Une membrane incomplète divise le ventricule et permet d'éviter le mélange du sang oxygéné provenant des poumons avec le sang de retour. La position de l'organe dépend du mode de vie du serpent et permet de compenser les effets de la pesanteur. Le cœur des serpents est généralement situé au tiers antérieur pour une répartition équilibrée du sang dans toutes les positions adoptées par l'animal. Chez les arboricoles, le cœur est très proche de la tête pour favoriser l'irrigation du cerveau au cours de l'ascension. En revanche, chez les serpents aquatiques, le cœur est placé au milieu du corps pour compenser la pression hydrostatique.

Figure 3
Dispositions dentaires de reptiles



Le poumon gauche est absent ou atrophié. Le poumon droit mesure environ le quart du corps du serpent et est peu alvéolé. Les échanges respiratoires sont relativement faibles, ce qui s'explique en partie par le métabolisme réduit des serpents. Les besoins énergétiques modestes ainsi que les réserves d'oxygène permettent la résistance prolongée des serpents à l'anoxie ; les Elapidae peuvent suspendre leur respiration pendant 30 minutes et les Viperidae pendant 95 minutes.

L'excrétion des selles et des urines se fait par un conduit commun : le cloaque, résultant de l'anastomose entre l'uretère et les intestins. Les reins sont allongés et métanéphritiques, c'est-à-dire que la filtration urinaire se fait à l'extrémité du néphron, ce qui représente un système précurseur de la filtration glomérulaire des mammifères. Il n'y a pas de vessie.

Organes reproducteurs

Les testicules et les ovaires sont des organes allongés, pairs et généralement situés l'un derrière l'autre. Les mâles ont des organes copulateurs pairs et symétriques, les hémipénis, logés au repos dans la base de la queue. Ces hémipénis possèdent un corps caverneux permettant l'érection et, à leur surface, une ornementation complexe constituée d'épines et de tubérosités, facilitant le maintien de l'organe lors de l'accouplement.

Chez la femelle, il existe des hémiclititoris qui correspondent aux hémipénis. Les ovaires sont alignés dans la cavité abdominale.

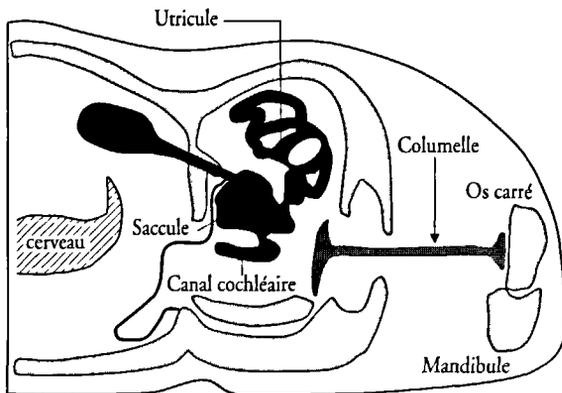
L'ovulation est généralement saisonnière. Elle est précédée par une longue période de préparation et de constitution des réserves énergétiques et nutritives indispensables au développement embryonnaire : la vitellogénèse. Au cours de cette période, les modifications anatomiques sont relativement importantes. La plupart des espèces sont ovipares mais certaines vipères notamment sont ovovivipares et donnent naissance à des petits dont le développement s'est entièrement déroulé dans les oviductes de la femelle.

Organes sensoriels

Ouïe

Les serpents ne possèdent pas d'oreille externe. L'oreille moyenne, rudimentaire, est seulement représentée par la columelle, qui remplace les trois osselets assurant la transmission des vibrations du tympan à l'oreille interne chez les mammifères (fig. 4).

Figure 4
Schéma de l'oreille interne des serpents



La columelle serait l'équivalent de l'enclume. Il n'y a ni trompe d'Eustache ni tympan. L'oreille interne connaît une organisation particulière. Les canaux semi-circulaires, l'utricule et le saccule, normalement développés, permettent les fonctions d'équilibration. Le canal cochléaire, avec sa membrane basilaire, paradoxalement fortement développée malgré l'absence d'oreilles externe et moyenne, constitue le seul organe de l'audition proprement dit. La membrane basilaire est sensible aux vibrations qui sont transmises non pas par les organes de l'oreille moyenne, mais par l'os carré qui propage les vibrations perçues au niveau de la tête à l'oreille interne par l'intermédiaire de la columelle. Ainsi, le serpent n'entend pas au sens classique, mais analyse des vibrations perçues par l'ensemble du corps et relayées jusqu'à l'oreille interne.

Vision

En dehors des Scolécophidiens dont les yeux sont atrophiés, les serpents possèdent une vision de bonne qualité. Ils n'ont pas de paupière et l'œil est protégé par une écaille transparente fixe.

Le champ visuel est relativement large, de l'ordre de 120 à 140 degrés et la plupart des espèces possèdent une vision binoculaire indispensable pour évaluer les distances et le relief. La rétine des Scolécophidiens n'est pourvue que de bâtonnets, qui permettent la vision achromatique crépusculaire. La rétine des Boidae présente, en plus des bâtonnets, des cônes qui autorisent la vision colorée diurne. Les espèces plus évo-

luées, couleuvres, cobras et vipères, présentent une déclinaison relativement complexe de types rétiniens comprenant des bâtonnets et des cônes de structures différentes, qui favorisent probablement une acuité visuelle adaptée à leur comportement.

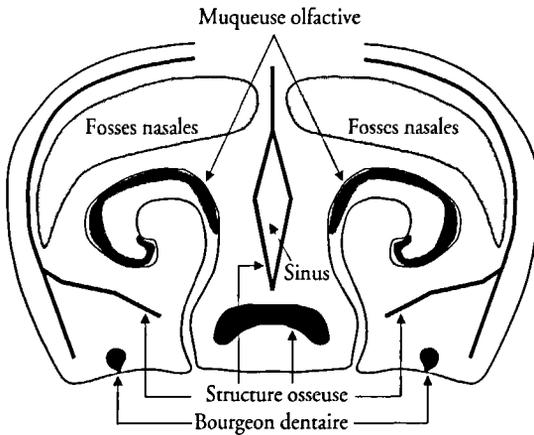
Le cristallin des serpents peut se déplacer d'avant en arrière par un mécanisme de contraction des muscles ciliaires, ce qui permet une accommodation visuelle et une mise au point de l'image sur la rétine.

La pupille est ronde ou elliptique et peut se dilater ou se rétrécir en fonction de la luminosité.

Odorat

On connaît mal les capacités olfactives des serpents. Toutefois, le volume des bulbes et des pédoncules olfactifs dans le télencéphale des serpents indique que cette fonction sensorielle est particulièrement développée. On peut lui associer un sens propre aux serpents porté par l'organe voméronasal, ou organe de Jacobson, situé sous la fosse nasale, qui s'ouvre au niveau de la voûte palatine (fig. 5).

Figure 5
Coupe sagittale de l'organe de Jacobson



Il accueille les deux extrémités de la langue bifide du serpent et met en contact les substances adhérant à celle-ci avec les cellules sensorielles qui le tapissent. L'activité très rapide de la langue, qui permet d'analyser immédiatement les substances volati-

les présentes dans le milieu, témoigne de l'importance de cette fonction sensorielle dans la capture de la proie, les préparatifs de l'accouplement et les mécanismes de défense.

Récepteurs thermosensibles

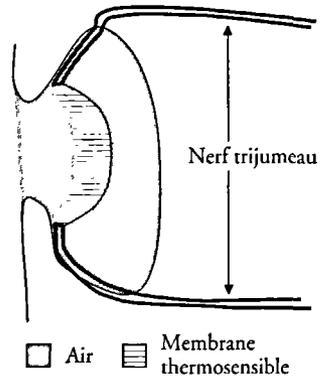
Les crotales et certaines espèces de Boidae possèdent des fossettes sensibles à la chaleur. Chez les Crotalinae, une paire de profondes fossettes loréales permet de détecter à plusieurs mètres le dégagement d'un être vivant, proie ou prédateur, et d'en suivre les déplacements. Chez les Boidae, plusieurs fossettes labiales remplissent cette fonction.

La fossette loréale des crotales est constituée d'une cavité obstruée dans sa partie moyenne par une membrane sensible à la chaleur et reliée au nerf trijumeau, nerf sensoriel de la face chez la plupart des vertébrés (fig. 6).

La membrane absorbe le rayonnement infrarouge incident et transmet l'excitation au nerf. La sensibilité est de l'ordre de 3 millièmes de degré centigrade. Chez les Boidae, l'épithélium tapissant le fond de la fossette est constitué de récepteurs sensoriels très superficiels, ce qui augmente leur sensibilité. Le nombre de récepteurs détermine la précision de la localisation de la source de chaleur. L'angle de perception est de l'ordre de 5°.

La détection thermique optimise la vision, notamment lors de la capture de la proie. Ainsi, une proie en mouvement et dégageant de la chaleur est perçue à la fois par l'œil et la fossette thermosensible, ce qui permet de la distinguer d'un objet fixe, même source de chaleur, ou d'un autre mobile mais froid.

Figure 6
Schéma de la fossette thermosensible d'un crotale (d'après NEWMAN et HARTLINE, 1982)



SYSTÉMATIQUE DES OPHIDIENS

Les reptiles, auxquels appartiennent les serpents, sont des vertébrés ectothermes, dont la température dépend de celle du milieu. Ce sont des amniotes, c'est-à-dire

que l'œuf possède une membrane vitelline qui renferme l'embryon et trois membranes extra-embryonnaires : l'amnios, le chorion et l'allantoïde. Le développement est direct, sans phase larvaire.

Les serpents, ou Ophidiens, constituent avec les lézards et les amphisbènes l'ordre des Squamates. Ils sont désormais classés en deux infra-ordres (tabl. I).

Tableau I
Classification des serpents (d'après McDiarmid, *in* SEIGEL *et al.*, 1987)

Famille	Genres	Espèces	Répartition
Scolécophidiens			
Leptotyphlopidae	2	87	cosmopolite
Anomalepididae	4	15	Amérique latine
Typhlopidae	6	203	cosmopolite
Aléthinoophidiens			
Anomochilidae	1	2	Sumatra
Uropeltidae	8	47	sud de l'Inde et Sri Lanka
Cylindrophidae	1	8	Asie du Sud-Est
Aniliidae	1	1	Amérique latine
Xenopeltidae	1	2	Asie du Sud-Est
Loxocemidae	1	1	Amérique centrale
Boidae	16	67	cosmopolite
Bolyeriidae	2	2	sud de l'océan Indien
Tropidophiidae	4	21	Amérique centrale et Caraïbes
Acrochordidae	1	3	Asie du Sud-Est, Australasie
Colubridae	255	1 405	cosmopolite
Atractaspidae	6	55	Afrique, Moyen-Orient
Elapidae	60	298	cosmopolite (tropical)
Viperidae	33	235	cosmopolite

Scolécophidiens

Probablement les plus primitifs des serpents, ils sont de petite taille. Ils sont appelés « serpents minuscules », du latin « *minutus* », qui fait référence à leur taille et non au

danger de la morsure. Ils sont, en effet, totalement dépourvus d'appareil venimeux. Ces serpents sont aveugles et de mœurs terricoles. L'œil est, le plus souvent, réduit à une tache de pigment située sous une ou plusieurs écailles céphaliques. Le corps est couvert de petites écailles brillantes, identiques sur le dos et le ventre, aussi bien sur le corps que sur la queue. La plupart des espèces possèdent des vestiges de pelvis mais aucune trace de membres inférieurs. Trois familles composent cet infra-ordre : les Leptotyphlopidae, les Anomalepididae et les Typhlopidae.

Aléthinothidiens

Ce groupe correspond aux serpents modernes dont la morphologie classique est bien connue.

Les yeux sont complets, avec une rétine constituée de cônes et de bâtonnets.

La face ventrale est recouverte de plaques larges qui se différencient nettement des petites écailles de forme triangulaire ou losangique recouvrant le dos.

Quatorze familles composent cet infra-ordre dont les principales sont : les Acrochordidae, les Aniliidae, les Uropeltidae, les Xenopeltidae, les Boidae, les Colubridae, les Atractaspididae, les Elapidae et les Viperidae. Seules les quatre dernières familles, probablement les plus récentes, possèdent des espèces venimeuses. Ce sont, bien entendu, surtout de celles-ci dont nous parlerons ici.

Colubridae

L'aspect général des Colubridae est celui que l'on retient classiquement des serpents.

Le corps est long et fin. La queue est de taille variable mais généralement filiforme. La tête est arrondie et faiblement distincte du corps, sauf chez quelques espèces dont le cou est bien marqué.

La ceinture pelvienne est totalement absente.

Le maxillaire, le palatin, le prétygoïde et le dentaire portent tous des dents. En revanche, le prémaxillaire en est toujours dépourvu. Le maxillaire est long et peut porter un ou plusieurs diastèmes. Lorsqu'il y a des crochets venimeux, ces derniers sont toujours en position postérieure (opisthoglyphes).

La tête est couverte de plaques céphaliques (fig. 7).

Les Colubridae comptent plus de 250 genres et 1 400 espèces, la plupart sans danger pour l'homme. Cette famille est loin d'être homogène et toutes les tenta-

tives de classification se sont révélées infructueuses.

Les opisthoglyphes, dont les crochets postérieurs ne peuvent inoculer de grandes quantités de venin, représentent un risque relatif. Quelques espèces possèdent un venin particulièrement toxique et des crochets suffisamment antérieurs et importants pour pouvoir infliger des morsures sévères, voire mortelles, lors d'une manipulation volontaire de l'animal.

Les morsures de Colubridae sont fréquentes : l'abondance des spécimens appartenant

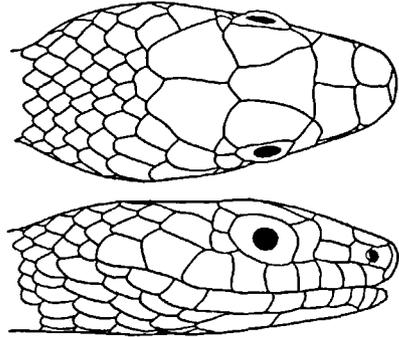
à cette famille, leur grande répartition et, depuis quelques décennies, l'engouement des terrariophiles pour les serpents expliquent ce phénomène. La littérature mentionne un certain nombre d'accidents, parfois mortels, occasionnés par des espèces appartenant aux genres *Dispholidus*, *Thelotornis*, *Boiga*, auquel on peut ajouter *Toxicodryas*, qui en a été séparé récemment, *Malpolon*, *Rhabdophis*, *Tachymenis*, *Philodryas*, *Oxybelis* et *Clélia*. Quelques couleuvres aglyphes (mais généralement opisthodontes comme *Hydrodynastes gigas* ou *Waglerophis merremii*) passent pour avoir également provoqué des envenimations importantes. La salive toxique produite par la glande de Duvernoy peut être introduite dans l'organisme par la plaie occasionnée lors de la morsure. En revanche, malgré de fréquentes morsures, aucune espèce opisthoglyphe des genres *Psammodphis* et *Crotaphopeltis* ne semble avoir entraîné d'envenimation sérieuse.

■ ***Dispholidus***. Ce genre africain est monospécifique. *Dispholidus typus* est une espèce arboricole de savane ou de forêt clairsemée. Plusieurs morsures fatales ont été décrites, toujours lors de manipulation volontaire.

Le venin contient une glycoprotéine de la classe des sérine-protéases, la vénobine, qui active la prothrombine. La symptomatologie est essentiellement hématologique. Le syndrome inflammatoire est discret et il n'y a pas de signe neurologique caractéristique. Un antivenin spécifique est fabriqué en Afrique du Sud.

■ ***Philodryas***. Ce genre sud-américain est composé de dix-huit espèces terrestres et ubiquistes dont les plus importantes sont : *Philodryas olfersii*, *P. aestiva*, *P. nattereri*, *P. patagoniensis*, *P. psammophidea* et *P. viridissima*.

Figure 7
Écaillure de la tête d'un colubridae



Le venin de *P. olfersii* contient une myotoxine et une enzyme fibrinolytique catalysant le fibrinogène et la fibrine. Les envenimations par *Philodryas* entraînent un syndrome hémorragique très voisin de celui provoqué par les *Bothrops* qui ont une distribution géographique similaire, ce qui peut poser un problème de diagnostic différentiel. Toutefois, le sérum antivenimeux préparé contre le venin de *Bothrops* est sans effet sur l'envenimation par *Philodryas*. Fréquentes, les envenimations sont généralement sans gravité bien que *P. olfersii* et *P. patagoniensis* aient été rendues responsables de plusieurs décès à la suite d'envenimations mal documentées.

■ **Rhabdophis.** Dix-neuf espèces composent ce genre asiatique distribué du Myanmar aux Philippines. Les principales espèces sont : *Rhabdophis subminatus*, *R. chrysargos*, *R. himalayanus*, *R. nigrocinctus*, *R. nuchalis* et *R. tigrinus*.

Le venin de *R. subminatus* présente une toxicité élevée (dose létale à 50 % de 25 mg par souris de 20 g). L'activité protéolytique est intense et un activateur du facteur X de la coagulation sanguine a été décrit. L'agrégation plaquettaire est forte mais il n'y a pas d'activité fibrinolytique ni fibrinogénolytique. Cette espèce est responsable d'envenimations graves, parfois mortelles, bien que la capacité des glandes à venin soit relativement faible. Les crochets venimeux sont particulièrement longs. L'envenimation est caractérisée par un syndrome hémorragique au minimum local qui se manifeste par un saignement permanent au niveau du siège de la morsure.

■ **Tachymenis.** Genre sud-américain composé de cinq espèces réparties entre l'Argentine, le Chili, le Pérou et la Bolivie. L'une d'entre elles, *Tachymenis peruviana*, a infligé des envenimations sévères. Son venin n'a pas fait l'objet de recherche particulière.

■ **Thelotornis.** Genre arboricole africain comportant deux espèces : l'une orientale et australe, *Thelotornis capensis*, la seconde centrale et occidentale, *T. kirtlandii*. Il s'agit de serpents très fins, appelés serpents lianes, présentant un mimétisme parfait avec leur environnement.

Le venin contient un activateur de la prothrombine et du facteur X. Il présente également une activité fibrinolytique à laquelle, selon certains auteurs, s'ajouterait une activité thrombinique. La symptomatologie est marquée par un syndrome hémorragique sévère parfois mortel. Il n'y a pas d'antivenin contre cette espèce. L'absence de neutralisation croisée avec le venin de *Dispholidus typus*, et plus encore avec ceux de Viperidae, rend inefficace la sérothérapie.

■ **Boiga.** Genre asiatique et australien dont les principales espèces sont : *Boiga dendrophila*, *B. cynodon* et *B. irregularis*. Le venin présente une activité

phospholipasique importante et diverses autres activités enzymatiques peu toxiques (phosphodiesterasique, aminoacide-oxydasique) ou modérées donc peu dangereuses (cholinesterasique, protéolytique). Les sécrétions de *B. dendrophila* possèdent une activité hémorragique.

■ **Toxicodryas.** Genre arboricole africain composé de deux espèces dont la principale est *Toxicodryas blandingii*.

Le venin contient une neurotoxine de faible poids moléculaire (7 à 9 kDa) présentant un tropisme synaptique important, très similaire dans ses effets à celui des Elapidae. Un collapsus cardio-vasculaire est fréquemment observé. En revanche, il ne semble pas y avoir de trouble hémorragique malgré une activité protéolytique intense du venin.

■ **Malpolon.** Genre de la région méditerranéenne, représenté dans le sud de l'Europe par la couleuvre de Montpellier, *Malpolon monspessulanus*, et en Afrique saharienne par *M. moilensis*.

L'envenimation est caractérisée par un syndrome inflammatoire loco-régional (douleur, œdème, lymphangite) et, dans quelques cas, par une symptomatologie neurologique (paresthésie, troubles de la déglutition, ptosis et dyspnée). Une paralysie de type cobraïque est possible mais semble exceptionnelle.

■ **Oxybelis.** Ce genre arboricole sud-américain comprend quatre espèces, dont les plus répandues sont : *Oxybelis fulgidus* et *O. aeneus*.

■ **Clelia.** Ce genre est présent dans toute l'Amérique latine ; il est composé d'une seule espèce forestière, *Clelia clelia*.

Quelques envenimations par *Clelia* ont été décrites. Il s'agissait toujours de symptômes locaux sans extension systémique : œdème, ecchymose et discrètes hémorragies focales, parfois nécrose limitée.

Atractaspididae

Cette famille constitue un cas particulier chez les serpents. Elle est composée de plusieurs genres dont un seul possède un appareil venimeux de type solénoyphre. Successivement classée parmi les Viperidae, puis les Colubridae, le statut familial des *Atractaspis*, associés à quelques autres genres africains de moindre importance, s'est imposé récemment. Endémique de l'Afrique et du Moyen-Orient, la famille est composée essentiellement d'espèces primitives fouisseuses.

■ *Atractaspis* (vipère taupe ou vipère fouisseuse). Ce genre est composé de dix-sept espèces, dont les plus importantes sont : *Atractaspis bibronii*, *A. aterima*, *A. dahomeyensis*, *A. engaddensis*, *A. irregularis*, *A. microlepidota*.

Le venin des *Atractaspis* est composé d'enzymes et de toxines à fort tropisme cardiaque, les sarafotoxines. La symptomatologie est caractérisée par une inflammation sévère, avec souvent une nécrose localisée. Des troubles du rythme cardiaque sévères, parfois mortels, viennent fréquemment compliquer l'envenimation. Il existe un sérum antivenimeux préparé en Arabie Saoudite.

Elapidae

Cette famille est hétérogène et provient probablement de plusieurs ancêtres distincts ayant acquis parallèlement mais séparément une denture protéroglyphe. Elle comprend 60 genres et environ 300 espèces, y compris les serpents marins. L'aspect est strictement identique à celui des Colubridae. L'écaillure céphalique est constituée de larges plaques (cf. fig. 7).

En Afrique, plusieurs genres se partagent les différentes niches écologiques. Certains d'entre eux sont endémiques, comme *Dendroaspis* et *Pseudohaje* qui sont arboricoles, *Boulengerina*, qui est aquatique, *Elapsoidea*, *Aspidelaps*, *Paranaja* et *Walterinnesia*, qui sont fouisseurs. En revanche, le genre *Naja* qui comprend de nombreuses espèces africaines est commun à l'Afrique et à l'Asie, ainsi qu'à l'Europe au cours du Miocène.

En Amérique, les serpents corail (*Micrurus* et *Micruroides*) sont fouisseurs et ophiophages.

En Asie, à côté des genres *Naja* et *Bungarus*, on rencontre plusieurs genres apparentés au serpent corail, *Maticora* et *Calliophis*, ainsi que le cobra royal *Ophiophagus hannah*.

En Australie, les Elapidae sont nombreux et particulièrement diversifiés. Comme en Afrique, on y observe des espèces terrestres, fouisseuses, aquatiques et arboricoles. Les protéroglyphes marins constituent un groupe particulier, ne serait-ce qu'en raison du biotope dans lequel ils évoluent.

La symptomatologie présentée lors d'une envenimation par Elapidae est typiquement le syndrome cobraïque qui se manifeste par une paralysie locomotrice atteignant également les muscles respiratoires et évoluant vers la mort par asphyxie. Dans certains cas, spécifiés ci-dessous, une symptomatologie particulière est observée, soit des signes neurologiques particuliers et distincts du syndrome cobraïque classique, soit une symptomatologie inflammatoire, nécrosante ou hémorragique.

■ *Acanthophis* (vipère de la mort). Ce genre australien, également présent en Papouasie-Nouvelle-Guinée et en Indonésie, comprend trois espèces dont la plus connue est *Acanthophis antarcticus*.

Le venin est fortement neurotoxique en raison de la présence d'une neurotoxine- α . Il existe un antivenin spécifique fabriqué en Australie.

■ *Boulengerina* (cobra aquatique). Ce genre africain, strictement aquatique et piscivore, est composé de trois espèces dont la principale est *Boulengerina annulata*. Les morsures sont rares et le plus souvent liées à une activité de pêche, comme le nettoyage des filets.

Le venin est composé d'une neurotoxine- α . Il n'existe pas d'antivenin spécifique, mais les antivenins polyvalents préparés pour l'Afrique centrale semblent efficaces.

■ *Bungarus* (bongare). Ce genre asiatique est composé de douze espèces dont les principales sont : *Bungarus candidus*, *B. fasciatus*, *B. caeruleus*, *B. multicinctus*. Ce sont des serpents terrestres nocturnes, proches des communautés humaines. *B. candidus* est essentiellement responsable de morsures domiciliaires infligées au cours du sommeil de la victime, probablement à l'occasion d'un mouvement de défense. *B. fasciatus* fréquente les rizières, où il provoque un assez grand nombre de morsures la nuit tombée.

Le venin est fortement neurotoxique à cause d'une neurotoxine- β présynaptique, à laquelle s'ajoute chez certaines espèces une neurotoxine- α . La paralysie locomotrice peut évoluer vers une asphyxie mortelle. Des antivenins polyvalents ou spécifiques sont fabriqués en Inde, en Chine et en Thaïlande.

■ *Dendroaspis* (mamba). Ce genre arboricole strictement africain est composé de quatre espèces : *Dendroaspis angusticeps* présent en Afrique orientale et australe, *D. jamesoni* en Afrique centrale, *D. viridis* en Afrique occidentale, les mambas verts, tous forestiers, et *D. polylepis*, le mamba noir, présent en savane dans toute l'Afrique intertropicale.

Le venin contient des phospholipases, en principe dépourvues de toxicité présynaptique, et plusieurs types de neurotoxines, bloquantes ou facilitatrices, dont la traduction clinique est complexe et paradoxale. Les dendrotoxines et les fasciculines favorisent la transmission de l'influx nerveux, tandis que les neurotoxines- α bloquent cette transmission. Le délai et la durée d'action de ces toxines sont différents, ce qui conduit à des symptômes d'évolution capricieuse. La morsure de mamba peut être inflamma-

toire et douloureuse. Elle est surtout marquée par des troubles neurologiques, de type muscarinique (sueurs abondantes, hypersalivation, larmoiements, troubles visuels, douleur abdominale, diarrhées et vomissements) qui précèdent le syndrome cobraïque. L'antivenin polyvalent africain fabriqué en France est très efficace.

■ **Hemachatus** (cracheur du Cap). Ce genre sud-africain est monospécifique, *Hemachatus haemachatus*.

Le venin peut être projeté à distance sur l'agresseur ou la proie. Comme les cobras cracheurs, dont il est très proche, il vise les yeux de sa victime, provoquant une inflammation des conjonctives très douloureuse et cécitante en l'absence de traitement approprié. La morsure avec inoculation de venin reste toutefois le principal moyen de défense et de capture des proies. Le venin est composé, comme celui des *Naja*, de neurotoxine- α induisant une paralysie locomotrice pouvant évoluer vers la mort par asphyxie. Il existe un antivenin efficace fabriqué en Afrique du Sud ; celui qui est fabriqué en Europe semble posséder une certaine paraspécificité.

■ **Micrurus** (serpent corail). Ce genre américain compte soixante-quatre espèces dont les principales sont : *Micrurus corallinus*, *M. fulvius*, *M. hemprichii*, *M. lemniscatus*, *M. narduccii*, *M. nigrocinctus* et *M. surinamensis*.

Le venin contient une neurotoxine postsynaptique qui le rend fortement neurotoxique. Des antivenins monovalents ou polyvalents sont fabriqués aux États-Unis, au Costa Rica, au Mexique et au Brésil.

■ **Naja** (cobra). Ce genre comprend dix-huit espèces réparties en Afrique et en Asie. Les principales espèces sont, en Afrique, *Naja haje*, *N. nigricollis*, *N. mossambica*, *N. melanoleuca* et en Asie *Naja naja*, *N. kaouthia*, *N. oxiana*, *N. sputatrix*.

Le venin de toutes les espèces est composé de phospholipases généralement dépourvues de toxicité présynaptique, de cardiotoxines et de neurotoxines- α , courtes ou longues selon les espèces. La neurotoxicité est élevée chez la plupart d'entre elles. Certaines (*N. nigricollis*, *N. mossambica* qui sont des cracheurs) provoquent des inflammations au siège de la morsure pouvant évoluer vers une nécrose peu extensive. Un antivenin polyvalent pour l'Afrique est fabriqué en France ; des antivenins monovalents ou polyvalents sont fabriqués pour l'Asie en Inde, Thaïlande, Chine, Vietnam et Philippines. La paraspécificité entre espèces est médiocre, *a fortiori* entre les *Naja* d'Asie et ceux d'Afrique.

■ **Notechis** (serpent tigre). Ce genre australien comprend deux espèces dont la plus importante est *Notechis scutatus*.

L'envenimation est caractérisée par l'association d'une paralysie locomotrice, d'atteintes musculaires, d'un syndrome hémorragique et, parfois, d'une insuffisance rénale. Il existe un antivenin spécifique fabriqué en Australie.

■ ***Ophiophagus*** (cobra royal). Genre asiatique monospécifique, *Ophiophagus hannah*, très voisin morphologiquement du *Naja*.

Le venin est fortement neurotoxique. Un antivenin monovalent est fabriqué en Thaïlande et un polyvalent en Chine.

■ ***Oxyuranus*** (taïpan). Ce genre australasien comporte deux espèces dont la plus répandue est *Oxyuranus scutellatus*, que l'on trouve en Australie, en Papouasie-Nouvelle-Guinée et en Indonésie.

Les taïpans sont parmi les serpents les plus dangereux du monde. Avant la disponibilité de l'antivenin spécifique fabriqué en Australie, la létalité dépassait 80 % des morsures. L'envenimation associe la plupart des signes cliniques rencontrés dans les envenimations ophidiennes : paralysie, nécrose musculaire, syndrome hémorragique et insuffisance rénale aiguë. Le venin est composé de taipoxine, neurotoxine- β à toxicité présynaptique, de taicatoxine, toxine à tropisme cardiaque, et d'une enzyme activatrice de la prothrombine. La symptomatologie est complexe, alliant des troubles neurologiques (syndrome cobraïque classique), des troubles du rythme cardiaque et un syndrome hémorragique. La morsure est indolore et l'inflammation locale est négligeable. Les saignements sont présents dans un tiers des envenimations, mais répondent très favorablement et rapidement au traitement antivenimeux. En revanche, une fois déclaré, le syndrome cobraïque est peu sensible à l'antivenin et la respiration artificielle est souvent indispensable. Il existe un antivenin spécifique fabriqué en Australie dont l'administration doit être précoce (une à deux heures) pour une efficacité optimale.

■ ***Pseudechis*** (serpent noir ou mulga). Ce genre est australien mais l'une des six espèces connues, *P. papuanus*, est également présente en Papouasie-Nouvelle-Guinée et en Indonésie ; une seconde, *P. australis*, est aussi rencontrée en Indonésie.

Le venin serait moins toxique que celui des autres Elapidae australasiens. Toutefois, en raison d'une capacité glandulaire exceptionnelle, notamment chez *P. australis*, l'envenimation peut être sévère, voire mortelle. La symptomatologie est relativement fruste : nécrose musculaire et insuffisance rénale sont les principaux signes observés. Il existe un antivenin spécifique pour *P. australis* et *P. butleri* fabriqué en Australie. L'antivenin préparé contre les venins de *Notechis* présente une paraspecificité croisée vis-à-vis des venins des espèces du genre *Pseudechis*.

■ ***Pseudonaja*** (pseudonaja ou serpent brun). Ce genre, originellement strictement australien, est composé de sept espèces dont une, *Pseudonaja textilis*, a été introduite par l'homme en Papouasie-Nouvelle-Guinée.

L'envenimation par les *Pseudonaja* est dominée par des troubles hémorragiques et une insuffisance rénale. La paralysie locomotrice et des troubles cardiaques avec colapsus cardio-vasculaire sont parfois observés. Il existe un antivenin spécifique fabriqué en Australie.

■ **Serpents marins.** Quinze genres de serpents marins sont décrits, dont certains comprennent de nombreuses espèces (trente-trois espèces pour le seul genre *Hydrophis*). Ces serpents, strictement aquatiques même s'il leur arrive de sortir de l'eau et de s'aventurer sur les plages du Pacifique, sont responsables d'un nombre très réduit de morsures. Les accidents sont le plus souvent dus à une manipulation du serpent qui cherche alors à se défendre. C'est le fait des pêcheurs traditionnels qui vident leurs filets ou des pêcheurs sous-marins qui cherchent à attraper le serpent. Contrairement à une réputation tenace, les serpents marins peuvent mordre et inoculer leur venin sans difficulté. Ce dernier contient des neurotoxines qui entraînent une paralysie locomotrice et une asphyxie pouvant être mortelle. Le risque de noyade est important lors d'une morsure infligée dans l'eau.

Les principales espèces par leur fréquence ou leur distribution sont :

- *Aipysurus eydouxii*, *A. laevis* ;
- *Enhydrina schistosa* ;
- *Hydrophis ornatus*, *H. coggeri*, *H. cyanocinctus*, *H. gracilis* ;
- *Lapemis curtus* ;
- *Laticauda colubrina*, *L. laticauda*, *L. semifasciata* ;
- *Pelamis platurus*.

Viperidae

Bien que caractérisés par la présence d'une fossette loréale sensorielle, les crotales sont désormais regroupés au sein de la famille des Viperidae. En dehors des genres *Causus* et *Azemiops*, qui constituent chacun une sous-famille monogénérique et même monospécifique dans le cas d'*Azemiops*, l'ensemble de la famille apparaît comme relativement homogène. D'une manière générale, les Viperidae semblent présenter des facultés adaptatives particulièrement développées. Ils ont colonisé de nombreux milieux, certains hostiles comme les déserts ou les régions boréales.

Généralement terrestres, on rencontre quelques espèces arboricoles sur tous les continents. Les Viperinae sont présents uniquement dans l'ancien monde et les Crotalinae sont rencontrés en Asie et en Amérique.

Cette famille compte 33 genres et 235 espèces.

Causinae

Cette sous-famille monogénérique relativement primitive est strictement africaine. La tête est couverte de plaques céphaliques identiques à celles des Colubridae (cf. fig. 7). La glande à venin est, dans la plupart des espèces, allongée. Elle occupe le quart ou le cinquième antérieur du corps dans une loge anatomique située sous la peau. La glande n'est pas entourée de muscle squelettique comme chez les autres Viperidae.

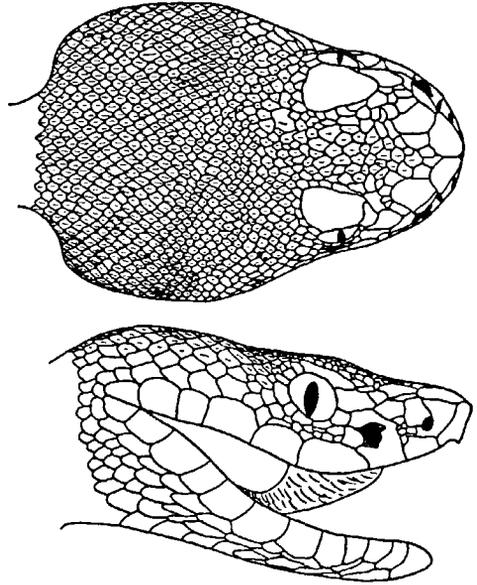
■ **Causus** (vipère du Cap). Ce genre comprend six espèces, dont les plus répandues sont *Causus rhombeatus* et *C. maculatus*. Ces espèces sont ubiquistes et commensales. On les rencontre dans les jardins et les plantations où elles se nourrissent de batraciens. Le venin est peu toxique pour les mammifères, et les envenimations, douloureuses, ne sont généralement pas très graves en dehors d'un œdème accompagné parfois d'une fièvre temporaire. Il n'y a pas d'antivenin.

Viperinae

Le corps est robuste, la queue courte et la tête triangulaire avec un cou fortement marqué. L'écaillure céphalique est constituée de petites écailles identiques aux écailles qui recouvrent le dos, les dorsales (fig. 8).

En Europe, seul le genre *Vipera*, largement distribué, est présent. Il fait partie d'un ensemble eurasiatique qui se répartit jusque dans le Sud-Est asiatique et la péninsule arabe. On y retrouve, outre le genre *Vipera*, les genres *Daboia*, *Macrovipera*, *Pseudocerastes* et *Eristocophis*.

Figure 8
Écaillure de la tête d'un viperidae



Les genres *Bitis*, *Atheris* et *Adenorhinos* sont africains.

Le genre *Cerastes*, endémique de l'Afrique du Nord et du Moyen-Orient, est d'origine incertaine.

Le genre *Echis*, monophylétique, s'étend de l'Afrique de l'Ouest à l'Inde et au Sri Lanka.

■ ***Atheris*** (vipère arboricole). Ce genre africain arboricole comprend dix espèces dont les plus répandues sont : *Atheris squamigera* et *A. chlorechis*.

Le venin est inflammatoire et hémorragique. Plusieurs décès ont été observés à la suite d'une envenimation par *Atheris squamigera*. Il n'existe pas d'antivenin spécifique.

■ ***Bitis***. Ce genre africain est composé de seize espèces terrestres parmi lesquelles *Bitis arietans* (vipère heurtante), *B. gabonica* (vipère du Gabon), et *B. nasicornis* (vipère rhinocéros). Ces grosses vipères sont responsables de 5 % des morsures en savane et 10 % en forêt.

Le venin est fortement inflammatoire, nécrosant et hémorragique. Une enzyme thrombinique a été isolée du venin de *B. arietans* et de celui de *B. gabonica*. En outre, il contient un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine qui provoque un choc cardio-vasculaire. L'antivenin polyvalent africain fabriqué en France est très efficace.

■ ***Cerastes*** (vipère cornue). Ce genre déserticole nord-africain et proche-oriental comprend trois espèces dont les deux principales sont *Cerastes cerastes* et *C. vipera*. Le venin est fortement inflammatoire et nécrosant. Un syndrome hémorragique est souvent observé. Il existe plusieurs antivenins polyvalents fabriqués en France, en Algérie et en Arabie Saoudite.

■ ***Daboia*** (vipère de Russell). Ce genre asiatique monospécifique (*Daboia russelii*) était inclus dans le genre *Vipera* dont il a été récemment séparé. Il présente une distribution discontinue de l'Inde à Taïwan et à l'Indonésie. Cette espèce diurne est responsable d'un très grand nombre de morsures chez les agriculteurs, notamment dans les rizières où elle abonde. L'incidence des morsures est très variable selon les endroits. En Chine, moins de 5 % des morsures sont imputées à *D. russelii siamensis*, sous-espèce également présente en Thaïlande, où l'incidence est de 15 % environ, et au Myanmar, où elle est responsable de 70 % des envenimations. Une fréquence de morsure similaire est observée dans certaines parties de l'Inde avec *D. russelii russelii*, ce qui s'explique peut-être par un comportement de la population humaine assez voisin dans ces deux pays. En revanche, au Sri Lanka, la fréquence de morsure par *D. russelii pulchella* ne dépasse pas 5 %.

Cinq sous-espèces sont décrites et correspondent à la distribution géographique. La composition du venin, et avec elle la symptomatologie des envenimations, varie en fonction des régions géographiques. Dans tous les pays, le venin provoque des symptômes inflammatoires et un syndrome hémorragique évoluant fréquemment vers une insuffisance rénale. Les accidents thromboemboliques, atteignant en particulier le cerveau ou l'hypophyse, sont particuliers à *D. russelii siamensis* vivant au sud de l'Inde et au Myanmar. Les troubles neurotoxiques et musculaires sont rencontrés au Sri Lanka et dans le sud de l'Inde avec *D. russelii pulchella*. Les causes de l'insuffisance rénale observée dans les envenimations au Myanmar semblent multifactorielles. Le venin de cette sous-espèce (*D. russelii siamensis*) présente une activité néphrotoxique directe qui peut se manifester même en l'absence de toute symptomatologie systémique. Cette néphrotoxicité doit être distinguée d'une complication du syndrome hémorragique qui entraîne souvent une destruction du tissu rénal. Des antivenins monovalents sont fabriqués en Thaïlande et en Chine, un polyvalent en Inde.

■ **Echis** (échide). Ce genre largement distribué de l'Afrique occidentale au Sri Lanka et à l'Asie centrale, est composé d'espèces difficiles à distinguer les unes des autres. Des huit espèces actuellement reconnues, les plus importantes sont *Echis carinatus* (échide carénée), de l'Inde à l'Iran et à l'Ouzbékistan, que beaucoup d'auteurs voudraient démembrer en quatre ou cinq espèces voisines, *E. coloratus* (échide colorée), dans la péninsule arabe, *E. pyramidum* (échide ou vipère des pyramides), du Maghreb à l'Égypte et Djibouti, *E. leucogaster* (échide à ventre blanc), dans le Sahel africain et les oasis du Sahara, et *E. ocellatus* (échide ocellée), en savane soudanienne africaine où il est vraisemblable qu'il s'agit également d'un complexe d'espèces. En Inde et au Sri Lanka, *E. carinatus* est responsable de 80 à 95 % des morsures, comme *E. ocellatus* à qui l'on attribue plus de 85 % des envenimations en Afrique sub-saharienne. En Arabie Saoudite, *E. coloratus* provoque 60 % des envenimations ophidiennes. Le venin des *Echis* contient des enzymes protéolytiques, responsables de troubles inflammatoires et de nécroses locales, un activateur de la prothrombine qui provoque un syndrome hémorragique sévère et prolongé. De nombreux antivenins polyvalents sont fabriqués en France pour l'Afrique, en Arabie Saoudite et en Iran pour le Proche et Moyen-Orient, en Inde pour l'Asie centrale et méridionale. Des travaux récents ont montré une paraspécificité certaine dans des antivenins préparés contre des venins d'*Echis* originaires de régions très éloignées et se traduisant par une efficacité croisée. La principale différence entre ces antivenins réside dans leur degré de purification et donc de tolérance.

■ **Macrovipera.** Ce genre, auparavant placé au sein du genre *Vipera*, est constitué par quatre espèces distribuées du Maroc à l'Asie centrale. La plus répandue est *Macrovipera lebetina* (vipère lébétine ou levantine).

Le venin des *Macrovipera* est fortement inflammatoire et nécrosant. Il n'a pas été décrit de trouble hématologique particulier. Un antivenin polyvalent est fabriqué en France pour le Maghreb. Des antivenins monovalents sont fabriqués en Algérie et en Iran.

■ **Vipera.** Genre largement distribué dans l'ancien monde, de la Grande-Bretagne à la Finlande et à la Corée au nord et du Maroc à l'Iran au sud. Des vingt-quatre espèces décrites, les principales sont : *Vipera aspis* (vipère aspic) en Europe occidentale, *V. ammodytes* (vipère ammodyte) et *V. ursinii* (vipère d'Orsini) en Europe centrale, *V. berus* (vipère péliade) en Europe septentrionale, *V. latastei* (vipère de Lataste) en Europe méridionale et Afrique du Nord, *V. renardi* (vipère des steppes) en Europe orientale et Asie septentrionale, *V. palestinae* (vipère de Palestine), *V. raddei* (vipère d'Arménie) et *V. xanthina* (vipère ottomane) au Proche et Moyen-Orient.

Le venin est fortement inflammatoire, faiblement hémorragique et parfois neurotoxique, notamment chez *V. ammodytes* ou *V. palestinae*. Cette neurotoxicité est associée à une phospholipase A₂ pouvant présenter une toxicité présynaptique d'intensité variable selon les individus. Des antivenins polyvalents sont fabriqués en France, en Allemagne, en Croatie et aux États-Unis.

Crotalinae

Cette sous-famille présente un aspect similaire aux Viperinae mais s'en distingue par la présence d'une fossette loréale thermosensible. Elle se compose de trois tribus bien caractéristiques.

■ **La tribu des Crotalini** se caractérise par la présence d'un bruiteur caudal. Répartis en deux genres, *Crotalus* et *Sistrurus*, les Crotalini sont présents en Amérique du Nord et, dans une moindre mesure, en Amérique latine.

■ **Crotalus** (serpent à sonnette). Ce genre américain correspond au serpent à sonnette traditionnel. L'écaillure céphalique est composée généralement de petites écailles sauf les supraoculaires qui sont grandes et parfois la frontale qui peut être plus large que les autres écailles. Il comprend plusieurs espèces au nord et au centre du continent, parmi lesquelles *Crotalus horridus*, *C. adamanteus*, *C. atrox*, *C. scutulatus* et *C. viridis* sont les plus fréquentes. Le venin contient de nombreuses enzymes se manifestant par des symptômes inflammatoires locaux très importants, des nécroses

et un syndrome hémorragique sévère. Toutefois, plusieurs espèces nord-américaines (*C. atrox*, *C. horridus*, *C. scutulatus*) peuvent parfois induire un syndrome neurotoxique. La symptomatologie est variable mais associe le plus souvent une fasciculation plus ou moins sévère des muscles squelettiques (contractures répétées, brèves et de faible amplitude), des troubles sensitifs (picotements, fourmillements) et une profonde fatigue.

En Amérique latine, *C. durissus* (cascavelle) est la seule espèce rencontrée. Plusieurs sous-espèces sont décrites, notamment *C. durissus durissus* en Amérique centrale dont le venin est très similaire au venin des autres *Crotalus* et *C. durissus terrificus*, largement distribué du Venezuela à l'Argentine à l'est de la cordillère des Andes, dont le venin est myotoxique et neurotoxique. Cette sous-espèce est responsable de 10 à 40 % des morsures selon les endroits. L'envenimation est caractérisée par une symptomatologie locale fruste, des troubles respiratoires, une lyse musculaire microscopique diffuse pouvant entraîner une insuffisance rénale par nécrose tubulaire.

Des antivenins polyvalents sont fabriqués aux États-Unis, au Mexique, au Costa Rica et au Brésil.

■ ***Sistrurus*** (crotale pygmée ou serpent à sonnette pygmée). Ce genre strictement nord-américain est présent du Canada au Mexique. Il est également caractérisé par la présence d'une sonnette mais l'écaillure céphalique est composée de grandes plaques ressemblant à celles des Colubridae. La taille moyenne est plus petite que celle des *Crotalus* et leur venin est moins toxique. Le genre comprend trois espèces dont les deux principales sont *Sistrurus catenatus* et *S. miliaris*.

Le venin est fortement inflammatoire et faiblement nécrosant et hémorragique. Il n'y a pas d'antivenin spécifique, mais il existe une bonne paraspécificité des antivenins de *Crotalus* et de *Bothrops*.

■ **La tribu des Lachesini** ne possède pas de bruiteur caudal ; l'écaillure céphalique est toujours composée de petites écailles carénées. Cette tribu comprend les genres *Lachesis*, *Bothrops sensu lato*, tous deux endémiques d'Amérique latine, et *Trimeresurus sensu lato*, rencontré en Asie, qui a été scindé en quatre genres : *Ovophis*, *Protobothrops*, *Trimeresurus* et *Tropidolaemus*.

■ ***Bothrops*** (trigonocéphale). Ce genre sud-américain est largement distribué dans toute l'Amérique latine. Il comprend trente-neuf espèces dont les principales sont : *Bothrops asper* (terciopelo), *B. atrox* (trigonocéphale commun ou grage carreaux), *B. bilineatus* (vipère arboricole), *B. brazili*, *B. jararaca* (jararaca), *B. jararacussu* (jarara-

cussu), *B. lanceolatus* (fer de lance), *B. moojeni*, *B. neuwiedi*. Ces espèces occupent pratiquement tous les biotopes, de la forêt primaire (*B. bilineatus*, arboricole, et *B. brazili*, terrestre) aux milieux anthropiques, y compris dans les faubourgs des grandes villes comme *B. asper*, *B. atrox*, *B. jararaca* ou *B. lanceolatus*. La fréquence des morsures est très variable selon les régions. Au Brésil, au Venezuela, en Guyane et en Équateur, *B. atrox* est responsable de 40 % (Amazonas) à 80 % (Minas Gerais) des morsures. *B. asper*, en Amérique centrale, provoque 20 à 60 % des envenimations. Dans la province de São Paulo, *B. jararaca* occasionne 95 % des envenimations.

Le venin est riche en enzymes protéolytiques et hémorragiques, notamment des enzymes thrombiniques qui favorisent la coagulation sanguine. La symptomatologie est fortement inflammatoire, nécrosante et hémorragique. De nombreux antivenins de qualité variable quant à l'efficacité et la tolérance sont commercialisés en Amérique centrale et méridionale. Le venin de *B. lanceolatus* provoque des microembolies diffuses qui peuvent se traduire par des infarctus viscéraux, cérébraux notamment. Pour cette espèce, endémique de Martinique, un antivenin spécifique est fabriqué en France.

■ ***Lachesis*** (maître de la brousse, surucucu). Ce genre d'Amérique latine, forestier et terrestre, comprend trois espèces dont les deux plus importantes sont *Lachesis muta* en Amérique du Sud et *L. stenophrys* en Amérique centrale.

Le venin est fortement inflammatoire et parfois nécrosant. Les morsures semblent assez rares, probablement parce que ces espèces restent relativement sauvages. Toutefois, dans certaines régions d'Amérique du Sud, *L. muta* est incriminé dans 5 à 30 % des morsures. Malgré la taille imposante de certains individus, les envenimations sont moins sévères que l'on pourrait le craindre et que leur réputation le laisserait croire. Des antivenins polyvalents sont fabriqués au Mexique et au Brésil.

■ ***Protobothrops*** (fer de lance asiatique, habu). Ce genre comprend huit espèces, largement distribuées de l'Inde au Japon, dont les principales sont *Protobothrops flavoviridis* et *P. mucrosquamatus*. La première est responsable de 20 % des envenimations au Japon et la seconde de 40 à 50 % des morsures à Taïwan et en Malaisie.

Le venin est fortement inflammatoire, nécrosant et hémorragique. Il contient une enzyme thrombinique qui accélère la coagulation sanguine et provoque des hémorragies après que les facteurs de la coagulation ont été entièrement consommés par le venin. Un antivenin spécifique est préparé en Chine contre le venin de *P. mucrosquamatus*.

■ **Trimeresurus** (crotale des bambous). Ce genre distribué du Sri Lanka au Népal et du Japon à l'Indonésie comprend vingt-neuf espèces dont les principales sont : *Trimeresurus albolabris*, *T. gramineus*, *T. popeiorum*, *T. purpureomaculatus*, *T. stejnegeri*. En Thaïlande, *T. albolabris* est impliqué dans 40 % des morsures tandis qu'à Hong Kong, on lui attribue 60 % des envenimations.

Le venin contient des enzymes protéolytiques puissantes et une enzyme thrombinique. La symptomatologie associe des signes inflammatoires locaux sévères, parfois compliqués d'une gangrène ou d'une nécrose, et un syndrome hémorragique réductible avec un traitement symptomatique, même sans recours à un antivenin. Un antivenin monovalent est fabriqué en Thaïlande et un polyvalent en Chine.

■ **La tribu des Agkistrodontini** était auparavant réunie au sein du genre *Agkistrodon sensu lato* ; ils sont répartis en Asie (*Calloselasma*, *Deinagkistrodon*, *Gloydius* et *Hypnale*) et en Amérique du Nord (*Agkistrodon*).

■ **Agkistrodon** (mocassins). Ce genre d'Amérique du Nord et centrale comprend trois espèces dont les deux plus répandues sont *Agkistrodon contortrix* et *A. piscivorus*. Plusieurs centaines de morsures se produisent chaque année dans le sud des États-Unis. Le venin est inflammatoire et hémorragique. Il est modérément toxique ; la létalité sans traitement spécifique est inférieure à 0,1 %. Les antivenins polyvalents fabriqués aux États-Unis présentent une paraspecificité jugée suffisante en cas d'envenimation symptomatique sévère.

■ **Calloselasma** (crotale de Malaisie). Ce genre extrême-oriental est monospécifique : *Calloselasma rhodostoma*. Abondante dans toute l'Asie du Sud-Est, cette espèce diurne est responsable d'un grand nombre d'envenimations sévères, notamment dans les plantations de caoutchouc. En Thaïlande, 40 % des morsures lui sont imputées et, en Indonésie, jusqu'à 70 % des envenimations sont dues à cette espèce.

Le venin, modérément toxique, est fortement inflammatoire, nécrosant et hémorragique. La première enzyme thrombinique extraite d'un venin de serpent provient de cette espèce. Il existe plusieurs antivenins monovalents fabriqués en Chine et en Thaïlande et des polyvalents préparés en Inde et en Indonésie.

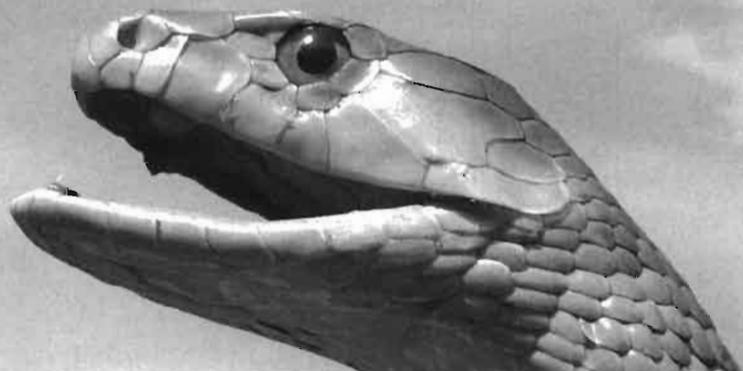
■ **Deinagkistrodon** (crotale cent pas). Ce genre extrême-oriental est monospécifique : *Deinagkistrodon acutus*. Son nom commun provient d'une légende selon laquelle, après une morsure, la victime ne pouvait faire plus de cent pas avant de s'effondrer.

Le venin est inflammatoire et hémorragique. La létalité est élevée, supérieure à 15 % en l'absence d'un traitement antivenimeux. Un antivenin monovalent est fabriqué en Chine.

■ ***Gloydius*** (mocassin asiatique, mamushi). Ce genre distribué de l'Afghanistan au Japon comprend neuf espèces, dont les plus répandues sont *Gloydius blomhoffi* et *G. halys*. Dans certaines régions de Chine ou du Japon, *G. blomhoffi* est responsable de près de 80 % des morsures.

Le venin est inflammatoire. Une symptomatologie neurotoxique est parfois observée. La complication majeure est une insuffisance rénale parfois mortelle. Un anti-venin monovalent est fabriqué au Japon.

■ ***Hypnale***. Ce genre présent au Sri Lanka est composé d'espèces de petite taille. Elles sont responsables d'un nombre restreint d'envenimations de gravité modérée.



Venins

Appareil venimeux

L'appareil venimeux est un dispositif complexe qui associe une glande spécialisée synthétisant une sécrétion toxique, le venin, et un dispositif vulnérant, le crochet venimeux, capable d'injecter le venin dans l'organisme de la proie ou de l'agresseur. Chez les serpents, cette fonction est particulièrement élaborée.

Les venins proviendraient d'une spécialisation des sécrétions digestives, peut-être pancréatiques, certainement salivaires, assurant à l'origine la digestion des tissus. Le rôle de la salive est double : elle lubrifie les aliments et entame le processus de digestion. Par la suite, les venins auraient développé la capacité de tuer et d'immobiliser la proie à l'aide de toxines spécialisées pour faciliter la contention et la déglutition rendues difficiles par l'absence de membre. Toutefois, on peut penser que le rôle du venin dans la défense du serpent est accessoire, même si c'est celui qui nous concerne le plus.

ÉVOLUTION GÉNÉRALE DE L'APPAREIL VENIMEUX

L'évolution de l'appareil venimeux va intéresser simultanément, d'une part, la position et la morphologie du crochet et, d'autre part, la structure de la glande venimeuse et la composition du venin.

Classiquement, il est admis que la fonction venimeuse est apparue relativement tard et progressivement à partir d'une différenciation des glandes salivaires. Autant sur la base morphologique que biochimique, il semble maintenant bien établi que l'appareil venimeux des principales familles de serpents venimeux a connu une évolution séparée : la voie protérodonte avec les Elapidae et la voie opisthodonte avec les Colubridae, les Atractaspididae et les Viperidae. De plus, cette spécialisation serait relativement ancienne et en voie de disparition dans certains groupes, l'évolution tendant, pour certains auteurs, à supprimer la fonction venimeuse.

Évolution du maxillaire

Chez les serpents aglyphes, qui sont dépourvus de crochets venimeux, les protérodontes possèdent des dents dont la taille décroît de l'avant vers l'arrière, tandis que les opisthodontes présentent un maxillaire dont les dents sont croissantes de l'avant vers l'arrière. Dans les deux voies, l'apparition d'un sillon ou d'un canal creusé le long d'une ou de plusieurs dents va permettre la pénétration de la salive dans les tissus de la proie. Ce sillon, selon les espèces, persistera sous la forme d'une gouttière (crochet cannelé) ou se fermera complètement pour former un conduit isolé (crochet canaliculé), ce qui permet l'inoculation du venin sous pression. Dans tous les cas, le crochet va progressivement s'individualiser et se séparer des autres dents du maxillaire (fig. 9). Cette séparation plus ou moins marquée entre le crochet et les dents pleines du maxillaire s'appelle le diastème. Au cours de cette évolution, le nombre total de dents se réduit pour, à son terme, ne laisser subsister que le seul crochet.

La voie protérodonte privilégie l'appui maxillo-préfrontal, probablement plus faible mais facilitant la préhension de la proie, ce qui représente une certaine efficacité. Cette voie conduit aux serpents protérogllyphes auxquels appartiennent les Elapidae.

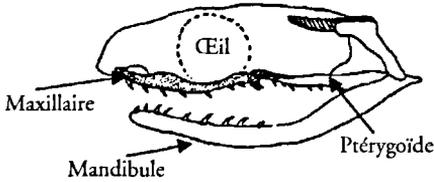
La voie opisthoglyphe s'observe, dans un premier temps, chez les Colubridae opisthoglyphes. Le maxillaire est resté allongé, même s'il est raccourci par rapport aux aglyphes opisthodontes. Le crochet se situe en arrière du maxillaire, au niveau de l'œil ou après celui-ci. Le crochet est cannelé, l'ouverture du sillon étant généralement très large.

À un stade plus avancé, la voie opisthoglyphe aboutit à l'appareil venimeux solénoglyphe des Viperidae. Le maxillaire s'est considérablement raccourci et ne porte plus que le seul crochet, avec les crochets de remplacement prêts à prendre la place du crochet fonctionnel si celui-ci tombe. Le crochet venimeux est canaliculé et peut atteindre une taille impressionnante. En conséquence, il est devenu mobile autour de l'articulation préfrontale : au repos, le crochet est horizontal pour se redresser au moment de la morsure.

Évolution de la glande et du venin

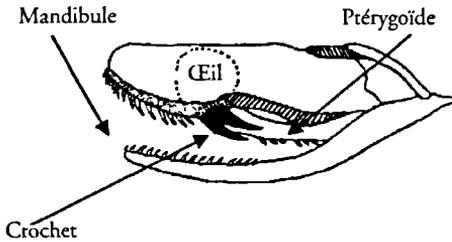
L'apparition des glandes salivaires, qu'elles appartiennent aux mammifères ou aux reptiles, date de 200 millions d'années au maximum, ce qui semble relativement récent. Chez les serpents venimeux, il faut probablement chercher l'origine des glandes à venin dans une spécialisation particulière des glandes labiales. Les iguanes, comme les amphisbènes, possèdent une série de glandes à la fois sur les lèvres supé-

Figure 9
Denture des serpents



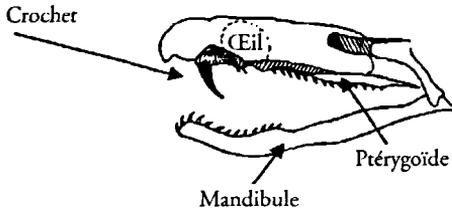
Aglyphes :

- dents pleines,
- absence de glande venimeuse,
- boas, pythons et la majorité des couleuvres.



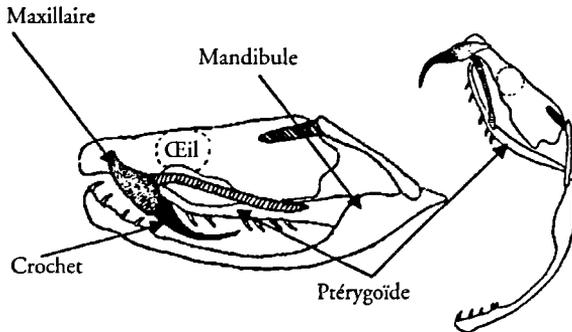
Opisthoglyphes :

- crochets en arrière du maxillaire (au niveau de l'œil)
- et creusés d'un sillon médian,
- présence de glandes venimeuses,
- le reste des couleuvres, venin hémotoxique.



Protéroglyphes :

- crochets en avant du maxillaire qui est fixe,
- présence de glandes venimeuses,
- cobras et mambas, venin neurotoxique.



Solénoglyphes :

- crochets en avant du maxillaire qui est mobile,
- présence de glandes venimeuses,
- vipères et crotales, venin hémotoxique et nécrosant.

rieures et inférieures. L'évolution des glandes labiales supérieures en direction de glandes plus complexes sécrétant des enzymes se serait faite en même temps que la modification des os du crâne, de la musculature et de la denture. Outre la laxité ligamentaire permettant une large ouverture de la gueule commune aux Aléthino-phidiens, le développement du maxillaire et de la musculature a conduit, chez les espèces venimeuses, à la mise en place d'un mécanisme sophistiqué d'injection du venin et à une musculature spécifique permettant la compression des glandes à venin. Certaines glandes s'ouvrent directement à la base des dents et sont appelées glandes dentales. Ces dernières peuvent être considérées comme les précurseurs des glandes complexes observées chez les serpents et chez les lézards qui ont développé une fonction venimeuse comme les hélodermes. Toutefois, certains auteurs estiment que ces glandes ne peuvent être assimilées aux glandes venimeuses proprement dites, qu'ils font plutôt dériver de la glande de Duvernoy. Cette dernière, très ancienne et partagée par d'autres groupes que les serpents, comme certains lézards notamment, ne correspond pas forcément à une glande venimeuse dans la mesure où son rôle n'est pas univoque ni constant. La glande de Duvernoy produit un liquide entre salive et venin, dont le but peut aussi bien se limiter à la lubrification de la proie ou à sa digestion qu'à son immobilisation ou à sa mise à mort rapide, d'autant plus que, dans ce dernier cas, elle s'avère inégalement efficace. Le développement des glandes spécialisées est concomitant à l'évolution du venin lui-même. Les premières substances actives ont probablement été des enzymes dont le but essentiel était de digérer la proie.

L'ensemble de ces structures histologiques pourrait également provenir de l'évolution d'une autre glande exocrine, comme le pancréas. C'est ainsi que de nombreuses enzymes, amylases, phospholipases ou protéases, ont leur correspondant dans les glandes salivaires ou dans les glandes à venin. Le degré d'homologie est variable, mais il peut atteindre, pour certaines enzymes, 90 %. Il semble que quelques-unes aient secondairement évolué pour se transformer en toxines. Les cytotoxines d'Elapidae, par exemple, pourraient provenir des phospholipases A₂. Pour d'autres auteurs, les neurotoxines seraient les précurseurs des cytotoxines. L'origine des sarafotoxines présentes dans les venins d'Atractaspidae serait beaucoup plus complexe : elles dériveraient des endothélines, qui sont considérées comme des médiateurs cellulaires agissant sur les vaisseaux sanguins et permettant la vasoconstriction.

Le développement des toxines à partir des enzymes pancréatiques permet également d'expliquer la présence d'inhibiteurs enzymatiques dans le sang, qui protègent le ser-

1

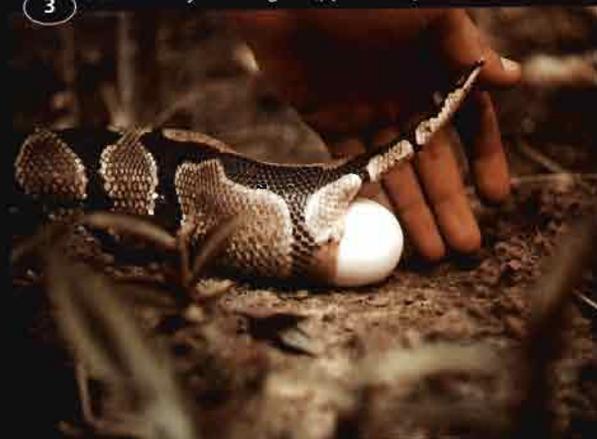
Fossette loréale d'un crotale



2

Bothrops atrox
(crotale sud-américain)

3

Ponte de *Python regius* (python royal africain)

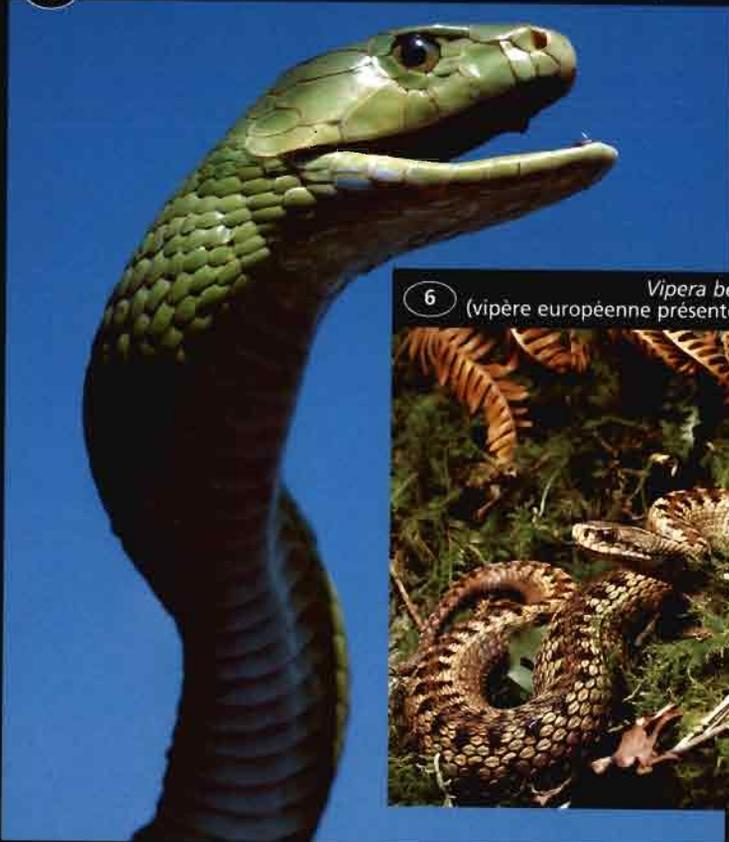
photos

1, 2 et 4 : D. Heuclin
3 : R. Villemain

4

Echis ocellatus (vipère africaine)

5

Dendroaspis angusticeps dressé (Afrique de l'Est et du Sud)

photos

5, 6, 7, 8 et 9 :

D. Heuclin

10 : P. Laboute

6

Vipera berus
(vipère européenne présente dans le nord de la France)

7

Trimeresurus flavomaculatus mcgregori (crotale arboricole des Philippines)

8

Agkistrodon piscivorus
(mocassin d'eau, crotale nord-américain)



9

Naja atra (cobra chinois, Asie du Sud-Est)



10

Hydrophis major (serpent marin du Pacifique)



Œdème provoqué par une morsure de *Cerastes cerastes*
apparition d'une nécrose locale sèche
quatre à cinq heures après la morsure

11



Saignements locaux persistant plusieurs
heures après la morsure et traduisant
l'action des hémorragines à la suite
d'une morsure par *Bothrops*,
crotale sud-américain

12



Ptôse palpébrale traduisant une envenimation neurotoxique
provoquée par une morsure de *Naja melanoleuca*

13



photos

11 : P. Jean

12 : M. Da Silva

13 : E. Stahel

14 : J.-P. Chippaux

14

Œdème et phlyctènes traduisant un syndrome hémorragique
à la suite d'une morsure d'*Echis ocellatus*



pent contre son propre venin lorsque celui-ci s'échappe de la glande venimeuse et pénètre dans la circulation sanguine. Ces protéines trouvées dans le sérum des serpents et chargées de neutraliser le venin sont généralement des albumines ou des α -globulines de haut poids moléculaire. On peut donc imaginer que, chez les serpents, il y aurait un processus de coévolution concernant, d'une part, les toxines dérivant des enzymes digestives et, d'autre part, des antitoxines provenant des inhibiteurs d'enzymes. Une situation analogue est d'ailleurs observée chez certains mammifères présentant une résistance naturelle aux envenimations ophidiennes comme les mangoustes, les sarigues ou les hérissons.

ANATOMIE DE L'APPAREIL VENIMEUX

Les Scolécophidiens sont considérés comme les serpents vivants les plus primitifs. Ils ne présentent aucune sécrétion toxique dans la cavité buccale. Ils ne possèdent apparemment pas de glande dentale et pourraient peut-être représenter une lignée évolutive dans laquelle ces glandes ont disparu.

Les Boidae sont des constricteurs, c'est-à-dire qu'ils tuent leurs proies par étouffement. Leur salive est souvent toxique, mais ils sont dépourvus d'appareil inoculateur. Par ailleurs, ils sont des représentants caractéristiques des précurseurs de la voie protérodonte.

Les Colubridae présentent une vaste variété de genres et d'espèces diverses. La différenciation des glandes labiales a probablement précédé la spécialisation des dents. Les espèces de Colubridae aglyphes possèdent malgré tout des sécrétions venimeuses hautement toxiques élaborées par leurs glandes de Duvernoy. En revanche, il existe des serpents qui présentent des dents différenciées mais qui sont dépourvus de glande de Duvernoy. Chez les opisthoglyphes, le sillon est placé dans le prolongement du canal efférent de la glande de Duvernoy. Toutefois, le mécanisme d'injection est sensiblement différent de celui qui prévaut chez les autres serpents venimeux. D'une part, la glande de Duvernoy ne comporte pas une lumière importante, ce qui réduit sa capacité de stockage du venin et, d'autre part, aucun muscle n'est directement associé à la glande. En conséquence, les modalités d'injection sont peu

efficaces et c'est plutôt par gravité ou capillarité que le venin pénétrera dans la plaie de morsure lors de la contention et de la déglutition de la proie.

Chez les Colubridae, la glande de Duvernoy varie en taille, en volume et en structure histologique selon les espèces. La plus imposante, et probablement la plus efficace, est rencontrée chez *Dispholidus typus*. Il en est de même dans le genre *Thelotornis* qui possède également d'imposants crochets postérieurs munis d'un profond sillon. Le venin de ces deux espèces est, de plus, particulièrement toxique. La glande de Duvernoy est une glande tubulaire ramifiée avec des sécrétions séreuses élaborées au niveau des tubules et des sécrétions muqueuses constituées de mucopolysaccharides apparaissant au niveau des cellules épithéliales qui tapissent les canaux excréteurs. Elle est dépourvue de réservoir de stockage. Les activités enzymatiques des sécrétions de la glande de Duvernoy sont multiples. On y trouve des protéases, de la cholinestérase, des phosphatases, de la hyaluronidase, de la collagénase, des phospholipases et diverses enzymes agissant sur la coagulation sanguine. Chez certaines espèces de Colubridae opisthoglyphes, le venin apparaît comme particulièrement toxique, immobilisant rapidement la proie, ce qui en facilite la contention. Toutefois, chez la majorité des couleuvres, le venin agit très lentement et tue la proie en 24 ou 48 heures comme c'est le cas chez *Malpolon*, la couleuvre de Montpellier. Il est également possible que ce soit simplement la quantité de venin inoculée qui entraîne de telles différences.

Les Elapidae représentent une famille de serpents venimeux au sens strict. Le crâne est très similaire à celui des Colubridae, avec notamment un ptérygoïde de même taille. Chez la plupart des protéroglyphes, le maxillaire est court et porte un ou plusieurs crochets venimeux munis d'un sillon pratiquement clos ou d'un canal fermé, suivis de 1 à 15 dents pleines en arrière d'un diastème de taille variable. Chez les *Dendroaspis* comme chez certains Elapidae australiens, le maxillaire est resté relativement long et a acquis une certaine mobilité qui lui permet un mouvement de bascule autour du ptérygoïde.

La structure de la glande à venin des Elapidae présente des caractères que l'on considère comme primitifs. La glande venimeuse s'est différenciée à partir de la glande labiale supérieure. Entourée d'une gaine fibreuse, elle a migré en arrière de l'œil, en région temporale, où elle apparaît piriforme, nettement saillante de chaque côté de la tête. C'est une glande lobulée composée de cellules séreuses disposées en acini. La lumière centrale est relativement petite et les sécrétions sont stockées dans des gra-

nules cytoplasmiques, avant de gagner la lumière de la glande dont le volume va s'accroître. En cela, la structure histologique des cellules sécrétrices est très voisine de celle de la glande de Duvernoy. De plus, des glandes accessoires muqueuses sont disposées le long du conduit efférent et se déversent dans le canal excréteur. Ce dernier s'ouvre à la base du crochet. L'expulsion du venin se fait par la contraction d'un muscle propre constitué à partir des muscles mandibulaire et temporal. La différence principale avec les Colubridae réside dans la composition du venin. Cela confirme bien que l'épithélium glandulaire détient l'information génétique nécessaire à la production des sécrétions de la glande. Le venin d'Elapidae est riche en toxines agissant sur des récepteurs cellulaires spécifiques et contient un nombre relativement restreint d'enzymes. En outre, quelques-unes d'entre elles, comme certaines phospholipases, présentent une activité de type toxinique, en même temps que leur propre activité enzymatique.

Chez les Viperidae, l'appareil venimeux est très différent, tant dans sa structure que dans son fonctionnement, ce qui traduit probablement une origine phylogénétique distincte. Cela confirmerait l'hypothèse selon laquelle les Viperidae et Elapidae proviendraient de lignées évolutives séparées. Différents arguments conduisent à associer l'appareil venimeux et le venin des Colubridae et ceux des Viperidae qui pourraient provenir d'un ancêtre commun. La laxité particulièrement importante des os du crâne chez les Viperidae leur permet de frapper et d'avaloir des proies de très forte taille. Le maxillaire est court ; il pivote autour de l'ectoptérygoïde animé par le ptérygoïde, deux os de la mâchoire des serpents, ce qui permet au crochet venimeux de se dresser vers l'avant. Ce dernier est particulièrement long et pourvu d'un canalicule parfaitement clos sur toute sa longueur et qui débouche à l'apex de la dent. Une gaine muqueuse entoure le crochet et permet l'affrontement du canal provenant de la glande venimeuse avec le canalicule à la base du crochet. La forte musculature entourant la glande à venin assure une injection sous pression. La longueur du crochet favorise, de plus, sa pénétration en profondeur.

La glande à venin se situe en région temporale. Elle est bien visible de chaque côté de la tête. C'est une glande séreuse divisée en lobes. Il a été montré chez *Echis pyramidum* que chacune des cellules présentes dans la portion centrale de la glande est apte à synthétiser l'ensemble des constituants du venin. Ces derniers sont fabriqués successivement par la cellule sécrétrice et/ou à des vitesses différentes, ce qui peut expliquer une variation de toxicité du venin au cours du cycle sécrétoire. La lumière de chaque lobe permet le stockage d'une grande quantité de venin. Le canal excréteur présente des

renflements sécrétant du mucus. Il s'ouvre directement à la base du crochet venimeux. La glande venimeuse est entourée de muscles propres dérivés des muscles temporaux. L'action toxique particulièrement rapide du venin vient compléter ce dispositif élaboré en empêchant la proie de s'éloigner. La composition du venin est complexe et principalement constituée d'enzymes nombreuses et variées.

L'appareil venimeux des Atractaspididae ressemble à celui des Viperidae. Toutefois, il s'en distingue probablement en raison des mœurs terricoles de ces serpents. Les *Atractaspis* frappent leurs proies latéralement vers le bas et en arrière avec un seul crochet qui passe à travers la commissure des lèvres discrètement entrouvertes. Par ailleurs, le ptérygoïde est court et séparé du palatin, ce qui permet d'augmenter le mouvement de rotation du maxillaire lors de l'érection du crochet.

La glande à venin des Atractaspididae est différente de celle des Elapidae et des Viperidae. Les tubules sécréteurs sont disposés autour d'une lumière étroite et allongée, et les cellules muqueuses sont à la sortie de la glande. Il n'y a pas de glande accessoire et plusieurs espèces possèdent des glandes extrêmement longues, pouvant atteindre le tiers du corps du serpent le long du cou et du thorax. Le venin contient des enzymes et un type particulier de toxines : les sarafotoxines.

COMPOSITION DU VENIN

Le venin de serpent est un mélange complexe de protéines dont l'analyse fine n'a pu être réalisée que progressivement en fonction des progrès technologiques.

Il est obtenu par pression manuelle ou stimulation électrique des glandes salivaires de serpents. Récemment, la culture de cellules glandulaires a permis de fabriquer artificiellement du venin avec de faibles rendements. En revanche, certaines fractions protéiques peuvent être synthétisées sous forme recombinante par biologie moléculaire à des coûts acceptables. On utilise pour cela des microorganismes auxquels on ajoute un gène extrait de la glande venimeuse et codant pour une protéine déterminée.

Le venin natif est desséché sous vide ou lyophilisé et peut être conservé en ampoule scellée à basse température plusieurs dizaines d'années, quoique certaines activités enzymatiques semblent s'altérer avec le temps quel que soit le procédé de conservation.

Synthèse du venin

La fabrication du venin passe par une première phase de synthèse extrêmement rapide puis progressivement parvient à un stade de plateau qui semble correspondre à la saturation de la glande. Chaque cellule sécrétrice produit l'ensemble des constituants du venin. Toutefois, chacun d'eux est fabriqué à des moments différents du cycle sécrétoire. Le maximum de la synthèse du venin est atteint en une semaine environ, et le plateau en deux à trois semaines. Après une période de forte régénération des constituants du venin, la réabsorption d'eau permet de stabiliser la concentration protéique. Lorsque la lumière centrale de la glande, qui joue le rôle de réservoir, est remplie, la synthèse du venin s'arrête.

Il n'est habituellement pas possible de préciser la quantité de venin injectée dans une proie, *a fortiori* chez l'homme. D'une part, cela varie en fonction de l'espèce ophidienne en cause (tabl. II) et, d'autre part, les circonstances de la morsure semblent influencer fortement sur la quantité de venin inoculée. La proportion de venin injecté lors d'une morsure peut varier de 10 à 50 % de la capacité glandulaire. Le volume de venin injecté est nettement corrélé avec la taille du serpent. Il dépend également de la taille de la proie, de son espèce, de l'appétit du serpent. Il a été montré que pour certaines espèces de crotale, la quantité de venin injectée lors d'une morsure défensive était deux à trois fois supérieure à celle inoculée lors de la morsure d'une proie. Lors de morsures successives, la quantité de venin délivrée par le serpent diminue graduellement. Tout se passe comme si le serpent délivrait la dose nécessaire pour obtenir le résultat escompté : immobiliser la proie ou éliminer un agresseur lorsqu'il ne peut éviter la confrontation (tabl. II).

La projection de venin par un *Naja nigricollis* correspond à environ 10 % du volume de la glande à venin, ce qui permet un très grand nombre de projections consécutives (jusqu'à 40 en moins de 5 minutes). Dans les premières gouttelettes, on observe une protéine de 9 kDa, jamais récoltée par la suite, présente dans le venin prélevé naturellement (sans utilisation d'appareil ni de pression sur les glandes) et retrouvé seulement si l'animal a été excité avant la projection du venin. La caractérisation des protéines présentes dans les gouttelettes de venin en fonction du temps montre que la concentration en protéines baisse significativement. En revanche, la concentration en cytotoxines, si elle baisse également, reste plus stable. Tout se passe comme s'il y avait une dilution du venin avec maintien d'une concentration en cytotoxine approximativement constante.

Tableau II
Capacité glandulaire et toxicité du venin des principales espèces venimeuses

Espèce	Capacité glandulaire moyenne (mg de venin sec)	DL ₅₀ intraveineuse (µg/souris)
<i>Agkistrodon contortrix</i>	40 à 75	218
<i>Agkistrodon piscivorus</i>	80 à 170	83
<i>Atractaspis enggadensis</i>	25 à 75	5
<i>Atractaspis dahomeyensis</i>	25 à 75	45
<i>Bitis arietans</i>	100 à 150	7
<i>Bitis gabonica</i>	200 à 1 000	14
<i>Bothrops atrox</i>	80 à 200	91
<i>Bothrops lanceolatus</i>	100 à 200	300
<i>Bungarus caeruleus</i>	10 à 20	2
<i>Causus maculatus</i>	50 à 100	185
<i>Cerastes cerastes</i>	20 à 30	10
<i>Crotalus adamanteus</i>	200 à 850	34
<i>Crotalus atrox</i>	150 à 600	44
<i>Crotalus durissus terrificus</i>	150 à 500	84
<i>Crotalus scutulatus</i>	50 à 150	5
<i>Daboia russelii</i>	130 à 250	16
<i>Deinagkistrodon rhodostoma</i>	40 à 75	95
<i>Dendroaspis polylepis</i>	100 à 200	5
<i>Dendroaspis viridis</i>	50 à 100	12
<i>Dispholidus typus</i>	5 à 10	2
<i>Echis carinatus</i>	10 à 50	25
<i>Echis leucogaster</i>	20 à 75	35
<i>Echis ocellatus</i>	10 à 50	33
<i>Lachesis muta</i>	200 à 1 200	120
<i>Micrurus fulvius</i>	2 à 10	6
<i>Naja haje</i>	150 à 600	15
<i>Naja kaouthia</i>	140 à 400	8
<i>Naja melanoleuca</i>	150 à 800	12
<i>Naja nigricollis</i>	150 à 750	25
<i>Notechis scutatus</i>	30 à 70	1
<i>Rhabdophis subminiatus</i>	5 à 10	25
<i>Sistrurus miliaris</i>	10 à 35	57
<i>Thelotornis capensis</i>	1 à 5	15
<i>Vipera aspis</i>	5 à 15	20

Composition chimique du venin

Il est classique de séparer les protéines isolées des venins de serpent en deux groupes : les enzymes, dont la toxicité aiguë est généralement faible, et les toxines, dont le rôle pharmacologique est mieux connu et qui, chez les Elapidae et les Atractaspididae du moins, correspondent à l'essentiel de la toxicité des venins de serpent.

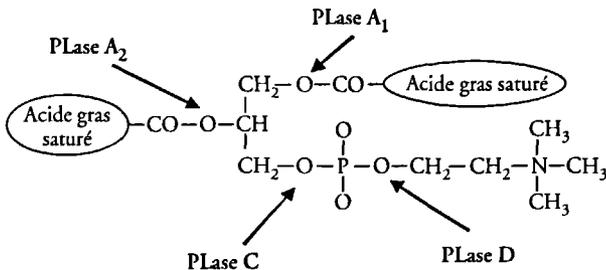
Enzymes

Les enzymes sont des protéines dont le poids moléculaire est généralement élevé. Leurs propriétés catalytiques qui les distinguent des toxines ont deux conséquences majeures. D'une part, le produit de dégradation dont dépend le plus souvent la toxicité n'a, en principe, aucune propriété immunogène au niveau de l'organisme receveur. Il ne permet donc pas la synthèse d'anticorps spécifiques. D'autre part, les effets toxicologiques dépendent plus du temps au cours duquel s'effectue la réaction enzymatique que de la quantité initiale d'enzymes. En effet, celles-ci favorisent une transformation biologique sans être elles-mêmes modifiées, ce qui leur permet de participer à une nouvelle réaction tant qu'elles sont présentes dans l'organisme. Cette amplification est caractéristique de l'action enzymatique, dont les effets toxiques sont donc essentiellement chrono-dépendants. Les enzymes des venins de serpent sont de spécificité variable. Les plus toxiques agissent sur la coagulation sanguine ou l'activation du complément, provoquent une cytolysse ou accélèrent un métabolisme particulier (phospholipides, glucides). Les venins de Viperidae sont particulièrement riches en enzymes.

Phospholipases

La plupart des venins de serpent contiennent des phospholipases qui hydrolysent les phospholipides libres ou membranaires en acides gras et lysophospholipides (fig. 10).

Figure 10
Site d'action des phospholipases



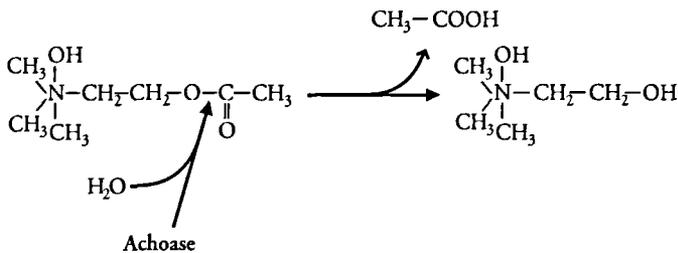
Selon le site de l'hydrolyse, on distingue plusieurs types de phospholipases. Dans les venins de serpent, les phospholipases A₂ sont très largement majoritaires. Les lyso-phospholipides sont tensioactifs et responsables de destruction cellulaire, notamment d'une hémolyse. Les phospholipases A₂ interviennent sur plusieurs systèmes physiologiques en fonction du type de phospholipides hydrolysés, hémostasie, transmission neuro-musculaire et réaction inflammatoire notamment.

Le poids moléculaire du monomère de base est voisin de 8 kDa, mais une polymérisation de la molécule peut élever le poids moléculaire à 36 kDa.

Acétylcholinestérase

Les Elapidae possèdent une acétylcholinestérase capable d'hydrolyser l'acétylcholine, qui est le principal médiateur chimique de l'influx nerveux chez les vertébrés (fig. 11).

Figure 11
Site d'action de l'acétylcholinestérase



Cette enzyme d'un poids moléculaire de 126 kDa est constituée de deux monomères de 63 kDa et comporte un pont disulfure ; elle est active en milieu basique à pH compris entre 8 et 8,5. Elle joue un rôle essentiel au niveau de la synapse en favorisant le passage de l'influx nerveux jusqu'à la membrane postsynaptique. Elle contribue à l'action neurotoxique complexe des venins d'Elapidae.

Phosphoestérases

De nombreux venins contiennent diverses phosphoestérases. Les endonucléases hydrolysent les acides nucléiques (ADN et ARN) au niveau des liaisons entre les paires de bases. Les exonucléases attaquent la base située à l'extrémité de la chaîne nucléique. Elles agissent à pH alcalin voisin de 9 ou 10.

Les phosphodiésterases coupent la liaison séparant l'oxygène placé en position 3' du ribose ou du désoxyribose pour séparer ces derniers du phosphore. La 5'nucléotidase

effectue une section similaire mais au niveau de la liaison 5' entre le ribose ou le désoxyribose et le phosphore (fig. 12).

Enfin, les phosphomonoestérases sont moins spécifiques et hydrolysent tous les mononucléotides, notamment ceux chargés du transport énergétique au niveau cellulaire.

L-amino-acide-oxydase

Cette enzyme provoque la désamination puis l'oxydation des acides aminés qui sont transformés en acide α -cétonique (fig. 13).

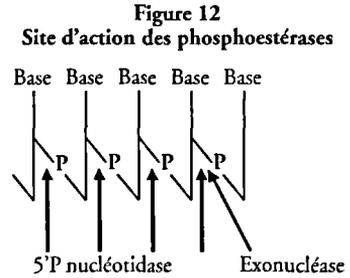
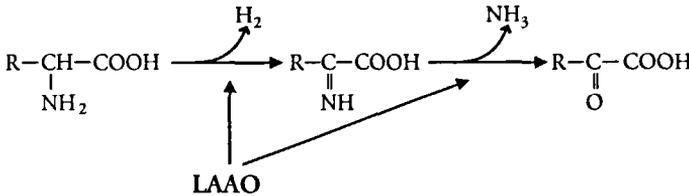


Figure 13
Site d'action de la *L-amino-acide-oxydase*



Son poids moléculaire est compris entre 85 et 153 kDa. La traduction clinique et toxicologique est négligeable ; elle représente moins de 1 % de la toxicité totale du venin, ce qui s'explique par la faible concentration de cette enzyme. Le groupement prosthétique flavine-adénine-dinucléotide de cette enzyme donne sa couleur jaune au venin.

Hyaluronidase

Cette enzyme est très fréquente dans la plupart des venins. Elle hydrolyse l'acide hyaluronique ou le sulfate de chondroïtine, qui sont des mucopolysaccharides responsables de la cohésion du tissu conjonctif. Il est donc vraisemblable que cette enzyme favorise la diffusion du venin après son injection lors de la morsure.

Protéases

Il existe de nombreuses enzymes intervenant sur la structure des protéines. Les venins de Viperidae en sont particulièrement riches. Elles interviennent aussi bien sur les destructions tissulaires observées au cours des nécroses que lors de certains phénomènes pharmaco-toxiques comme les troubles de l'hémostase, comme nous le

verrons plus loin. S'il est vrai que de nombreuses protéases ne sont pas spécifiques et interviennent sur un grand nombre de résidus différents, certaines de ces enzymes reconnaissent des sites moléculaires particuliers, ce qui en fait des outils particulièrement efficaces pour le diagnostic ou le traitement de certaines affections.

On classe les protéases agissant sur la coagulation sanguine en deux groupes structuraux : les sérine-protéases et les métallo-protéases.

■ Les sérine-protéases sont des glycoprotéines mono ou bicaténaires de 20 à 100 kDa qui se lient à leur substrat grâce à une sérine. Il en existe une grande diversité selon les origines zoologiques et les fonctions biologiques. La plupart des enzymes thrombiniques (*thrombin-like* des Anglo-Saxons) appartiennent à ce groupe ; leur structure est généralement voisine de celle de la chaîne B de la thrombine naturelle. Certaines enzymes fibrinolytiques et les enzymes fibrinogénolytiques qui dégradent la chaîne B β du fibrinogène font également partie de ce groupe. Enfin, on y trouve certaines enzymes activatrices de la prothrombine ou de la protéine C.

■ Les métallo-protéases sont des protéines mono ou bicaténaires de 20 à 100 kDa. La présence d'un ion métallique, généralement le zinc, est indispensable à leur fonctionnement. Par ailleurs, le calcium assure leur stabilité structurelle. Ces enzymes sont très sensibles aux variations de pH et sont inactivées en milieu acide (pH < 3). On distingue quatre groupes de métallo-protéases. Les premières sont composées de protéines inactives sur la coagulation sanguine et considérées comme des « propeptides » précurseurs des autres métallo-protéases. Les secondes, ou métallo-protéases pures, ont un poids moléculaire faible et possèdent des propriétés hémorragiques. Le 3^e groupe est constitué de métallo-protéases du 2^e groupe associées à une chaîne peptidique de composition et de structure identique aux désintégrines. Enfin, le dernier groupe rassemble les métallo-protéases complexes qui ajoutent à celles du 3^e groupe un domaine riche en cystéine qui accentue la stabilité de la molécule.

L'activité hémorragique et la spécificité des métallo-protéases sont proportionnelles à leur poids moléculaire. Plusieurs enzymes fibrinolytiques et les enzymes fibrinogénolytiques dégradant la chaîne A α du fibrinogène sont des métallo-protéases dont le poids moléculaire varie entre 20 et 70 kDa. Les métallo-protéases dont le poids moléculaire est compris entre 50 et 70 kDa sont des activateurs du facteur X ou de la prothrombine. Leur activité catalytique principale s'exerce sur les endothéliums vasculaires, d'où le nom d'hémorragine donné à certaines d'entre elles.

Enzymes lytiques diverses

On trouve également de l'amylase en faible quantité, des transaminases, des déshydrogénases dont l'activité pharmacologique et toxique est négligeable en pathologie humaine.

Toxines

Les toxines sont des protéines de poids moléculaire variable, mais généralement inférieur à 30 kDa, donc plus petites que les enzymes. Elles ont la propriété de se fixer sur un récepteur spécifique, le plus souvent membranaire. Le tropisme des toxines peut être neurologique, cardio-vasculaire, musculaire ou indifférencié selon la distribution anatomique des récepteurs reconnus. L'effet toxicologique est proportionnel au rapport entre la quantité de toxine introduite et celle du récepteur correspondant : il est considéré comme dose-dépendant. D'autres facteurs vont intervenir, notamment la vitesse de diffusion de la toxine, elle-même fortement dépendante de sa taille, et l'affinité de la toxine pour son récepteur. Il est à noter que la quantité et la spécificité du récepteur peuvent différer d'une espèce animale à l'autre et, par conséquent, que l'effet est variable selon le modèle expérimental. La résultante de ces facteurs conduit à ce que l'on peut appeler un « effet cible » qui établit, pour une toxine placée dans un modèle donné, une relation linéaire entre la quantité de toxine, le nombre de récepteurs disponibles et les effets pharmacologiques, dont la toxicité.

Les venins d'*Elapidae* sont particulièrement riches en toxines.

On peut classer les toxines en huit familles principales en fonction de leur structure et/ou de leur mode d'action. Les neurotoxines constituent un ensemble de protéines particulièrement étudiées (tabl. III).

Neurotoxines postsynaptiques

■ Les toxines curarisantes agissent sur la membrane postsynaptique et bloquent la transmission de l'influx nerveux en se fixant directement sur le récepteur de l'acétylcholine. Elles sont composées d'une seule chaîne polypeptidique de 60 à 74 acides aminés de poids moléculaire moyen d'environ 7 à 8 kDa, repliée en trois boucles dont la rigidité est assurée par des ponts disulfures (fig. 14).

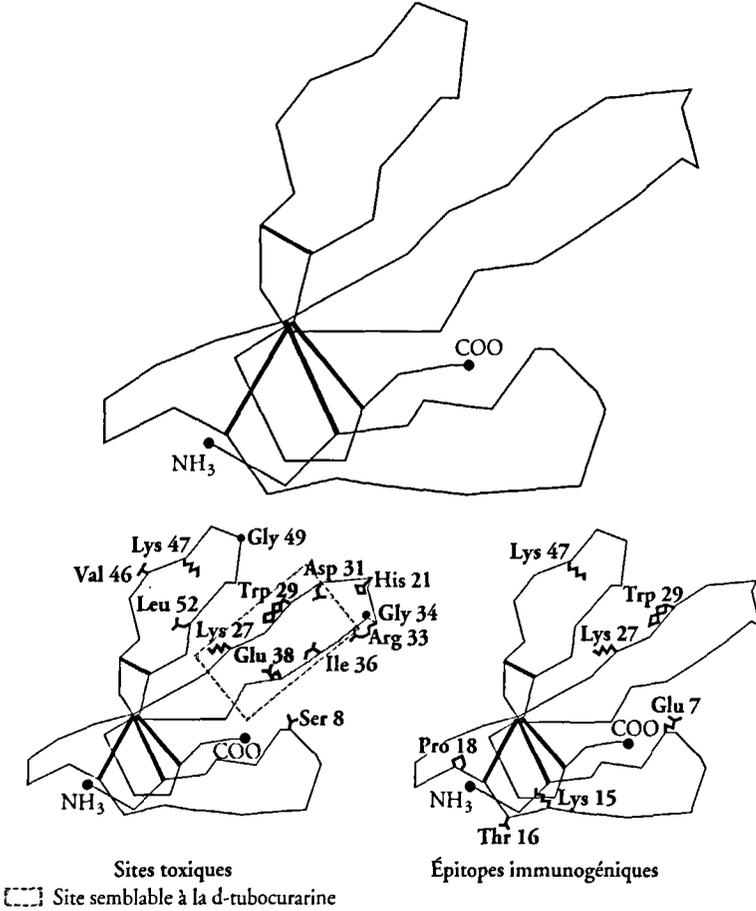
On en rencontre trois types : les neurotoxines- α courtes (groupe I : 60-62 acides aminés, 4 ponts disulfures), les neurotoxines- α longues (groupe II : 66-74 acides aminés, 5 ponts disulfures) et les neurotoxines- κ (66-70 acides aminés, 5 ponts disulfures). Les neurotoxines- α longues et les neurotoxines- κ présentent une grande homologie de structure mais se différencient, d'une part, par leur composition en acides aminés et, d'autre part, par leur présentation monomérique pour les premières et dimérique

Tableau III
Classification des neurotoxines de venins de serpent

Espèces	Ntx α -courte	Ntx α -longue	Ntx β	Dendrotoxine	Fasciculine	Cardiotoxine
<i>Acanthophis antarcticus</i>	toxine C	toxine b				
<i>Bungarus candidus</i>						
<i>B. caeruleus</i>			céruleotoxine	homologue		
<i>B. fasciatus</i>			β -bungarotoxine	homologue		
<i>B. multicinctus</i>		α -bungarotoxine				
<i>Dendroaspis angusticeps</i>				DTx, C ₁₃ S ₁ C ₃	FAS 1, 2, F 7, C ₁₀ S ₂ C ₂	
<i>D. jamesoni</i>	V ⁿ I	V ⁿ III-1			S ₆ C ₄	
<i>D. polylepis</i>	toxine-?	V ⁿ I'N, V ⁿ I, V ⁿ 2		toxine I, K, B	toxine C, FS 2	
<i>D. viridis</i>	tox. 4.11.3	tox 4.9.3, 1, V		DV14	toxine 4.9.6.	
<i>Enhydrina schistosa</i>	toxine 4, 5		myotoxine			
<i>Hemachatus haemachatus</i>	II et IV		non nommée	homologue		
<i>Hydrophis ornatus</i>	toxine 73 A					
<i>H. cyanocinctus</i>	hydrophitoxine					
<i>Laticauda colubrina</i>		toxine a, b				
<i>L. laticauda</i>	laticotoxine					
<i>L. semifasciata</i>	érabutoxine	LS III	toxine I			
<i>Naja baja</i>	CM-10A, 14, toxine- α	CM-5, III			CM-10, 12	CN-7, 8, 9, 10B, V ¹¹ 1, 2, 2A, CM
<i>N. kaouthia</i>		3 α -cobratoxines	CM II, III			CM-6, 7, 7A
<i>N. melanoleuca</i>	toxine-d	toxine b, 3.9.4	DE I, II, III			V ¹¹ 1, 1A
<i>N. mossambica</i>	tox. I et III		CM I, II, III			V ¹¹ 1, 2, 3, 4

Espèces	Ntx α -courte	Ntx α -longue	Ntx β	Dendrotoxine	Fasciculine	Cardiotoxine
<i>N. naja</i>	cobrotoxine	toxine 3, 4, A, B, C, D, E	non nommée			CM-XI, cobramine A, B
<i>N. nigricollis</i>	toxine- α		non nommée			cardiotoxine
<i>N. nivea</i>	toxine δ , β	non nommée		homologue		V ^{II} I
<i>N. oxiana</i>	toxine II	toxine- α				non nommée
<i>Notechis scutatus</i>		III-4	notexine			
<i>Ophiophagus hannah</i>		toxine a, b				
<i>Oxyuranus scutellatus</i>			taipoxine, OS 2			
<i>Pseudechis porphyriacus</i>			pseudexine			
<i>Pelamis platurus</i>	pelamitoxine					
<i>Pseudonaja textilis</i>			textilotoxine			
<i>Bitis caudalis</i>			caudoxine			
<i>Crotalus terrificus</i>			crotoxine			
<i>Daboia russelii siamensis</i>			daboiatoxine			
<i>D. russelii formosensis</i>			RV-4, RV-7			
<i>Gloydius blomhoffi</i>			agkistrodotoxine			
<i>Protobothrops mucrosquamatus</i>			trimucrotoxine			
<i>Vipera ammodytes</i>			ammodytoxine			
<i>V. aspis</i>			non nommée			
<i>V. palestinae</i>			non nommée			

Figure 14
Structure moléculaire d'une neurotoxine- α



pour les secondes. Cela leur confère des propriétés pharmacologiques un peu différentes, notamment en ce qui concerne la reconnaissance du récepteur cholinergique.

■ Les toxines muscariniques sont représentées par une dizaine de polypeptides de petite taille isolés du venin de *Dendroaspis* (mamba). Elles présentent une structure voisine de celle des neurotoxines curarisantes. D'un poids moléculaire moyen de

7,5 kDa (environ 65 acides aminés, 4 ponts disulfures), leur nom provient de leur forte affinité pour cette partie du récepteur cholinergique.

■ Enfin, quelques toxines « inclassables » ont été isolées, de venins de Viperidae notamment. La vipoxine, isolée du venin de *Daboia russelii*, possède un poids moléculaire d'environ 13 kDa. La structure moléculaire n'est pas connue. Elle n'a aucune action sur les récepteurs nicotiniques ou muscariniques, mais sur les récepteurs adrénergiques, ce qui est exceptionnel chez les serpents.

Cytotoxines

Une cinquantaine de polypeptides composent ce groupe relativement homogène en raison de la grande homologie de structure. Les cytotoxines, encore appelées cardiotoxines, possèdent une structure et une taille similaires aux neurotoxines- α courtes (60-65 acides aminés, 4 ponts disulfures, même conformation en trois boucles). En revanche, il n'y a pas de réaction immunologique croisée avec les neurotoxines. Elles dépolarisent rapidement et de façon irréversible la membrane cellulaire, conduisant à sa lyse.

Neurotoxines présynaptiques

Les toxines présynaptiques bloquantes, ou neurotoxines- β , sont composées d'une, deux ou quatre sous-unités, selon leur origine spécifique. Toutes ont en commun une fonction phospholipasique A_2 indispensable à leur activité toxique. La sous-unité élémentaire est constituée d'une chaîne polypeptidique de 120 acides aminés environ comportant 6 à 8 ponts disulfures et dont le poids moléculaire est compris entre 13 et 14 kDa. Les neurotoxines- β sont classées en trois groupes.

■ Les neurotoxines- β monocaténaïres sont constituées par la seule sous-unité phospholipasique. Certaines présentent une séquence en acides aminés voisine de celle des phospholipases A_2 rencontrées dans le pancréas de mammifère. Elles sont représentées par la notexine isolée de *Notechis scutatus* (Elapidae australien) ainsi que de toxines extraites de plusieurs venins d'Elapidae australiens (*Oxyuranus scutellatus* et *Pseudechis porphyriacus* notamment). Les autres sont constituées d'une chaîne polypeptidique de même taille, mais dont la séquence en acides aminés diffère de celle de la phospholipase pancréatique. Ces toxines sont extraites essentiellement de venins de Viperidae : *Gloydius blomhoffii*, *Bitis caudalis*, *Vipera ammodytes* et *Daboia russelii siamensis*.

■ La β -bungarotoxine, provenant du venin de *Bungarus multicinctus*, est formée de deux polypeptides différents reliés par un pont disulfure. L'une des sous-unités porte la fonction phospholipasique ; sa séquence en acides aminés est similaire à celle de

la phospholipase pancréatique et son poids moléculaire est de 13 kDa. La seconde sous-unité, dont le poids moléculaire est de 7 kDa, est homologue de la dendrotoxine présente dans le venin de mamba.

■ Les autres neurotoxines- β connues résultent également d'une association de sous-unités composées de polypeptides. Ces polypeptides sont identiques ou distincts, mais leur liaison n'est pas covalente et aucune des sous-unités n'est homologue aux dendrotoxines. L'un des polypeptides correspond au polypeptide élémentaire et porte la fonction phospholipasique. Une dizaine de toxines sont décrites appartenant aussi bien aux Elapidae qu'aux Viperidae (cf. tabl. III). La céruléotoxine extraite de *Bungarus fasciatus* est composée de deux polypeptides identiques. La crotoxine, isolée du venin de *Crotalus durissus terrificus*, est composée de deux sous-unités de structure moléculaire différente, une seule possédant la fonction phospholipase. La seconde sous-unité, de taille plus réduite et dépourvue d'activité toxique, associe trois peptides qui se séparent de la sous-unité principale lorsque celle-ci se lie à son récepteur membranaire. De nombreux autres crotales américains possèdent des toxines- β dont la structure est analogue et il en est peut-être de même du venin de certaines vipères de l'Ancien Monde. Enfin, certaines toxines- β , telles que la taipoxine et la textilotoxine isolées respectivement des venins d'*Oxyuranus scutellatus* et de *Pseudonaja textilis*, présentent une structure plus complexe. La taipoxine possède trois sous-unités homologues et la textilotoxine quatre sous-unités.

Dendrotoxines

Encore appelées toxines présynaptiques facilitatrices, les dendrotoxines ont été découvertes dans les venins de *Dendroaspis* (mamba, Elapidae africain). Ce sont des protéines de faible poids moléculaire (6 à 7 kDa) composées de 57 à 65 acides aminés et 3 ponts disulfures qui leur donnent une conformation pelotonnée. Ces toxines favorisent la libération d'acétylcholine en bloquant les canaux potassium voltage-dépendants.

Fasciculines

Ces toxines ont également été isolées à partir du venin des *Dendroaspis*. Ce sont des polypeptides d'environ 7 kDa de poids moléculaire, possédant 60 ou 61 acides aminés et 4 ponts disulfures. Leur structure est très proche de celle des toxines- α et des cytotoxines. Toutefois, aucun des acides aminés constitutifs du site actif des neurotoxines curarisantes n'est retrouvé en même place sur les fasciculines. Il n'y a d'ailleurs pas de réaction immunologique croisée avec les anticorps dirigés contre les toxines- α . Les fasciculines sont des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et s'opposent à la régulation physiologique de la transmission de l'influx nerveux.

Myotoxines

Les myotoxines sont des peptides de 42 à 45 acides aminés (poids moléculaire 5 kDa, 3 ponts disulfures) dépourvus d'activité enzymatique. Elles sont essentiellement rencontrées dans les venins des *Crotalus*. Elles se fixent sur les canaux ioniques des cellules musculaires et provoquent leur nécrose. La crotamine extraite de *Crotalus durissus terrificus* intervient sur le canal sodique, alors que la myotoxine de *Crotalus viridis* agit sur le canal calcique. La myotoxine de *Philodryas* possède un poids moléculaire de 20 kDa et contient 182 acides aminés et 3 ponts disulfures.

Sarafotoxines

Les sarafotoxines ont été isolées du venin d'*Atractaspis*, serpent fouisseur proche-oriental. Ce sont des peptides constitués d'une vingtaine d'acides aminés et 2 ponts disulfures dont le poids moléculaire est d'environ 2,5 kDa. Ce sont de puissants vasodilatateurs, structurellement et fonctionnellement très proches des endothélines, hormones vasoconstrictrices présentes dans les cellules endothéliales des mammifères.

Désintégrines

Les désintégrines trouvées dans les venins de Viperidae sont des peptides de 5 à 15 kDa possédant 49 à 84 acides aminés et 4 à 7 ponts disulfures. Elles présentent une conformation mono ou hétérodimérique et sont classées en trois groupes en fonction de leur taille. Les désintégrines courtes, comme l'échistatine et l'éristostatine, extraites respectivement des venins d'*Echis carinatus* et d'*Eristocophis macmahoni*, contiennent 49 acides aminés et 4 ponts disulfures. Les désintégrines moyennes ou intermédiaires, du type de la tigramine provenant du venin de *Trimeresurus gramineus*, de la kistrine du venin de *Calloselasma rhodostoma*, de la flavoviridine de *Protobothrops flavoviridis* et de la botroxostatine de *Bothrops atrox*, possèdent de 68 à 72 acides aminés et 6 ponts disulfures. Les désintégrines longues, par exemple la bitistatine isolée du venin de *Bitis arietans*, sont les plus volumineuses avec 84 acides aminés et 7 ponts disulfures. Ces toxines inhibent les intégrines, qui sont des protéines transmembranaires permettant le transfert des messages extracellulaires vers le cytoplasme.

Autres composés

Facteur de croissance des nerfs

Le facteur de croissance des nerfs (*nerve growth factor*, ou NGF), découvert par hasard dans le venin de cobra, est une protéine de 116 acides aminés pelotonnée grâce à 3 ponts disulfures. Il se présente fréquemment sous une forme dimérique. Présent essentiellement dans le venin des Elapidae, son poids moléculaire est compris entre 20 et 40 kDa.

Il est dépourvu d'activité enzymatique et sa toxicité est nulle. Le facteur de croissance des nerfs favorise la différenciation des neurones sensoriels des ganglions sympathiques.

Protéines actives sur les thrombocytes

De nombreuses molécules de poids moléculaire et de structure très variables interviennent sur les plaquettes sanguines, ou thrombocytes. Elles masquent les sites effecteurs de la membrane cytoplasmique ou stimulent la dégranulation du thrombocyte.

Les agrégoserpentines sont des glycoprotéines monocaténaïres ou bicaténaïres de 25 à 80 kDa, dont le chef de file est une protéine isolée du venin de *Trimeresurus gramineus*. La sous-unité de base est une chaîne polypeptidique glycosylée dépourvue d'activité enzymatique. Elles sont également présentes dans les venins de *Crotalus durissus terrificus* (convulxine), *Protobothrops mucrosquamatus*, *Tropidolaemus wagleri* (triwagléline), *Bothrops jararaca* (botrocétine et bothrojaracine), *Calloselasma rhodostoma* (agrétine) et *Trimeresurus albolabris* (alboagrétine).

Les thrombolectines ont un poids moléculaire compris entre 26 et 30 kDa. Elles sont composées de deux sous-unités identiques. Plusieurs thrombolectines ont été extraites des venins de *Bothrops atrox*, *Crotalus atrox*, *Deinagkistrodon acutus*, *Lachesis muta* et même d'un Elapidae, *Dendroaspis jamesoni*.

Inhibiteurs et activateurs enzymatiques

Plusieurs molécules présentent une activité spécifique sur certaines enzymes naturelles des vertébrés. Ces protéines sont généralement dépourvues d'effet toxique et clinique, mais elles n'en présentent pas moins un intérêt pharmacologique potentiel.

La bothrojaracine, extraite du venin de *Bothrops jararaca*, est une protéine bicaténaire de 27 kDa, voisine de la botrocétine, agrégeant plaquettaire isolé du même venin ; elle inhibe la thrombine naturelle, et le TSV-PA, isolé du venin de *Trimeresurus stejnegeri*, active le plasminogène.

Une glycoprotéine bicaténaire de 21 kDa isolée de *Deinagkistrodon acutus* est un inhibiteur du facteur X. Une protéine très voisine, mais dont le poids moléculaire est de 27 kDa, a été extraite du venin de *Protobothrops flavoviridis*.

Enfin, il faut mentionner les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I en angiotensine II qui provoquent des troubles cliniques sévères. L'un d'entre eux, présent dans le venin de *Bothrops moojeni*, a fait l'objet de nombreux travaux et a été le chef de file d'antihypertenseurs utilisés en thérapeutique. Il est probable que d'autres inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine existent dans certains venins de Viperidae, comme *Bitis arietans* notamment.

Facteur du venin de cobra

Le facteur du venin de cobra (= *Cobra Venom Factor*, ou CVF) est composé d'une ou plusieurs chaînes oligosaccharidiques et d'une chaîne polypeptidique reliées par des ponts disulfures. La zone fonctionnelle de la molécule se trouve sur la chaîne peptidique, mais il semble que la présence des chaînes saccharidiques soit indispensable au fonctionnement du CVF. Le poids moléculaire moyen des facteurs de venin de cobra connus est de 130 à 160 kDa.

Le CVF est un activateur du complément sérique. Il intervient principalement sur la fraction 3 du complément (C_3), et plus accessoirement sur la fraction 5 (C_5).

Dendropeptine

Ce peptide a été isolé du venin de *Dendroaspis angusticeps* au début des années quatre-vingt-dix. Il est composé de 38 acides aminés et d'un pont disulfure donnant à la molécule la conformation d'une boucle toujours constituée de 17 acides aminés. La dendropeptine, par sa structure et ses propriétés, fait partie de la famille des facteurs cardiaques natriurétiques (atriopeptine, ou atrial natriuretic peptide, et brain natriuretic peptide). Ces peptides jouent un rôle hormonal dans l'excrétion rénale et la régulation de la pression artérielle. En outre, la dendropeptine favorise la libération du second messager hormonal (adénosine monophosphate cyclique ou guanosine monophosphate cyclique) au niveau des cellules endothéliales.

Variabilité des venins

La variabilité des venins est attestée depuis l'Antiquité sur des considérations cliniques puis, plus récemment, sur des preuves expérimentales. Elle a ensuite été largement confirmée par des techniques biochimiques et immunologiques.

La méthodologie utilisée lors de l'étude de la variabilité des venins a une importance considérable. En effet, les techniques employées peuvent induire des différences marquées dans les résultats observés. L'étude clinique, qui permet de mettre en évidence de nombreuses différences dans la symptomatologie des envenimations dues à la même espèce de serpent chez des victimes distinctes, n'échappe pas à cette règle. Outre une variabilité du venin chez l'espèce considérée, les conditions de la morsure, d'une part, et les réactions physiologiques du sujet mordu, d'autre part, peuvent expliquer des troubles cliniques très différents. Les études expérimentales, au cours desquelles les paramètres sont contrôlés, sont également soumises à de nombreux artefacts. L'utilisation du venin provenant d'un individu unique correctement iden-

tifié apporte la garantie nécessaire à l'évaluation des variations aux différentes étapes de l'analyse. En revanche, un mélange de venins d'animaux différents, outre le risque d'une erreur d'identification ou de l'incorporation d'un « intrus », introduit une confusion entre variations individuelles, sub-spécifiques et spécifiques dans le cas de complexe d'espèces, phénomène assez fréquent en zoologie.

Variations spécifiques

La variabilité entre les différentes familles d'ophidiens est, comme nous l'avons vu, extrêmement importante. Les venins d'Elapidae sont riches en toxines ayant un fort tropisme neuro-musculaire ; les venins de Viperidae possèdent un arsenal d'enzymes complexes agissant sur de nombreux systèmes, notamment la coagulation. Un deuxième niveau de variabilité concerne le genre, entre lesquels il existe certes une grande communauté de structures chimiques, mais où l'on peut observer néanmoins d'importantes différences biochimiques et immunologiques. Aux niveaux spécifique ou sub-spécifique, la similitude entre les venins est encore plus forte. On peut qualifier cette variabilité de phylogénique.

Variations ontogéniques et environnementales

À l'intérieur d'une même population, voire au sein d'une fratrie, on retrouve encore des variations importantes du venin dont l'origine génétique a été confirmée depuis une vingtaine d'années.

Une fraction basique, absente chez les mâles, a été mise en évidence chez les femelles de *Crotalus adamanteus* et de *Calloselasma rhodostoma*.

Lorsque l'on analyse la composition du venin d'un individu au cours de son existence, on constate qu'il existe une grande stabilité biochimique. Certains auteurs ont toutefois décrit des variations significatives du venin prélevé chez un même individu à différentes périodes de son existence. Il a été montré, chez un même spécimen de *Crotalus atrox*, une variation de toxicité en fonction de l'âge. Le venin des jeunes *Bothrops jararaca* présente une toxicité plus élevée pour les batraciens que celui des adultes, ce qui s'accorde avec le fait que les jeunes *B. jararaca* sont batrachophages ou sauriphages, et pas les adultes. Ce phénomène n'est pas observé avec *B. alternatus*, qui est mammalophage à tous les âges. Certaines protéines apparaissent, disparaissent ou se modifient au cours de la vie, notamment chez un même individu, ce qui induit des différences entre le venin synthétisé à la naissance et celui synthétisé à l'âge adulte. Chez certaines espèces, le potentiel enzymatique semble se développer au cours de la

croissance puis se réduire lors de la sénescence. La fonction digestive est sans doute plus utile chez les adultes, qui avalent de plus grosses proies, que chez les juvéniles. En revanche, chez ces derniers, ce sont les fonctions d'immobilisation et de toxicité immédiate qui doivent être privilégiées pour capturer et immobiliser rapidement la proie. Il n'en reste pas moins que certaines observations, comme l'importante variation d'activités enzymatiques observée chez un spécimen de *Pseudonaja textilis* au cours de l'année, ne trouvent pas d'explication.

Le régime alimentaire ne modifie pas la composition du venin, pas plus que le rythme des saisons, ni même, comme on l'a suggéré, les facteurs physiologiques importants comme la reproduction ou l'hibernation. Les caractéristiques de la bothrojaracine, l'un des constituants du venin de *Bothrops jararaca*, sont constantes pour un individu donné. Les variations saisonnières observées n'étaient pas significatives et portaient sur la quantité du venin et la proportion de bothrojaracine, et non sur sa structure. Les variations saisonnières mentionnées par certains auteurs relèvent généralement d'artefacts méthodologiques : les venins étudiés étaient constitués d'un mélange de venins d'individus différents, appartenant même parfois à des populations distinctes, en fonction des saisons. Quant aux observations cliniques de plus forte sévérité des morsures à certaines saisons, elles peuvent être liées à l'âge moyen de la population qui, lorsqu'elle est plus vieille, sera composée d'individus plus grands susceptibles de délivrer des quantités de venin plus importantes. C'est en particulier ce qui est observé dans les pays tempérés après la fin de l'hiver, lorsque les serpents sortent de l'hibernation. Il s'agit d'adultes à la recherche de nourriture ou d'un partenaire en vue de leur accouplement. À l'automne, au contraire, les jeunes constituent une majorité d'individus à la recherche de leur futur territoire. La plus faible quantité moyenne de venin chez ces individus, plus qu'une improbable différence qualitative, est la raison possible d'une gravité moindre des envenimations en automne.

Toutefois, les conditions environnementales peuvent exercer une influence significative sur la composition du venin. Il a été récemment montré que la variation biochimique des venins de populations distinctes de *Calloselasma rhodostoma* était fortement corrélée au régime alimentaire des populations étudiées. Cela pourrait signifier que la disponibilité de certaines proies induit une pression sélective sur la composition du venin.

Les variations des venins semblent porter à la fois sur la concentration des différentes fractions et sur leur structure biochimique. Plusieurs mécanismes génétiques peu-

vent expliquer ces phénomènes. Le gène qui code la synthèse d'une protéine peut comporter plusieurs allèles qui conduisent à des modifications structurales suffisantes pour entraîner une variation fonctionnelle significative. Le métabolisme d'une protéine est régulé en fonction de différents facteurs endogènes ou exogènes qui s'exercent sur la synthèse d'une molécule ou son expression. Enfin, dans un souci d'efficacité, la nature a sans doute favorisé une certaine redondance des structures moléculaires capables de répondre à un ensemble de situations variables et inattendues. Il a ainsi été montré qu'un même serpent est capable d'excréter plusieurs variants moléculaires de la même protéine. Le mélange de plusieurs toxines dans le venin d'un individu permettrait le maintien d'une toxicité suffisante dans des circonstances variées, comme la multiplicité des proies dont la sensibilité à chacun des variants serait différente. L'origine génétique de la composition du venin semble confirmée par le fait que, comme cela a été montré à plusieurs reprises, les glandes droite et gauche d'un même serpent synthétisent des venins strictement identiques au plan chimique.

L'impact de ces variations biochimiques peut également altérer les sites immunologiques reconnus par les anticorps utilisés dans le traitement des envenimations. Par conséquent, un antivenin préparé à partir d'un venin pourra présenter une efficacité réduite à l'égard des venins d'individus de la même espèce mais d'origine différente. Le mélange aléatoire de venins de diverses populations de serpents est une précaution qui a paru insuffisante, puisque l'Organisation mondiale de la santé a été amenée à créer un centre international de venins de référence pour étudier ce problème et lui trouver une parade.

Toxicologie des venins

La toxicité d'un venin est la résultante de l'action pharmacologique de ses différents composants et de la réponse de l'organisme envenimé. Il s'agit d'un phénomène individuel complexe qui nécessite une approche particulière : conditions expérimentales parfaitement contrôlées, renouvellement des expériences, analyses mathématique et statistique des observations.

MESURE DE LA TOXICITÉ

La toxicité des venins de serpent est évaluée par des expérimentations *in vivo* visant à déterminer la dose entraînant le décès de la moitié des animaux testés (DL_{50}). L'animal le plus couramment utilisé est la souris blanche. La voie d'administration du venin (ou de la toxine) est variable : sous-cutanée, intramusculaire, intrapéritonéale, intraveineuse, intracérébro-ventriculaire. Cependant, la voie intraveineuse donne les résultats les plus homogènes ; elle est généralement retenue dans les mesures standardisées. Pour être reproductibles et comparables, les conditions opératoires sont codifiées de façon stricte. Les conditions environnementales ou expérimentales peuvent avoir un impact marqué sur les résultats (tabl. IV).

Le modèle généralement admis comme le plus représentatif de l'évolution des effets pharmacologiques est représenté par une courbe sigmoïde, symétrique et asymptotique pour les valeurs 0 (aucun effet, ou 0 % de létalité) et 1 (effet maximum, ou 100 % de létalité). Cette méthode est fondée sur la relation dose/effet qui est la plus fréquente et la plus commune. Les méthodes statistiques actuelles permettent de modéliser toute la courbe de toxicité, en englobant les trois points d'inflexion, afin de rendre compte de l'ensemble du phénomène. Elles conduisent en outre à préciser l'intervalle de confiance de la DL_{50} à l'aide d'un calcul simple (Annexe 1). Une technique graphique facilite encore l'obtention du résultat grâce à une transforma-

Tableau IV
Facteurs influençant les variations de DL₅₀

Facteurs	Variation
Animal	
espèce	forte
souche	sensible
âge	faible
poids	faible
sexe	faible
régime alimentaire	inconnue
saison	inconnue
Technique	
voie d'inoculation	forte
volume d'inoculation	non significative
solvants	non significative
température de l'inoculum	sensible
température ambiante	sensible
Venin	
espèce	forte
âge	sensible
sexe	non significative*
origine géographique	sensible
variations individuelles	sensible
dessiccation du venin	sensible
conservation du venin	non significative

* Les variations liées au sexe peuvent être masquées par les variations individuelles.

tion log/probit des données expérimentales qui transforme la sigmoïde en droite (fig. 15). Celle-ci permet par lecture directe de déduire la DL₅₀ et l'intervalle de confiance pour un risque donné.

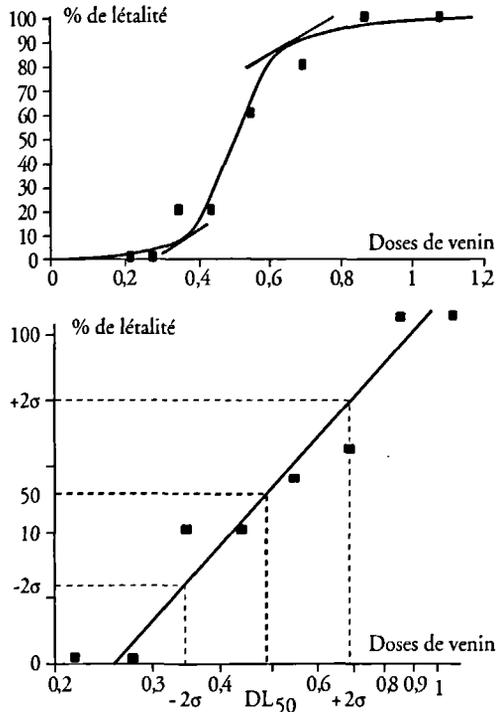
D'autres modèles se fondent sur l'hypothèse que le temps de survie est dose-dépendant. Ils permettent d'utiliser tous les animaux de l'essai dans le même calcul comme si chaque groupe était dépendant des autres et, ainsi, de réduire le nombre total d'animaux à inoculer. Certaines modalités pratiques permettent de réduire l'intervalle de confiance. Toutefois, elles présentent l'inconvénient de privilégier, au détriment des autres composés du venin, la substance soit la plus toxique, soit la plus rapide-

ment active. En effet, le principe de la méthode (observation directe du temps de survie) limite la durée de mesure du temps de survie à quelques minutes pour chaque animal inoculé successivement. Cet inconvénient est probablement mineur avec les toxines dose-dépendantes ; il est vraisemblablement plus important en ce qui concerne les enzymes chrono-dépendantes.

Les invertébrés sont de plus en plus souvent utilisés pour les tests de toxicité (cafards, larves de diptères). De nouveaux modèles biologiques comme les préparations tissulaires isolées (neurones, fibres musculaires ou cardiaques, ganglions, cultures de cellules) tendent à remplacer les animaux d'expérience.

L'Organisation mondiale de la santé préconise d'autres tests plus spécifiques pour mesurer, notamment, l'activité défibrinante, l'activité hémorragique et l'activité nécrosante. Le principe de ces tests est d'inoculer des doses croissantes de venins à des animaux et de quantifier la réaction après un temps défini. L'activité défibrinante se mesure par prélèvement sanguin et dosage du fibrinogène résiduel ou mesure du temps de coagulation sur tube sec avec appréciation de la qualité du caillot. Les activités hémorragique et nécrosante sont évaluées chez des animaux, en fonction du diamètre des lésions apparaissant sur la face interne de la peau au point d'injection du venin, après un délai de un ou trois jours suivant l'administration du venin. Les unités sont définies comme la quantité de venin nécessaire pour obtenir une réaction précise (10 % de la valeur initiale du fibrinogène pour la dose minimale défibrinante, lésion d'un diamètre de 10 mm pour les doses minimales hémorragique ou nécrosante).

Figure 15
Détermination graphique de la toxicité moyenne (DL₅₀)



Les facteurs de variation de la toxicité tiennent au venin lui-même, dont la composition peut différer, à l'organisme envenimé (espèce, poids, taille, sexe, état physiologique, conditions environnementales) et aux techniques expérimentales utilisées (voie d'administration, vitesse et volume d'inoculation, température de l'inoculum, propriétés du solvant). En pratique, on confirme que les variations les plus importantes sont liées au venin et au manque d'homogénéité des animaux utilisés. Les conditions expérimentales et la méthode employée sont contingentes, à l'exception de la voie d'inoculation (tabl. V) et, peut-être, de certaines conditions environnementales comme la température ambiante.

Tableau V
Variations de la toxicité des venins en fonction de la voie d'administration

	DL ₅₀ (µg/souris)				TL ₅₀ (minutes)	
	IV	IP	IM	SC	IV	SC
<i>Agkistrodon contortrix</i>	218	210		522		
<i>Agkistrodon piscivorus</i>	84	102		502		
<i>Crotalus adamanteus</i>	34	38		274		
<i>Crotalus atrox</i>	44	74		356		
<i>Crotalus durissus terrificus</i>	5,6	5		28		
<i>Crotalus scutulatus</i>	4,2	4,6		6,2		
<i>Crotalus viridis</i>	9,6	9	26			
<i>Dendroaspis jamesoni</i>	8,41	11,88	11,88	8,41	80	
<i>Echis ocellatus</i>	11,88	11,88	33,49	33,49	85	
<i>Naja melanoleuca</i>	7			10	40	65
<i>Naja nigricollis</i>	28			65	80	350
<i>Sistrurus miliarius</i>	58	138		502		
<i>Vipera berus</i>	11	16		129		
Cytotoxine	3,5			8	40	150
Neurotoxine α	0,15			0,2	25	40

IV = intraveineux ; IP = intrapéritonéale ; IM = intramusculaire ; SC = sous-cutanée

ACTION SUR LES CELLULES

Les venins d'Elapidae contiennent une grande quantité de toxines actives sur les membranes cellulaires. Les cytotoxines possèdent de nombreuses propriétés qui ont conduit

à leur donner des appellations diverses : cardiotoxine, facteur lytique direct, toxine membranaire, hémolysine, cytolysine et cytotoxine, nom qui finalement leur est resté.

La principale propriété des cytotoxines est de provoquer la lyse des membranes cellulaires. Des modes d'action différents, mettant en jeu des régions différentes de la molécule en fonction du type de membrane concerné, semblent à l'origine de ce phénomène univoque. Les effets observés ont été pendant longtemps en partie liés à des contaminations lors de la préparation : neurotoxines lorsque l'isolement des cytotoxines se faisait par précipitations fractionnées, phospholipases jusqu'à une époque récente alors que la purification utilisait le tamisage moléculaire et les colonnes échangeuses d'ions. La synergie entre cytotoxine et phospholipase est remarquable et leur contamination réciproque induit une forte augmentation du pouvoir cytolitique de l'un comme de l'autre. La relation entre les deux molécules reste confuse et l'on ignore si les cytotoxines présentent une fonction phospholipasique et si elles agissent par un mécanisme enzymatique ou par fixation sur un récepteur membranaire particulier.

L'hypothèse actuelle est qu'une liaison électrostatique entre les cytotoxines et certains phospholipides acides ou neutres permet la pénétration du complexe cytotoxine-phospholipide dans la couche hydrocarbonée de la membrane cellulaire. La présence du complexe dans la couche superficielle de la membrane cellulaire induit une fragilisation de la membrane par un mécanisme encore inconnu. L'association cytotoxine-phospholipide est bloquée en présence d'ions calcium et, dans une moindre mesure, d'ions magnésium. Toutefois, l'augmentation de volume de la cellule qui se gorge d'eau semble liée à une perturbation des échanges ioniques de part et d'autre de la membrane, ce qui permet de supposer que les cytotoxines agissent au niveau des canaux ioniques, sodium notamment. Il n'a pas encore été mis en évidence de relation entre les cytotoxines et les glycoprotéines de la surface des membranes cellulaires dont on pense que certaines pourraient jouer le rôle de récepteur membranaire des cytotoxines. Seules des expérimentations menées sur des fragments de membranes, donc difficiles à interpréter, permettent de retenir cette hypothèse.

Les cytotoxines dépolarisent la membrane cytoplasmique des cellules excitables. Elles activent la phospholipase C qui hydrolyse les triglycérides de la membrane, induisant, d'une part, une altération de la membrane et, d'autre part, une inhibition de la pompe calcium/magnésium qui provoque la libération de calcium dans le milieu extracellulaire. L'augmentation de concentration en calcium déclenche la

contraction musculaire. Muscles striés, lisses et cardiaque sont concernés par cette action dépolarisante ainsi que, dans une moindre mesure, les neurones. Le fait que seule la cellule excitable soit lysée conforte l'hypothèse de l'existence d'un récepteur spécifique des cytotoxines au niveau des membranes cytoplasmiques des cellules excitables. Mais ce récepteur n'a toujours pas été identifié.

Les désintégrines inactivent les intégrines, hétérodimères transmembranaires qui transmettent à la cellule les messages de croissance, migration et de différenciation venant de l'extérieur et qui favorisent fortement la médiation de la réponse inflammatoire et l'adhésion cellulaire. Les désintégrines, plus fréquentes dans les venins de Viperidae, présentent des spécificités variables. La plupart inhibent les intégrines $\beta 1$ et $\beta 3$ et auront donc de multiples impacts tant au niveau de la diversité des systèmes concernés (réponse inflammatoire, défense immunitaire, coagulation sanguine, régulation hormonale) que des effets induits sur ces dernières (interruption de la transmission des signaux extérieurs, inhibition de la cytoadhérence, blocage de l'agrégation plaquettaire). La spécificité des désintégrines est directement liée à la variabilité des récepteurs membranaires qui les reconnaissent. Les désintégrines d'*Echis* et d'*Eristocophis* inhibent plus particulièrement l'adhésion cellulaire des immunoglobulines G et de la fibronectine respectivement.

ACTION SUR LE SYSTÈME NERVEUX

De nombreux serpents possèdent un venin capable d'immobiliser rapidement une proie. Cela est probablement rendu en partie nécessaire par l'absence de membre autorisant la contention des proies pendant leur agonie. Les substances qui assurent cette fonction bloquent la conduction nerveuse, empêchant la transmission de l'influx qui permet la motricité. L'influx nerveux se propage le long des nerfs grâce à une dépolarisation brève de la membrane cellulaire. Cette dépolarisation est transmise d'un nerf à l'autre ou du nerf au muscle à travers la synapse qui assure la liaison entre ces différents éléments grâce à un neuromédiateur. Les venins neurotoxiques agissent soit avant la synapse, au niveau de l'axone, soit après celui-ci, directement sur la membrane postsynaptique de la jonction neuro-musculaire, soit spécifiquement sur le neuromédiateur.

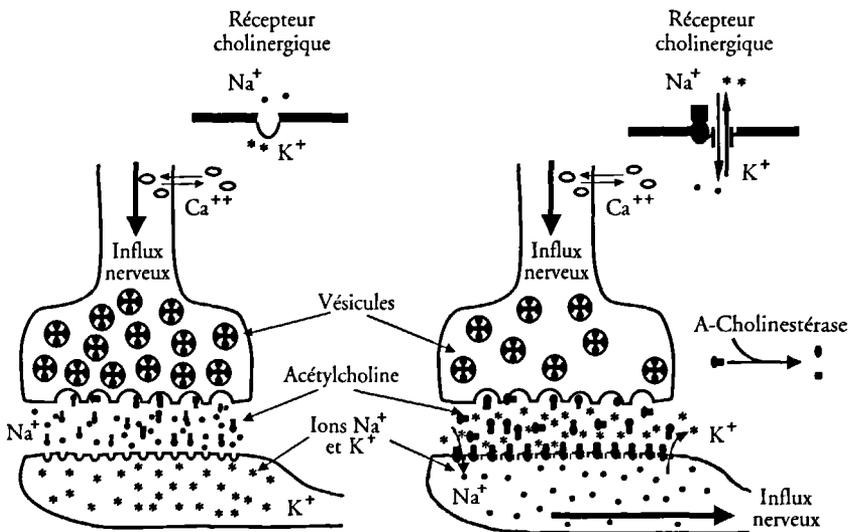
Transmission de l'influx nerveux

La contraction musculaire est la conséquence de l'arrivée d'une onde électrique au niveau de la fibre musculaire striée. La dépolarisation de la membrane, qui assure la transmission de l'influx nerveux le long de l'axone, déclenche la libération d'un neuromédiateur au niveau de la synapse qui permet le transfert de l'influx à travers la synapse pour atteindre le muscle et provoquer la contraction musculaire.

Propagation de l'influx nerveux le long de l'axone

Au repos, il existe une différence de potentiel de part et d'autre de la membrane. Un stimulus provoque la libération du potassium hors du milieu cellulaire et, inversement, la pénétration du sodium à l'intérieur de la cellule. Ce phénomène se traduit par une inversion locale de la différence de potentiel appelée dépolarisation. Le passage des ions sodium et potassium à travers la membrane cellulaire s'effectue grâce à l'ouverture de canaux spécifiques (fig. 16).

Figure 16
Synapses neuromusculaires et influx nerveux



Ces derniers sont des groupements protéiques dont la structure se modifie lors de l'approche d'une variation du potentiel de membrane d'une valeur déterminée, d'où leur nom de canaux ioniques voltage-dépendants. Le transfert des ions est un mécanisme « actif » et nécessite une énergie minimale. Le canal sodium est activé plus rapidement que le canal potassium, ce qui explique l'amplitude et la brièveté de la dépolarisation. De proche en proche, l'échange ionique à travers la membrane va permettre la propagation de l'influx nerveux le long de l'axone sous la forme d'une onde appelée potentiel d'action.

Parvenue à l'extrémité du neurone, la dépolarisation de la membrane présynaptique favorise la pénétration du calcium dans la cellule, grâce à l'intervention d'un canal voltage-dépendant particulier, le canal calcium, ce qui déclenche la libération d'acétylcholine dans l'espace inter-synaptique, ou fente synaptique.

Traversée de l'espace inter-synaptique

La synapse se présente comme une interruption entre deux neurones ou entre un neurone et le muscle qu'il commande (cf. fig. 16). L'acétylcholine libérée dans la fente synaptique établit un bref contact avec un récepteur spécifique de la membrane postsynaptique. Le récepteur cholinergique est constitué d'un ensemble de cinq sous-unités, chacune présentant des affinités variables pour différentes substances. Ce récepteur est lui-même en relation avec un canal ionique permettant le transfert d'ions sodium et potassium de part et d'autre de la membrane postsynaptique. Ainsi, la dépolarisation de la membrane postsynaptique permet la propagation du potentiel d'action et la contraction musculaire. Sensibles à l'action d'une molécule particulière, ces canaux sont appelés canaux chimio-dépendants. Deux grands types de récepteurs sont identifiés par leur réponse à des substances particulières. Les récepteurs nicotiques, dont l'homogénéité est toute relative, réagissent à la nicotine et se rencontrent dans les ganglions végétatifs, les plaques motrices des muscles squelettiques, la glande médullo-surrénale et quelques zones du système nerveux central (moelle épinière et toit optique essentiellement) ; les récepteurs muscariniques répondent à la muscarine, alcaloïde présent dans certains champignons (amanite tue-mouche, par exemple), et sont distribués largement dans le cerveau et les ganglions du système nerveux parasymphatique. Leur activation conduit à un échange ionique : les ions sodium pénètrent et les ions potassium sortent. Au plan fonctionnel, on distingue actuellement des récepteurs nicotiques et des récepteurs muscariniques.

Après l'activation du récepteur cholinergique, l'acétylcholine est hydrolysée par une enzyme présente dans la fente synaptique : l'acétylcholinestérase. Le récepteur se trouve de nouveau libre, prêt à recevoir une nouvelle molécule d'acétylcholine.

Certaines synapses répondent à la stimulation d'autres médiateurs chimiques : adrénaline, acide γ -amino butyrique, ou GABA, chez les mammifères et glutamate chez les arthropodes.

Intervention des venins de serpent sur la conduction nerveuse

Les neurotoxines de serpents sont classées en quatre groupes selon leur niveau d'intervention ou leur mode d'action.

Toxines postsynaptiques (toxines- α)

Elles se lient spécifiquement à un récepteur chimio-dépendant dont elles perturbent le fonctionnement ; les premières à avoir été découvertes sont les toxines curarisantes qui se fixent sur le récepteur cholinergique de la membrane postsynaptique. Elles agissent de la même façon que le curare, alcaloïde extrait des strychnos, plantes sud-américaines.

La diversité des récepteurs cholinergiques en fonction de leur structure et de leur localisation dans le système nerveux conduit à distinguer deux types de neurotoxines : les toxines nicotiques, qui reconnaissent sélectivement les récepteurs nicotiques de l'acétylcholine, et les toxines muscariniques, qui se fixent sur les récepteurs muscariniques et sont de découverte plus récente.

On trouve également dans les venins de serpent des toxines agissant sur les récepteurs adrénergiques, mais elles sont rares.

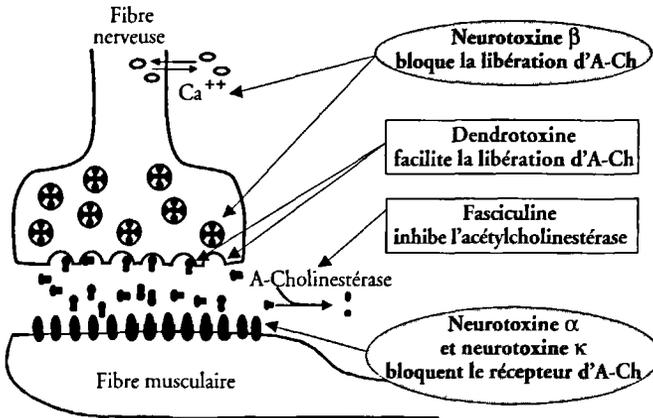
En revanche, il n'a encore pas été isolé à partir de venin de serpent de toxine exerçant une action sur les récepteurs GABA ou glutamate-dépendant. De telles toxines sont par ailleurs largement répandues dans le monde animal, chez les scorpions, araignées et mollusques notamment.

Toxines nicotiques

Les récepteurs nicotiques présentent des structures moléculaires variables en fonction de leur distribution dans le système nerveux. Les neurotoxines- α présentent une plus grande affinité pour les récepteurs nicotiques de l'acétylcholine situés au niveau des plaques neuromotrices périphériques que pour les autres.

Neurotoxines courtes et longues ont un mode d'action identique. Leur site de fixation sur le récepteur cholinergique des plaques neuromotrices des fibres musculaires striées (muscles moteurs) est le même et il conduit à la fermeture du canal ionique (fig. 17).

Figure 17
Mode d'action des neurotoxines de serpent



L'influx nerveux est alors bloqué, ce qui se traduit par une paralysie musculaire flasque, identique à celle que l'on observe lors d'une curarisation. La forte liaison entre la neurotoxine et son récepteur explique la persistance de la paralysie et la difficulté que l'on rencontre habituellement à déplacer la neurotoxine du récepteur. Entre neurotoxines courtes et longues, il existe une nette différence d'affinité pour le récepteur cholinergique. Les neurotoxines longues se lient et se dissocient plus lentement que les courtes.

Le site toxique des neurotoxines curarisantes, c'est-à-dire le siège de la liaison avec le récepteur, est concentré au niveau d'une douzaine d'acides aminés voisins les uns des autres lorsque la molécule prend sa conformation tridimensionnelle (cf. fig. 14). L'aspect de cette région de la molécule est d'ailleurs très voisin de celui de la molécule de curare. Les épitopes, c'est-à-dire les régions de la molécule sur lesquelles se fixent les anticorps, sont proches du site toxique pour certains et dans des régions éloignées pour d'autres. Ainsi peut-on envisager deux types d'anticorps, anticorps

« protecteurs » ou « curatifs », dont nous verrons plus loin l'importance clinique et thérapeutique.

Les neurotoxines- κ , à l'inverse des neurotoxines- α , présentent une affinité très élevée pour les cellules des ganglions parasympathiques (ganglions ciliaires) et sympathiques (ganglions lombaires). La liaison avec les récepteurs nicotiniques centraux (ganglion cervical, ganglion rétinien, cervelet, corps strié) est également très forte, quoique moins marquée. Cette sélectivité confirme qu'il existe plusieurs types de récepteurs nicotiniques.

L'action des neurotoxines- κ se traduit par un blocage des fonctions cérébelleuses (coordination motrice, équilibre et orientation), corticales, surtout au niveau du cortex préfrontal (motricité), et optiques.

Toxines muscariniques

Elles possèdent la propriété de se fixer sur le récepteur muscarinique de l'acétylcholine. La spécificité des toxines muscariniques pour les récepteurs de type m_1 , essentiellement présents dans le système nerveux central, est plus grande, et parfois même exclusive, que pour les récepteurs de type m_2 que l'on observe au niveau de certains organes, comme le cœur, ou du système nerveux sympathique.

Toxines adrénérgiques

La vipoxine est l'une des rares toxines adrénérgiques connues extraites d'un venin de serpent. Elle n'a aucune action sur les récepteurs nicotiniques ou muscariniques. Elle présente une affinité égale pour les récepteurs adrénérgiques a_1 et a_2 , mais n'agit pas sur les récepteurs b . Inoculée par voie veineuse, elle ne présente aucune toxicité. En revanche, injectée par voie intra-cérébrale à l'animal, elle provoque des convulsions.

Toxines présynaptiques paralysantes (toxines- β)

Leur action paralysante s'exerce en empêchant la libération de l'acétylcholine. Elles sont présentes dans le venin de nombreux Elapidae et de certains Viperidae. Leur mode d'action est moins bien connu que celui des neurotoxines curarisantes.

Composées d'une, deux ou quatre sous-unités, selon leur origine spécifique, toutes ont en commun une fonction phospholipasique indispensable à leur activité toxique. L'inhibition des propriétés phospholipasiques des toxines- β , par quelque procédé que ce soit, entraîne la perte de la toxicité de la toxine. En revanche, selon les toxines- β considérées, le mode d'action sur la membrane et sur le récepteur sur lequel elles se lient semble variable. Cela tient à la spécificité propre à chaque toxine

autant qu'à la présence de récepteurs différents selon les tissus et les animaux utilisés pour les expérimentations. La β -bungarotoxine agit sur un canal potassium voltage-dépendant tandis que la crotoxine se lie à une protéine membranaire non encore identifiée.

Bien que n'intervenant pas sur les mêmes récepteurs que les toxines- α , les toxines- β entraînent des troubles neurophysiologiques similaires au niveau de la terminaison des nerfs moteurs. À la dose létale, les toxines- β provoquent une paralysie musculaire par arrêt de la transmission de l'influx nerveux. Comme pour les neurotoxines curarisantes, ou toxines- α , la mort survient par paralysie des muscles respiratoires. Toutefois, le mécanisme neurophysiologique apparaît très différent. Le blocage progressif de la libération de l'acétylcholine sous l'action des toxines- β s'effectue en trois temps. Après une diminution rapide de la libération d'acétylcholine par la membrane présynaptique, on observe une phase brève de reprise, avant une nouvelle chute complète et définitive. La première phase, indépendante de l'activité phospholipasique de la toxine- β , serait due à l'action directe de la toxine sur le récepteur membranaire. Chez le mammifère, la deuxième phase est également indépendante de l'activité phospholipasique de la toxine- β et correspondrait à une repolarisation partielle de la membrane qui permettrait une libération de petites quantités d'acétylcholine dans la fente synaptique. Chez le batracien, cette deuxième phase est dépendante de la fonction phospholipasique, ce qui semble indiquer un mode d'action différent lié à l'hydrolyse de la membrane cytoplasmique, bien que sa traduction neurophysiologique soit la même. Enfin, au cours de la troisième phase, l'activité catalytique de la phospholipase s'exerce sur les phospholipides membranaires et conduit à l'arrêt définitif des échanges ioniques de part et d'autre de la membrane du neurone.

Les deux premières phases suggèrent, d'une part, une liaison avec un récepteur membranaire et, d'autre part, une intervention sur un canal ionique, d'ailleurs probablement différent selon la toxine (vraisemblablement le canal potassium pour la β -bungarotoxine). En outre, l'action catalytique de la phospholipase A_2 sur l'architecture de la fibre musculaire se traduit par une nécrose musculaire d'importance variable selon la toxine. Très élevée avec les venins d'Elapidae marins et australiens, elle se caractérise par une augmentation de la myoglobulinurie entraînant parfois une insuffisance rénale.

Toxines présynaptiques facilitatrices

Les toxines facilitatrices agissent également au niveau présynaptique en favorisant la libération de l'acétylcholine (cf. fig. 17).

La dose létale 50 % (DL₅₀), capable de tuer la moitié des animaux éprouvés, est environ 2 000 fois supérieure à celle de la β -bungarotoxine, neurotoxine présynaptique paralysante, dont la sous-unité non phospholipasique est homologue des dendrotoxines au plan structural. Toutefois, inoculée par voie intra-cérébrale, les dendrotoxines se révèlent aussi toxiques que la plupart des toxines- β connus.

Les dendrotoxines présentent une affinité élevée pour certains canaux potassium voltage-dépendants. Elles favorisent la libération de l'acétylcholine dans la fente synaptique et entraînent une forte dépolarisation de la membrane postsynaptique. Le mode d'action précis au niveau de la membrane présynaptique n'est pas élucidé. Il a été montré que les dendrotoxines ne restent en contact avec leur cible que quelques minutes mais que leur action se poursuit longtemps après l'élimination.

La *symptomatologie associe convulsions, troubles épileptiques, marquant une action directe sur le système nerveux central, et paralysie respiratoire, véritable cause de la mort, dont l'origine est périphérique. Cette symptomatologie complexe met bien en évidence que les dendrotoxines agissent sur des récepteurs largement distribués dans le système nerveux. La faible toxicité de ces toxines au cours d'une envenimation naturelle en limite l'intérêt clinique.*

Fasciculines

Elles inhibent l'acétylcholinestérase et interdisent la destruction de l'acétylcholine dans la fente synaptique. À ce titre, elles permettent une augmentation de la concentration en acétylcholine dans la fente synaptique. Le récepteur cholinergique est donc sollicité en permanence par l'acétylcholine qui s'en détache, entraînant une dépolarisation itérative de la membrane postsynaptique. Celle-ci se traduit par des contractions musculaires fortes, brèves et répétées, une fasciculation musculaire, d'où le nom de ces neurotoxines. Parallèlement, on observe une action sur le système parasympathique en rapport avec l'inhibition de l'acétylcholinestérase. Cette symptomatologie peut persister des heures. À plus forte dose, il survient une paralysie des muscles respiratoires qui peut être significativement retardée par des doses élevées d'atropine (50 mg.kg⁻¹). Cette action sur les synapses neuro-musculaires pourrait être en relation avec une action sur les canaux potassium voltage-dépendants.

Myotoxines

Les myotoxines de Viperidae et de Colubridae inhibent les canaux potassium ou calcium sans altérer les récepteurs à acétylcholine. Il est possible, au moins dans certains

cas, que ces myotoxines agissent en fonction de leur pouvoir nécrosant, car les canaux potassium notamment ne peuvent fonctionner que si la fibre musculaire est intègre ; il s'agirait donc d'un effet non spécifique.

ACTION SUR L'APPAREIL CARDIO-VASCULAIRE

L'intervention des venins sur certaines fonctions se complique secondairement par une atteinte cardio-vasculaire. Le syndrome inflammatoire ou les troubles hémorragiques provoquent une baisse du volume sanguin qui a des répercussions sur la pression sanguine et le cœur. Les atteintes neuro-musculaires centrales ou périphériques et les perturbations respiratoires auront également des conséquences cardio-vasculaires importantes, ne serait-ce qu'en raison des variations de la pression des gaz du sang.

Hydrolyse des endothéliums

Les hémorragines sont des métallo-protéases zinc-dépendantes qui agissent directement sur l'endothélium vasculaire. Ces enzymes, qui partagent une action physiologique commune, ne présentent pas une homogénéité structurale. On les retrouve dans la plupart des venins de Viperidae, ainsi que dans le venin de certains Elapidae australiens ou de Colubridae. Elles attaquent la membrane basale de l'endothélium. Cela entraîne, d'une part, l'extravasation immédiate du sang qui s'échappe des vaisseaux, provoquant un œdème ou des phlyctènes, et, d'autre part, l'activation de la coagulation sanguine physiologique indépendamment de l'intervention directe des venins sur la coagulation sanguine.

L'action des hémorragines peut être focale, et induire des saignements au point d'inoculation du venin, ou, au contraire, systémique, et entraîner des hémorragies à distance, voire contribuer à alimenter un syndrome hémorragique.

La cytolysse non spécifique, qu'elle soit due à des enzymes ou à des cytotoxines, peut également s'exercer sur la fibre cardiaque ou sur les endothéliums vasculaires, entraînant des destructions et des dérèglements d'intensité variable.

Action sur la pression sanguine

L'action du venin peut induire un état de choc par deux mécanismes.

■ Certains peptides inhibent l'enzyme de conversion qui hydrolyse l'angiotensine I en angiotensine II avec une double conséquence : d'une part, la disparition de l'angiotensine II, dont l'action vasoconstrictrice ne s'exercera plus, ainsi que celle de l'aldostérone qui assure la rétention du sodium et, d'autre part, l'augmentation de la bradykinine et des prostaglandines, deux vasodilatateurs puissants. La conséquence de ces mécanismes est une baisse brutale des résistances périphériques qui se traduit par une chute de la pression artérielle. Celle-ci est précoce (quelques minutes après l'inoculation du venin), rapide et importante. Le rythme cardiaque n'est pas modifié, ce qui exclut une toxicité cardiaque directe. On observe ce phénomène avec les venins de quelques Viperidae comme les *Bothrops* en Amérique du Sud et *Bitis arietans* en Afrique.

■ Un choc cardiogénique peut également se rencontrer avec des venins contenant une toxine à tropisme cardiaque comme les sarafotoxines des venins d'*Atractaspis* ou la taicatoxine trouvée dans le venin d'*Oxyuranus scutellatus*.

Le mode d'action des sarafotoxines est encore largement décrit en faisant référence aux endothélines, hormones jouant un rôle essentiel sur la régulation locale de la pression sanguine. Elles entraînent la contraction réversible des muscles lisses avec une préférence marquée pour certains organes selon les sarafotoxines considérées. Les sarafotoxines se fixent sur des récepteurs cellulaires ; l'activation de la phospholipase provoque l'hydrolyse du phosphoinositide, métabolite de l'acide arachidonique, et la libération des prostaglandines. Simultanément, elles entraînent la pénétration cellulaire du calcium. Sur la fibre cardiaque, les sarafotoxines augmentent la force des contractions (action inotrope positive), sans trouble du rythme au début mais pouvant évoluer vers un ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire avec conservation d'un rythme régulier (bloc auriculo-ventriculaire du premier degré, c'est-à-dire augmentation de l'intervalle PQ). Les troubles de la conduction affectant l'un des centres de commande électrique du cœur (nœud auriculo-ventriculaire notamment) entraînent une arythmie, le plus souvent sous forme d'une bradycardie ventriculaire, et une désynchronisation de l'excitation cardiaque.

La taicatoxine bloque le canal calcique de la fibre cardiaque, ce qui se traduit par une bradycardie de type sinusal avec un bloc atrio-ventriculaire.

La dendropeptine est un compétiteur direct de l'atriopeptine. Cette hormone favorise l'élimination rénale du sodium et a une action vasodilatatrice ; elle inhibe l'aldostérone. Il semble que son impact sur la régulation de la pression artérielle soit modeste.

ACTION SUR L'HÉMOSTASE

L'étanchéité du système vasculaire est assurée, d'une part, par les parois vasculaires constituées de fibres et de cellules endothéliales plus ou moins disjointes et, d'autre part, par la coagulation sanguine qui limite la fluidité du sang et son écoulement hors des vaisseaux.

Les venins de serpent, particulièrement ceux des Viperidae, interfèrent avec l'ensemble des mécanismes de la coagulation. Schématiquement, l'hémostase, dont le rôle est de prévenir les hémorragies, comprend trois périodes intimement intriquées (fig. 18).

La première, ou temps vasculaire, conduit à une vasoconstriction réflexe et rend la paroi vasculaire accessible aux facteurs plasmatiques, ce qui stimule les étapes suivantes

de la coagulation. Le temps plaquettaire, qui lui succède, permet l'agrégation des plaquettes et la formation du « clou plaquettaire », autour duquel viendra s'organiser le futur caillot. Le dernier temps, ou coagulation proprement dite, correspond à la constitution puis à la solidification du caillot, grâce à un réseau de fibrine qui emprisonne les éléments figurés du sang (fibrinof ormation) et consolide le clou plaquettaire. Le réseau de fibrine s'organise sous l'action d'une enzyme, la thrombine, qui est présente dans le sang sous une forme inactive : la prothrombine. C'est son activation (la thrombinof ormation) qui déclenche la cascade de réactions enzymatiques permettant la coagulation du sang.

Figure 18
Étapes de l'hémostase et de la fibrinolyse

Hémostase primaire	[Temps vasculaire => Vasoconstriction	
]	Temps plaquettaire => Clou hémostatique	
Coagulation		Temps plasmatique => Formation caillot	
Fibrinolyse		=> Reperméabilisation vasculaire	

Par la suite, la destruction physiologique du caillot, ou fibrinolyse, permettra la reperméabilisation du vaisseau sanguin. Alors que les trois étapes de l'hémostase se déroulent en quelques minutes, quinze à trente au maximum, la fibrinolyse intervient beaucoup plus tard, le troisième jour environ, ce qui favorise la cicatrisation de l'endothélium vasculaire.

Physiologie de l'hémostase

La coagulation sanguine, en l'état normal, est le résultat d'un ensemble de réactions biochimiques qui peuvent se produire simultanément ou successivement. Classiquement, la coagulation est amorcée par une plaie vasculaire. Mais, en pratique, l'activation d'un complexe enzymatique appartenant à une étape quelconque de l'hémostase peut être favorisée par des circonstances variées, générales ou locales.

Agrégation plaquettaire

L'adhésion des plaquettes, ou thrombocytes, entre elles et à l'endothélium vasculaire est provoquée par une lésion de ce dernier. Le facteur von Willebrandt, protéine reconnaissant à la fois le collagène et des récepteurs de la membrane plaquettaire, assure une liaison covalente entre ces différents substrats, ce qui conduit au phénomène d'agrégation. Le principal récepteur membranaire est une glycoprotéine, le GPIb, qui ne nécessite pas d'activation spécifique. Un second récepteur, le GPIIb/IIIa, est une intégrine, protéine trans-membranaire, qui doit être préalablement activée par l'adénosine diphosphate (ADP) et la thrombine.

Une fois agrégées, les plaquettes libèrent leurs granules qui contiennent des facteurs vasoconstricteurs (sérotonine, facteur de croissance plaquettaire ou PDGF, thromboxane A_2 qui est également un médiateur de l'inflammation) et des agents renforçant l'adhésion cellulaire donc l'agrégation plaquettaire (fibronectine, facteur de von Willebrandt, fibrinogène, ADP qui est aussi un médiateur de l'inflammation).

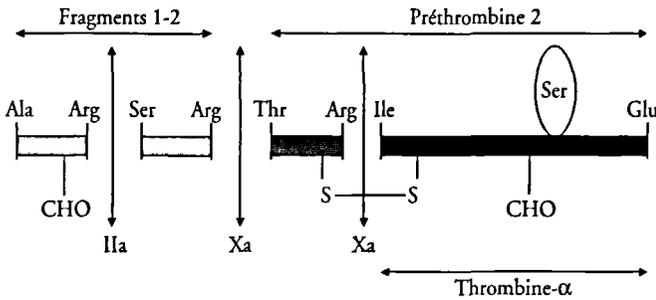
Coagulation sanguine

Thrombinoformation

La thrombinoformation est sous la dépendance de la prothrombinase qui transforme la prothrombine en thrombine. La prothrombinase est un complexe enzymatique constitué par le facteur X activé (= facteur Stuart) associé au facteur V (= proaccélé-rine). Pour exercer son action catalytique, le complexe doit être fixé sur des phospho-

lipides d'origine tissulaire ou plaquettaire, en présence d'ions calcium. La prothrombinase rompt des liaisons peptidiques spécifiques de la molécule de prothrombine (fig. 19) et permet la libération, successivement, de préthrombine 2 puis, après une seconde hydrolyse, de thrombine naturelle (thrombine- α). Cette dernière est une enzyme protéolytique du groupe des sérine-protéases effectuant la conversion du fibrinogène en fibrine au cours de la fibrinoformation.

Figure 19
Sites d'hydrolyse de la molécule de prothrombine (d'après SAMAMA, 1990)



Fibrinoformation

Le fibrinogène est une volumineuse glycoprotéine de 340 kDa, constituée de six chaînes protéiques associées par paires symétriques. La thrombine libère deux paires de petits peptides, les fibrinopeptides A et B (fig. 20) déclenchant la polymérisation des différentes chaînes protéiques entre elles et la formation d'un réseau de fibrine soluble (fig. 21).

Figure 20
Transformation du fibrinogène en monomère de fibrine (d'après SAMAMA, 1990)

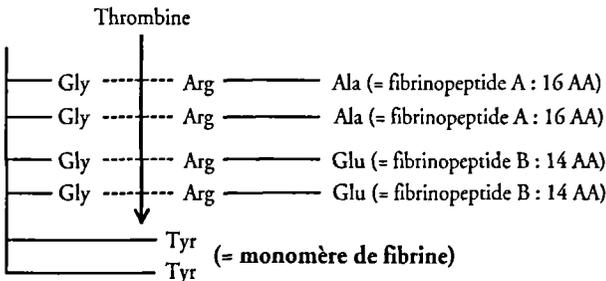
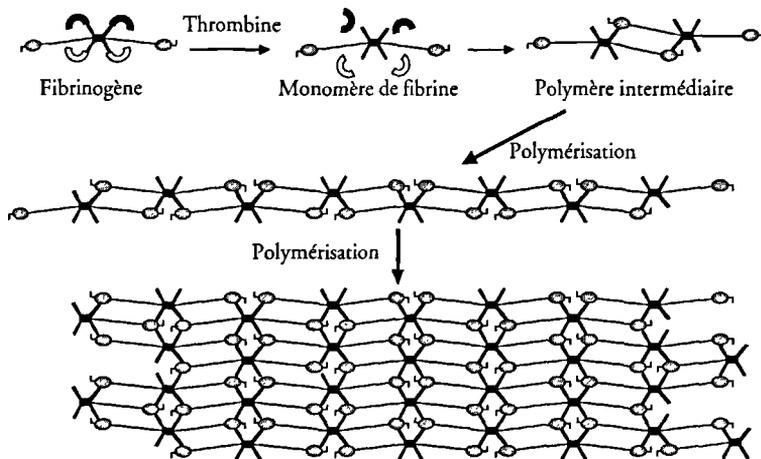


Figure 21
Formation du réseau de fibrine (d'après SAMAMA, 1990)



La libération du fibrinopeptide A est rapide ; à l'emplacement laissé vacant, les monomères se polymérisent longitudinalement en « protofibrilles ». Le fibrinopeptide B se détache des protofibrilles plus tardivement, ce qui permet une polymérisation latérale qui induit la formation de fibres plus épaisses : la fibrine soluble. L'action du facteur XIII, ou facteur stabilisant la fibrine (= FSF), va conduire à une fibrine insoluble constitutive d'un caillot stable. La fibrine insoluble est obtenue par transamination, c'est-à-dire par formation de nouvelles liaisons chimiques entre les monomères de fibrine polymérisée.

Fibrinolyse

Le caillot stabilisé persistera 72 heures environ avant d'être dégradé par la plasmine. Dans des conditions normales, la fibrinolyse physiologique doit être considérée comme un système régulateur assurant un équilibre avec la coagulation.

Le plasminogène se lie à la fibrine au cours de la formation de cette dernière. Lors de sa libération, l'activateur tissulaire du plasminogène se fixe également sur la fibrine et hydrolyse le plasminogène qui se transforme en plasmine. La plasmine est donc incluse dans le caillot, ce qui la protège des inhibiteurs physiologiques. Ces derniers ne pourront intervenir pour la neutraliser qu'après la destruction du caillot. L'action de la plasmine s'exerce sur le fibrinogène, la fibrine soluble et la fibrine

stabilisée. Seule l'hydrolyse de cette dernière génère des produits de dégradation de la fibrine spécifiques (PDF_n), distincts des produits de dégradations de la fibrine obtenus après digestion du fibrinogène ou de la fibrine soluble (PDF_g). La différence entre PDF_n et PDF_g, difficile à établir à l'aide des techniques courantes, est due aux liaisons hydrogène et aux liaisons covalentes qui caractérisent la fibrine stabilisée et qui sont résistantes à l'action de la plasmine. L'importance de cette distinction apparaît au niveau de l'envenimation et de son traitement.

Mécanismes régulateurs de l'hémostase

Outre la fibrinolyse physiologique qui vient d'être décrite et dont l'action tardive se manifeste après la stabilisation du caillot, le contrôle des différentes réactions chimiques de la coagulation sanguine fait appel à des mécanismes autorégulateurs complexes.

Régulation locale

Les phospholipases membranaires constituent une interface privilégiée qui limite le phénomène à la zone lésée et réduit son risque d'extension.

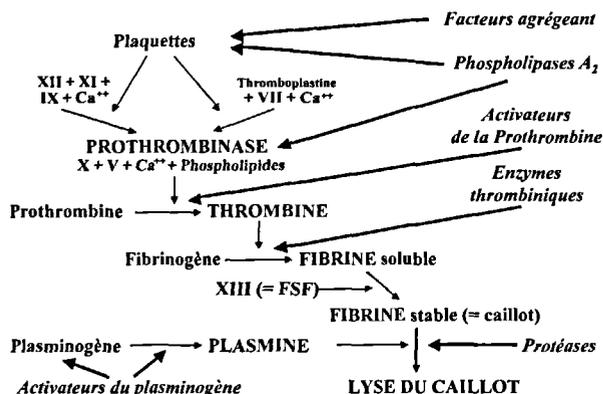
Régulation systémique

Il existe des effets inhibiteurs exercés par la plupart des facteurs de la coagulation sur les réactions situées en amont et qui permettent de ralentir le processus de la coagulation. Chez les vertébrés, deux mécanismes principaux assurent en permanence la régulation de la coagulation : le système des inhibiteurs des sérineprotéases (serpins = serine proteinase inhibitors dont le chef de file est l'antithrombine III) et la protéine C induite par la présence de thrombine dans la circulation sanguine. La protéine C hydrolyse, d'une part, les facteurs VIII et V activés, bloquant ainsi les réactions physiologiques de la coagulation et, d'autre part, l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène, ce qui déclenche la fibrinolyse telle qu'elle est décrite ci-dessus.

Modes d'action des venins de serpent sur l'hémostase

Chaque venin possède un ensemble de substances favorisant ou inhibant la coagulation à plusieurs niveaux (fig. 22). Quel que soit le mode d'action biologique, il se traduit souvent par un syndrome hémorragique clinique, parfois brutal, plus souvent progressif, dont l'évolution peut être fatale.

Figure 22
Intervention des venins de serpent sur la coagulation sanguine



Facteurs coagulants

Bien que plusieurs mécanismes d'action aient été identifiés, le cas le plus général peut être schématisé en invoquant le principe de substitution : une protéine présente dans le venin possède des propriétés analogues à l'un des facteurs de la coagulation dont elle prend la place. Lorsque le processus de coagulation est activé (processus de coagulation intravasculaire disséminée, ou CIVD), il persiste jusqu'à épuisement d'un ou plusieurs facteurs de la coagulation (= phénomène de consommation) et conduit à un syndrome hémorragique dû, le plus souvent, à une afibrinogénémie. On peut opposer deux grands groupes de facteurs coagulants : les activateurs de la prothrombine et les enzymes thrombiniques. Les activateurs des autres facteurs de la coagulation, notamment les activateurs du facteur V, apparaissent secondaires au plan clinique.

Activateurs du facteur V

Plusieurs venins de *Viperidae*, *Daboia russelii*, *Vipera aspis* et *Bothrops atrox* notamment, contiennent des protéines activant le facteur V et parfois d'autres facteurs de la coagulation. Ce sont généralement des sérine-protéases effectuant une hydrolyse ménagée du facteur V.

L'activateur du facteur V extrait de *D. russelii*, le RVV-V, agit sur un site qui est également la cible de la thrombine. Toutefois, contrairement à celle-ci, le RVV-V n'est

pas inhibé par l'antithrombine III, même en présence d'héparine. La thrombocytine, extraite du venin de *B. atrox*, quoique de structure très voisine de celle de l'activateur du facteur V isolé du venin de *D. russelii*, possède des propriétés beaucoup plus larges que cette dernière : outre le facteur V, elle hydrolyse le facteur XIII, le facteur VIII, la prothrombine, le fibrinogène et elle active les thrombocytes.

L'importance biologique de ces activateurs apparaît très variable d'un venin à l'autre. Ce sont les mécanismes d'action et les activités annexes de ces protéines qui les ont fait découvrir et qui constituent leur principal intérêt. L'activation isolée du facteur V, surtout en l'absence de phospholipase et de calcium, présente une traduction clinique généralement modeste.

Activateurs de la prothrombine

Normalement, la prothrombine est hydrolysée au niveau de deux liaisons peptidiques, (Arg₂₇₁-Thr₂₇₂) puis (Arg₃₂₀-Ile₃₂₁), par le facteur X activé, c'est-à-dire fixé sur le facteur V et sur un phospholipide en présence de calcium. Cette réaction libère la thrombine naturelle ou thrombine- α (cf. fig. 19). Les activateurs de la prothrombine sont répartis en cinq groupes.

■ Le premier groupe est constitué par la majorité des activateurs de prothrombine rencontrés dans les venins de serpent dont le type est l'écarine extraite du venin d'*Echis carinatus*. Ils n'hydrolysent que la liaison (Arg₃₂₀-Ile₃₂₁), ce qui conduit à la formation de meizothrombine dont les propriétés sont différentes de celles de la thrombine- α . De plus, cet activateur n'est sous la dépendance d'aucun cofacteur et ne nécessite ni facteur V, ni phospholipides, ni calcium. Les activateurs de prothrombine isolés des venins de *Trimeresurus gramineus* et de *Bothrops jararaca* appartiennent à ce groupe, ainsi que ceux de la plupart des venins de Colubridae : *Dispholidus typus*, *Thelotornis kirtlandii*, *Rhabdophis tigrinus*.

■ Les activateurs du second groupe hydrolysent la prothrombine aux mêmes sites que le complexe prothrombinase physiologique : le produit obtenu est donc une thrombine naturelle. L'efficacité de ces activateurs de la prothrombine est multipliée par un facteur de 1 à 10 millions en présence de phospholipides, de facteur V activé et de calcium. Le représentant de ce groupe est l'activateur de prothrombine isolé du venin de *Notechis scutatus*.

■ Un troisième groupe comprend les activateurs de certains venins d'Elapidae australiens, comme celui d'*Oxyuranus scutellatus* dont le site d'hydrolyse est identique et qui ne nécessite pas la présence de facteur V activé mais uniquement de phospholipides et de calcium.

■ Le groupe 4 est constitué d'activateurs de prothrombine qui transforment la prothrombine en préthrombines 1 et 2, substances dépourvues d'activité enzymatique donc de toxicité. L'acutine extraite du venin de *Deinagkistrodon acutus* en est le type. On les observe dans les venins de crotales américains (*Crotalus*, *Agkistrodon*) ou asiatiques (*Calloselasma*).

■ Enfin, une enzyme isolée du venin d'*Echis carinatus*, la carinactivase, présente une structure composée, associant une métallo-protéase du type de l'écarine (groupe 1) à un peptide dimérique qui favorise la présentation de l'enzyme sur son substrat et facilite son hydrolyse.

Au plan clinique, il n'est pas toujours possible de dissocier l'action de l'activateur de la prothrombine de celle des autres facteurs agissant sur la coagulation, du moins avec les venins de Viperidae, notamment *Echis carinatus*. En revanche, chez certains Colubridae africains (*Thelotornis kirtlandii*) ou chez les Elapidae australiens (*Notechis scutatus*, *Pseudonaja textilis* et *Oxyuranus scutellatus* notamment), l'activateur de la prothrombine semble bien être le principal responsable des syndromes hémorragiques parfois sévères observés par les cliniciens.

Au plan thérapeutique, notons que ces activateurs de la prothrombine ne sont généralement pas sensibles aux inhibiteurs des sérine-protéases habituels. L'écarine est inhibée par l'EDTA et le 2-mercaptapurinol, mais pas par les inhibiteurs de la trypsine, ni par le diisopropylfluorophosphate, l'iodoacétate ou le parachloromercuribenzoate.

Enzymes thrombiniques

De très nombreuses espèces de serpent possèdent des enzymes capables de transformer le fibrinogène en fibrine (tabl. VI ; fig. 23).

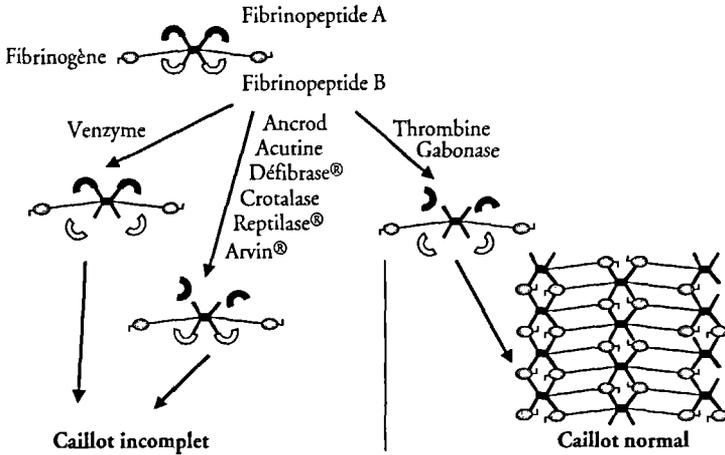
Aucune, toutefois, n'est identique à la thrombine naturelle, ni même à la meizothrombine. Déjà au plan structural, alors que la thrombine est constituée de deux chaînes peptidiques reliées par un pont disulfure, toutes les enzymes thrombiniques extraites des venins de serpent sont composées d'une seule chaîne polypeptidique. Par ailleurs, selon l'espèce, le siège de l'hydrolyse (favorisant la libération des fibrinopeptides A ou B), l'action sur d'autres facteurs de la coagulation (facteurs V, VIII, X, prothrombine, facteur stabilisant la fibrine, plaquettes) et la sensibilité aux divers inhibiteurs naturels ou thérapeutiques (hirudine, héparine associée ou non à l'anti-thrombine III, diisopropylfluorophosphate, phénylméthylsulphonylfluoride) seront très différents. Les enzymes thrombiniques sont classées en trois groupes en fonction du fibrinopeptide libéré.

Tableau VI
Principales enzymes thrombiniques des venins de serpent

Serpent	Enzyme thrombinique	Inhibiteurs confirmés		
		Héparine	Hirudine	Autres
<i>Agkistrodon bilineatus</i>	bilinéobine	+	0	DFP – PMSF – AT III
<i>Agkistrodon contortrix</i>	venzyme	+	0	PMSF
<i>Bitis gabonica</i>	gabonase	0	0	PMSF
<i>Bothrops alternatus</i>	baltérobine		0	PMSF
<i>Bothrops asper</i>		0		DFP
<i>Bothrops atrox</i>	batroxobine (Reptilase®)	0	0	benzamidine
<i>Bothrops atrox</i>	thrombocytine	0	0	DFP
<i>Bothrops insularis</i>		+		PMSF
<i>Bothrops jararaca</i>	bothrojaracine			
<i>Bothrops jararaca</i>	bothrombine	+/-		DFP
<i>Bothrops jararacussu</i>	D-V	0		
<i>Bothrops lanceolatus</i>	F-II-1a	0		PMSF
<i>Bothrops moojeni</i>	batroxobine (Reptilase®, Défibrase®)	0	0	PMSF
<i>Calloselasma rhodostoma</i>	ancrod (Arvin®, Viprinex®)	0	0	DFP – PMSF – AT III
<i>Cerastes cerastes</i>	cérastocytine			DFP – PMSF
<i>Cerastes vipera</i>	cérastobine			DFP
<i>Crotalus adamanteus</i>	crotalase	0		DFP
<i>Crotalus durissus terrificus</i>				DFP – PMSF
<i>Crotalus horridus</i>		0		PMSF
<i>Deinagkistrodon acutus</i>	acuthrombine	0		DFP – EDTA – PMSF
<i>Deinagkistrodon acutus</i>	acutine	0		DFP
<i>Gloydus blomhoffi</i>	brévinase			
<i>Gloydus halys</i>	pallabine			DFP – PMSF – AT III
<i>Gloydus ussuriensis</i>	calobine			
<i>Lachesis muta</i>		0	0	DFP
<i>Lachesis stenophrys</i>	gyroxine	0	0	DFP – EDTA – PMSF
<i>Ovophis okinavensis</i>	okinaxobine	0	0	DFP – PMSF
<i>Protobothrops flavoviridis</i>	flavoxobine		+	DFP – PMSF
<i>Trimeresurus elegans</i>	élegaxobine			
<i>Trimeresurus gramineus</i>	grambine	0		DFP – leupeptine – PMSF
<i>Trimeresurus stejnegeri</i>	stejnobine			DFP – PMSF

DFP = diisopropylfluorophosphate
PMSF = Phénylméthylsulphonylfluoride
AT III = antrithrombine III

Figure 23
Intervention des venins de serpent sur la formation du réseau de fibrine



- La plupart des enzymes thrombiniques connues libèrent exclusivement le fibrino-peptide A. La fibrine, qui se constitue rapidement par polymérisation longitudinale (fibrine I), ne pourra être stabilisée par le facteur XIII, ou facteur stabilisant la fibrine (FSF), qui est incapable d'exercer son action sur la fibrine incomplète : le caillot reste donc friable.
- Les enzymes thrombiniques du second groupe hydrolysent le fibrinogène au niveau du fibrinopeptide B. La fibrine II qui en résulte, dont la polymérisation est uniquement latérale, n'est pas plus stable que la fibrine I et le caillot est lui aussi friable. La venzyme, produite par *Agkistrodon contortrix* (crotale nord-américain) de même que l'enzyme extraite de *Gloydius halys* (crotale asiatique) appartiennent à ce groupe
- Les enzymes du troisième groupe libèrent simultanément les fibrinopeptides A et B. La gabonase, provenant du venin de *Bitis gabonica* (Viperidae africain), conduit à une polymérisation normale de la fibrine et à un caillot stable. Toutefois, pas plus que les autres enzymes thrombiniques, la gabonase ne peut être assimilée à la thrombine puisqu'elle n'active aucun des facteurs de la coagulation sur lesquels agit la thrombine (facteurs II, V, VIII) et qu'elle n'agit ni sur la protéine C ni sur les plaquettes.

De rares enzymes thrombiniques possèdent une action agrégeante sur les thrombocytes. La cérastobine, sérine-protéase isolée du venin de *Cerastes vipera*, petit Viperidae

nord-africain et proche-oriental, présente simultanément une activité enzymatique conduisant à l'hydrolyse du fibrinogène et à une dégradation des protéines constitutives de la membrane plaquettaire.

Contrairement à la thrombine naturelle, la plupart des enzymes thrombiniques présentes dans les venins de serpent ne sont pas inhibées par l'héparine ni par l'hirudine, ce qui réduit considérablement l'intérêt de ces substances dans le traitement des envenimations vipérines. En revanche, presque toutes les enzymes thrombiniques d'origine ophidienne connues sont inhibées par le diisopropylfluorophosphate. En outre, il existe généralement un effet protecteur de l'antithrombine III associée au sérum antivenimeux sur l'envenimation expérimentale par certains *Viperidae* comme *Calloselasma rhodostoma* dont le venin est particulièrement riche en enzyme thrombinique.

Actions anticoagulantes directes

L'action anticoagulante des venins de serpent emprunte quatre modes d'action distincts.

Activation de la protéine C

Les venins de plusieurs espèces de *Viperidae* appartenant notamment aux genres *Agkistrodon*, *Bothrops* et *Cerastes*, contiennent des activateurs de la protéine C. L'activation de la protéine C est quinze fois plus rapide avec l'activateur extrait du venin d'*Agkistrodon contortrix*, le venzyme (Protac®), qu'avec son activateur naturel, la thrombine. Elle s'effectue indépendamment de la thrombomoduline, protéine de la membrane cytoplasmique indispensable à l'activation physiologique de la protéine C, et en l'absence de calcium. En revanche, elle requiert la présence de vitamine K. L'activateur de la protéine C isolé du venin d'*A. contortrix* est une sérine-protéase d'environ 40 kDa inhibée par le phénylméthylsulphonylfluorure et l'antithrombine III. L'activation de la protéine C par les venins de serpent inhibe la coagulation par hydrolyse des facteurs VIII et V activés et déclenche la fibrinolyse par dégradation des inhibiteurs de l'activateur du plasminogène.

Fibrinolyse

Les venins de serpent contiennent, d'une part, des enzymes protéolytiques possédant des propriétés similaires à celles de la plasmine et susceptibles d'hydrolyser le fibrinogène et la fibrine et, d'autre part, des sérine-protéases activant le plasminogène et favorisant la libération de plasmine naturelle. L'une d'elles, isolée du venin de *Trimeresurus stejnegeri*, reproduit à l'identique le clivage du plasminogène par les

activateurs du plasminogène rencontrés chez l'homme. On sait, par ailleurs, que l'hydrolyse de la fibrine soluble est beaucoup plus complète et rapide que celle de la fibrine stabilisée. Le caillot constitué sous l'action des enzymes thrombiniques des venins de vipères ou de crotales n'échappe pas à cette règle. Ceci explique que les caillots observés en clinique lors d'envenimations vipérines sont friables.

La plupart des enzymes protéolytiques isolées à partir des venins de vipères ou de crotales ont une activité fibrinogénolytique prédominante et se comportent comme des enzymes thrombiniques capables d'hydrolyser la fibrine (tabl. VII). Quelques-unes sont franchement fibrinolytiques, notamment celles présentes dans les venins d'*Agkistrodon* (crotales américains), de *Deinagkistrodon*, de *Trimeresurus* ou de *Protobothrops* (crotales asiatiques). Beaucoup de ces enzymes sont inhibées par l'EDTA, certaines sont sensibles aux inhibiteurs plasmatiques de protéinases, peu le sont aux inhibiteurs de protéases habituels (acide ϵ -amino-caproïque, diisopropyl-fluorophosphate, phénylméthylsulphonylfluoride, dithiothréitol).

Le rôle des activateurs du plasminogène libérés sous l'action des venins de serpent, en particulier ceux de Viperidae, est probablement plus important au cours des envenimations humaines. À côté d'une activation exogène alimentée par des enzymes protéolytiques, sérine-protéases le plus souvent, les venins de serpent stimulent toutes les voies endogènes mais principalement les activateurs du plasminogène d'origine tissulaire, notamment l'urokinase. L'activation de la plasmine permet l'hydrolyse de la fibrine, ainsi que, dans une moindre mesure, celle du fibrinogène.

À la suite d'une envenimation vipérine, l'analyse des produits de dégradation de la fibrine montre une prédominance des PDF_g, issus exclusivement de fibrine non stabilisée ; en effet, ces PDF_g ne peuvent provenir d'une dégradation du fibrinogène qui, ayant été rapidement consommé dès le début de l'envenimation, n'est plus disponible. Par ailleurs, l'absence de PDF_n provenant de l'hydrolyse de la fibrine stabilisée s'explique par la formation d'un caillot anormal sous l'influence des enzymes thrombiniques présentes dans les venins de vipères et de crotales.

Certains inhibiteurs chimiques, parmi ceux habituellement utilisés en thérapeutique, semblent efficaces sur les venins de serpent *in vitro*. Leur activité *in vivo* n'a pas fait l'objet de recherche thérapeutique systématique.

Inhibition de la coagulation

Plusieurs inhibiteurs de protéinases ont été isolés des venins de serpent. Leur mode d'action n'est pas entièrement élucidé. Ces protéines sont rarement spécifiques : elles

Tableau VII
Principales fibrinogénases des venins de serpent

Serpent	Nom commun	Fibrinogénolyse	Fibrinolyse
<i>Agkistrodon contortrix</i>	fibrolase	$\alpha > \beta$	$\alpha > \beta$
<i>Agkistrodon piscivorus</i>	β -fibrinogénase	+ β	+
<i>Bitis arietans</i>	PAV protéase	+ α / β	+ γ
<i>Bothrops asper</i>		+ $\alpha > \beta$	
<i>Bothrops atrox</i>		+ α	+ α
<i>Bothrops jararaca</i>	jararafibrase	+ $\alpha > \beta$	+
<i>Bothrops moojeni</i>		+ $\alpha > \beta$	+ α
<i>Calloselasma rhodostoma</i>	α -fibrinogénase	+ α	+
<i>Calloselasma rhodostoma</i>	kistomine	+ $\alpha > \gamma$	+
<i>Cerastes cerastes</i>	cérastase	$\alpha > \beta$	$\alpha > \beta$
<i>Crotalus atrox</i>	atroxase	$\alpha > \beta$	$\alpha = \beta$
<i>Crotalus atrox</i>	catroxase	$\alpha > \beta$	-
<i>Crotalus atrox</i>	β -fibrinogénase	$\beta > \alpha$	-
<i>Crotalus basiliscus</i>	basiliscusfibrase	$\alpha > \beta$	$\alpha > \beta$
<i>Crotalus basiliscus</i>	basilase	$\alpha = \beta$	$\alpha > \beta$
<i>Crotalus molossus</i>	M 4	+ $\alpha > \beta$	+ α / β
<i>Crotalus viridis</i>	CVO protéase V	+ α / β	+
<i>Deinagkistrodon acutus</i>		+ α	+ α
<i>Echis carinatus</i>	fibrinogénolysine	+ $\alpha > \beta$	+ $\alpha > \beta$
<i>Gloydius blomhoffii</i>		+ α / β	+ α / β
<i>Gloydius halys</i>	proténase L4	α	+
<i>Gloydius halys</i>	α -fibrinase	$\alpha > \beta$	$\alpha > \beta$
<i>Lachesis muta</i>		+ α	+
<i>Macrovipera lebetina</i>	fibrinogénase	$\beta > \alpha$	
<i>Macrovipera lebetina</i>	lébétase	$\alpha > \beta$	$\alpha = \beta$
<i>Naja kaouthia</i>		+ α	+ α
<i>Naja naja</i>		+ α	+ α
<i>Naja nigricollis</i>		+ α	+ α
<i>Naja nivea</i>		+ α	+ α
<i>Ovophis okinavensis</i>		+ α	
<i>Philodryas olfersi</i>		+ α	+ α
<i>Protobothrops mucrosquamatus</i>	α -fibrinogénase	+ α	+
<i>Protobothrops mucrosquamatus</i>	β -fibrinogénase		$\beta > \alpha$
<i>Trimeresurus gramineus</i>	α -fibrinogénase	+ α	+ α

agissent simultanément sur plusieurs facteurs de la coagulation. Toutefois, il est admis que leur importance clinique est faible.

Des inhibiteurs des facteurs IX et X ont été isolés des venins de *Deinagkistrodon acutus* et d'*Echis leucogaster*. Un inhibiteur de la thrombine a été extrait du venin de *Bothrops jararaca*, la bothrojaracine. Tous ces inhibiteurs se lient avec le facteur correspondant à l'état inactif et empêchent son association avec le complexe d'activation correspondant. Il s'agit d'un phénomène classique de compétition.

Hydrolyse des phospholipides

Les phospholipides jouent un rôle fondamental dans la coagulation en intervenant à différents niveaux. Ils constituent un élément essentiel de l'architecture et de l'organisation de la membrane cytoplasmique, notamment du cytosquelette des plaquettes sanguines. Les phospholipides plaquettaires libèrent le thromboxane A₂, vasoconstricteur puissant, et les phospholipides endothéliaux génèrent l'acide arachidonique précurseur des prostaglandines qui sont d'importants médiateurs de l'inflammation. Enfin, les phospholipides tissulaires ou sériques représentent un support indispensable à l'initiation de plusieurs réactions biochimiques, en particulier la fixation du complexe « prothrombinase ».

En clinique, l'action des phospholipases prédomine au niveau membranaire. Toutefois, les phospholipases A₂ des venins d'Elapidae libèrent des lysophospholipides qui peuvent être d'origine tissulaire ou sérique. Leur action tensioactive provoque la destruction des hématies. Les effets toxiques semblent secondaires, même lorsque l'hémolyse est importante.

Actions sur les plaquettes sanguines

Les venins de serpent possèdent de nombreuses substances capables d'agir sur les thrombocytes. L'activation ou l'inhibition des plaquettes, parfois observées avec un même venin, n'ont en principe aucune traduction clinique sévère.

Activation de l'agrégation plaquettaire

L'agrégation plaquettaire, mécanisme indispensable à la formation du clou hémostatique, est favorisée par plusieurs types de protéines des venins de serpent.

La plupart des sérine-protéases extraites de venins de serpent stimulent les plaquettes. Elles sont capables de provoquer simultanément l'agrégation des plaquettes et

leur dégranulation. La cérastobine, sérine-protéase extraite du venin de *Cerastes vipera*, vipère nord-africaine, présente la propriété d'activer les plaquettes tout en permettant l'hydrolyse du fibrinogène. La thrombocytine, isolée du venin de *Bothrops atrox*, crotale sud-américain, présente un mode d'action sur la membrane plaquettaire similaire à celui de la thrombine en reconnaissant les mêmes récepteurs. La cérastocytine, extraite du venin de *Cerastes cerastes*, possède des propriétés identiques. En revanche, la cérastatine, provenant également du venin de *Cerastes cerastes*, se lie sur un site distinct de celui reconnu par la thrombine. La crotalocytine du venin de *Crotalus horridus* est plus puissante que la thrombocytine et possède un mode d'action probablement différent ; elle agrège les plaquettes en l'absence de fibrinogène exogène comme la thrombine naturelle. Comme toutes les sérine-protéases présentes dans les venins de serpent, celles qui induisent une activation plaquettaire présentent une sensibilité très variable aux différents inhibiteurs naturels de la thrombine : antithrombine III, héparine et hirudine.

Les agrégoserpentines, rencontrées dans les venins de nombreux crotales américains et asiatiques, sont dépourvues d'activité enzymatique. Le calcium est indispensable à leur activité. Sous leur action, les plaquettes ne réagissent plus en présence de collagène, l'un des principaux inducteurs de leur activation. Cela suggère que le mode d'action des agrégoserpentines est similaire à celui du collagène et, comme ce dernier, se traduit par l'agrégation et la dégranulation des plaquettes. Toutefois, les agrégoserpentines ne sont pas inhibées par les salicylés (aspirine et indométacine) en dehors de celle isolée du venin de *Protobothrops mucrosquamatus*. La triwagléline, extraite du venin de *Tropidolaemus wagleri*, activerait la phospholipase C.

Les thrombolectines stimulent la libération des granulations cytoplasmiques dont le contenu permet l'agrégation plaquettaire. Elles agiraient en se fixant sur un récepteur membranaire qui n'est pas encore identifié.

Enfin, les phospholipases A₂ hydrolysent les phospholipides membranaires qui libèrent l'acide arachidonique, inducteur de l'activation des plaquettes. Toutefois, quelques phospholipases provoquent une agrégation plaquettaire indépendamment de la libération d'acide arachidonique, même en présence d'un inhibiteur de celui-ci.

Inhibition de l'activation plaquettaire

De nombreuses enzymes hydrolysant les inducteurs de l'activation plaquettaire sont présentes dans les venins de serpent ; elles ont, de ce fait, une action anti-agrégante indirecte. La bothrojaracine, extraite du venin de *Bothrops jararaca*, est un inhibiteur

spécifique qui agit à quatre niveaux. Elle inhibe la liaison avec la thrombomoduline, protéine membranaire qui active la protéine C. Elle réduit l'activation de la protéine C par la thrombine- α . Elle empêche l'association entre thrombine- α et fibrinogène. Enfin, elle entre en compétition avec l'héparine au niveau des deux sites de fixation membranaires des thrombocytes. La bothrojaracine exerce une inhibition sur la thrombine aussi bien libre que liée au caillot sanguin.

Plusieurs phospholipases A_2 agissent comme inhibiteurs de l'activation des thrombocytes. Les modes d'action, lorsqu'ils sont connus, sont variables. L'altération du cytosquelette et l'augmentation de la concentration intracellulaire en adénosine monophosphate cyclique (AMPc), qui assure la transmission du message hormonal à l'intérieur des cellules, représentent les principales causes d'inhibition de l'agrégation plaquettaire.

La dendropeptine favorise également la libération d'AMPc et de guanosine monophosphate cyclique (GMPc), qui joue le même rôle que l'AMPc, à partir des endothéliums.

Les désintégrines entrent en compétition avec les médiateurs de l'activation plaquettaire au niveau des intégrines, protéines transmembranaires pourvues de récepteurs responsables d'échanges intercellulaires et de cytoadhérence. Elles s'opposent ainsi à la formation du clou plaquettaire en inhibant l'agrégation plaquettaire.

Certaines métallo-protéases sont actives sur les plaquettes ; leur rendement semble proportionnel à leur masse moléculaire. L'addition de nouveaux domaines protéiques potentialise leur activité enzymatique. Les métallo-protéases du groupe 3, dont une partie de la molécule présente une forte analogie avec les désintégrines, et celles du groupe 4, qui ajoutent un domaine riche en cystéine, bloquent l'agrégation plaquettaire.

ACTION NÉCROSANTE

L'envenimation vipérine associe une forte action locale, inflammatoire et nécrosante, que l'on regroupe sous le nom de syndrome vipérin et qui se distingue de la symptomatologie hématologique complexe qui met en jeu le pronostic vital immédiat. Ce syndrome sévère est à l'origine de quelque 100 000 amputations annuellement dans le monde.

Pathogénie du syndrome vipérin

L'action loco-régionale observée lors de l'envenimation vipérine est la conséquence de quatre facteurs fortement synergiques et difficiles à dissocier (fig. 24 et 25).

Action enzymatique non spécifique

Les enzymes qui composent le venin des Viperidae ont de fortes capacités hydrolytiques. Les phospholipases A₂ agissent sur les phospholipides libres et membranaires. Les hyaluronidases hydrolysent les mucopolysaccharides des tissus conjonctifs, ce qui favorise la diffusion des autres composants du venin. Les protéases s'attaquent à divers tissus de structure, musculaire, osseux ou endothélial mais aussi aux protéines fonctionnelles comme certains facteurs de la coagulation et du complément ou à divers médiateurs chimiques.

Réponse inflammatoire

L'action des phospholipases sur les membranes cellulaires, outre la destruction structurale, va donner naissance à l'acide arachidonique, lui-même précurseur de diverses substances fortement inflammatoires, notamment les leucotriènes, qui augmentent la perméabilité capillaire, et les prostaglandines, qui entraînent une vasodilatation et potentialisent la bradykinine et les thromboxanes. La présence de plasmine va mettre en jeu le système des kinines qui peut également être activé directement par le venin. La bradykinine est fortement vasodilatatrice, ce qui accentue l'hypotension et l'extravasation induite par la destruction des endothéliums et va se traduire par l'apparition ou l'augmentation des œdèmes et des phlyctènes. De plus, elle provoque la douleur. La stimulation du système du complément par le venin entraîne, d'une part, la formation d'histamine également induite par la plasmine et/ou certaines enzymes du venin et, d'autre part, la production directe de bradykinine. L'histamine déclenche le relâchement des fibres lisses artériolaires et la contraction des veinules efférentes, ce qui se traduit par une stase capillaire et favorise l'extravasation. Enfin, l'activation du système immunitaire cellulaire entraîne la libération de cytokines qui ont des propriétés multiples sur l'inflammation et sur les défenses de l'organisme en général. L'apparition de l'interleukine 6 (IL-6), qui stimule la synthèse des protéines inflammatoires, est précoce. L'IL-8, qui induit l'adhésion des monocytes aux endothéliums vasculaires, se manifeste plus tardivement. On n'observe pas la production d'IL-1, autre cytokine favorisant l'adhésion des leucocytes aux endothéliums et qui augmente la synthèse des prostaglandines, ni de facteur nécrosant les tumeurs

Figure 24
Étiopathogénie de la nécrose

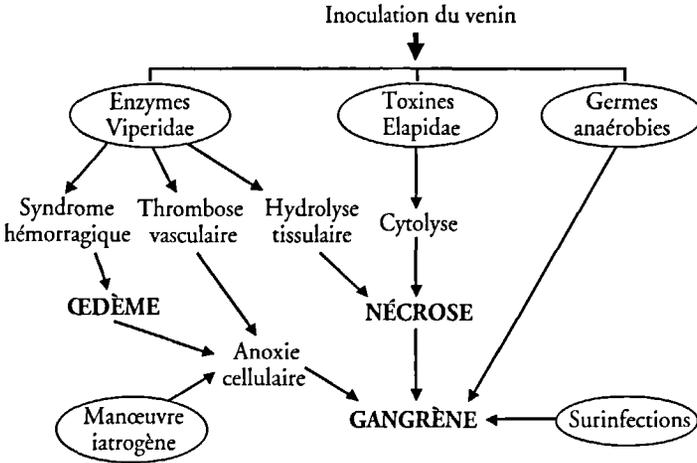
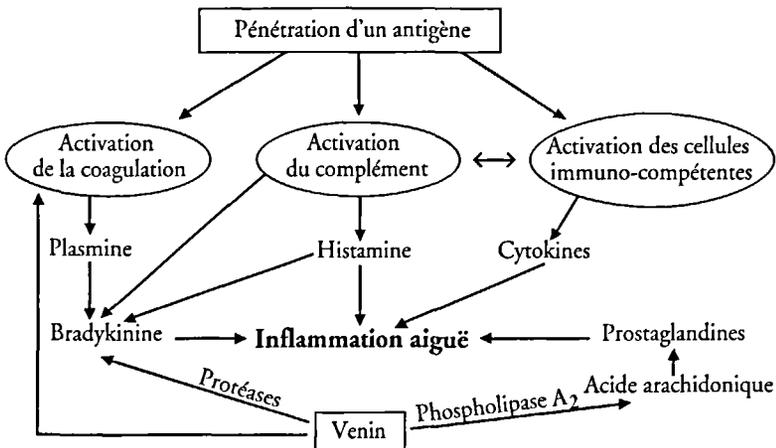


Figure 25
Mécanismes de l'inflammation



(TNF) dont les propriétés sont similaires. À terme, la consommation des facteurs de la coagulation, sous l'action directe du venin ou liée à la destruction de l'endothélium, va entraîner une incoagulabilité sanguine durable, amplifiant encore l'extravasation sanguine. Ainsi, de nombreux facteurs concourent à augmenter la réponse inflammatoire et l'œdème qui a fortement tendance à s'étendre.

Facteurs infectieux

Le troisième facteur qui intervient est la surinfection. La cavité buccale des serpents est fortement septique. De nombreuses bactéries y ont été retrouvées, *Enterobacter* et *Pseudomonas* notamment, qui peuvent être introduites lors de la morsure. En outre, les bactéries présentes sur la peau de la victime ou sur les instruments éventuellement utilisés pour la soigner risquent de contaminer la plaie. Les gestes thérapeutiques de premiers secours, surtout certaines pratiques traditionnelles, scarifications et emplâtres notamment, mais également lors d'une intervention chirurgicale, sont une source évidente de surinfections.

Facteurs iatrogènes

Le dernier facteur est mécanique ; les manœuvres iatrogènes qui visent à ralentir la diffusion du venin ou à l'extraire contribuent, en fait, à arrêter la circulation sanguine et entraînent une anoxie tissulaire. Le garrot est le geste de premier secours le plus utilisé dans les pays tropicaux. Il arrive qu'il reste serré plusieurs heures, voire quelques jours. Les incisions locales, autre pratique très fréquente, altèrent la circulation sanguine et la perfusion tissulaire et augmentent la surface de contact entre le venin et les cellules.

Il faut donc bien distinguer la nécrose imputable à l'action généralement circonscrite du venin sur les tissus de la gangrène induite par l'anoxie tissulaire et la surinfection dont l'apparition est d'emblée régionale et l'origine généralement iatrogène.

Myotoxicité spécifique

Les venins de crotale induisent des nécroses des muscles squelettiques. Celles-ci sont à la fois locales, au site d'injection du venin, et systémiques. Dans les venins des *Crotalus*, on a identifié quatre groupes de molécules responsables de ces nécroses musculaires : les cardiotoxines, les hémorragines, les myotoxines et les phospholipases A₂. Chez les *Bothrops*, il s'agit essentiellement des phospholipases A₂.

L'action des cardiotoxines, encore appelées cytotoxines, est non spécifique : elles hydrolysent la membrane cellulaire.

Les hémorragines détruisent la membrane basale des endothéliums vasculaires, ce qui provoque une anoxie musculaire soit par défaut de vascularisation, soit par la constriction résultant de l'œdème.

Les myotoxines entrent en contact avec la membrane cellulaire, se fixent sur des récepteurs particuliers et provoquent une altération de la perméabilité du calcium conduisant à une rétraction de la cellule et à une nécrose localisée. Cette action se reproduit de proche en proche jusqu'à la destruction totale de la fibre musculaire. Ce phénomène est parfaitement visualisé en microscopie électronique et se traduit par une augmentation très forte des lactate-déshydrogénases, enzymes présentes dans le cytoplasme des cellules musculaires.

La myotoxine de *Philodryas olfersii* hydrolyse les striations transverses des muscles squelettiques et entraîne la dégénérescence du muscle.

Les phospholipases A_2 altèrent la membrane cytoplasmique. On peut rapprocher leur intervention de celle des neurotoxines- β , décrite plus loin.

Pathogénie des nécroses dues aux venins d'Elapidae

Certains Elapidae sont responsables de nécroses sèches et limitées évoluant vers une momification localisée du site de morsure. Cette nécrose peut avoir deux étiologies.

La première est spécifique. Il s'agit d'une nécrose musculaire due à la fonction phospholipasique des neurotoxines- β des Elapidae australiens et marins que l'on retrouve également chez certains Viperidae. Une symptomatologie clinique, histiologique et biologique similaire a été observée lors des envenimations par certains *Micrurus*, notamment *M. nigrocinctus*, *M. alleni*, *M. frontalis* et *M. carinicauda*. Elle se traduit par une myoglobulinurie, une destruction des fibres musculaires striées et une élévation considérable de la créatine-phosphokinase sérique (CPK). Sa concentration est proportionnelle à la quantité de venin inoculée ainsi qu'à l'action myonécrosante déterminée microscopiquement. Le dosage des CPK renseigne donc sur l'intensité de la nécrose musculaire. La proportion relative des différents iso-enzymes permet, en outre, d'identifier l'organe atteint et de localiser le siège de la nécrose.

L'autre est non spécifique et due à la cytolysse provoquée par les cytotoxines particulièrement abondantes dans les venins d'Elapidae. À un premier stade de la nécrose induite par le venin de *Naja nigricollis*, il est observé une congestion vasculaire, un

œdème et une dégénérescence de la couche basale du muscle squelettique autour du point d'inoculation. Les signes de transformation apparaissent en cinq minutes. Une heure après l'injection de venin, une infiltration par une population de cellules mixtes est notée. Vingt-quatre heures après l'injection de venin, la zone nécrotique et sa périphérie sont fortement colonisées par des polynucléaires neutrophiles ou éosinophiles, des macrophages et des mastocytes. Il existe un dépôt de fibrine dans les vaisseaux sanguins. Après dix-huit jours, un épithélium et une couche basale musculaire sont en régénération. Les tissus détruits laissent la place à une cicatrisation fibreuse qui est complète après vingt-huit jours. La myonécrose est due à un ou plusieurs composants spécifiques du venin comme en témoigne la rapidité d'apparition des lésions. Toutefois, il est vraisemblable que les lésions sont partiellement causées (ou majorées) par l'ischémie due à la fois au dépôt de fibrine dans les vaisseaux et à l'œdème.

Les phospholipases, dont les venins d'Elapidae sont également richement pourvus, peuvent aussi expliquer la douleur et l'œdème, certes circonscrit mais patent, que l'on observe dans les envenimations de *Naja nigricollis*, *Naja mossambica* et *Dendroaspis*.

Les autres facteurs, surinfections et garrot, peuvent bien entendu s'ajouter à l'action directe du venin pour conduire à un tableau plus sévère.

TOXICOCINÉTIQUE

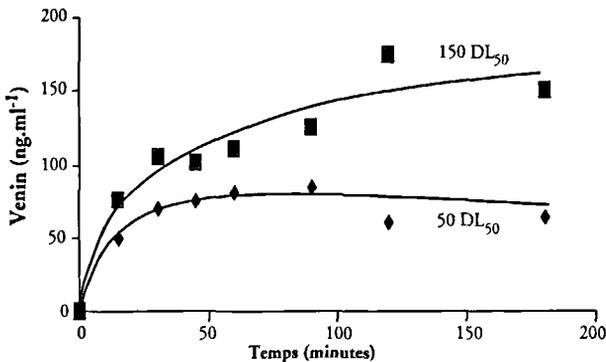
Administré par voie intraveineuse, le venin se distribue en quelques minutes dans l'organisme, puis s'élimine lentement de façon presque linéaire. La demi-vie d'élimination du venin est d'environ 12 heures. Trois jours après son administration, il reste moins de 3,5 % de la dose initiale inoculée.

L'administration par voie intramusculaire, plus représentative des conditions d'une morsure naturelle, se traduit par un phénomène plus complexe. En dix à quinze minutes, le venin gagne le compartiment vasculaire où sa concentration augmente progressivement pour atteindre son maximum en quelques heures. Certaines études cliniques suggèrent que ce pic de concentration est obtenu en moins d'une demi-heure, alors que les dosages expérimentaux montrent qu'il y parvient en deux heures environ. La diffusion du venin dans l'organisme est plus lente que par voie

veineuse. Elle répond probablement à une loi d'action de masse et débute par une phase très rapide qui s'infléchit vers la dixième minute pour aboutir à un plateau avant de décroître progressivement. Le processus de résorption s'étale sur 72 heures, contribuant à maintenir des concentrations plasmatiques élevées de venin. La biodisponibilité totale du venin est de 65 % environ de la quantité inoculée et ne varie pas en fonction de la dose administrée.

Quelles que soient les conditions expérimentales, notamment la quantité de venin inoculée (fig. 26), la distribution du venin est rapide (quelques minutes à quelques heures) alors que son élimination est lente (de l'ordre de trois à quatre jours).

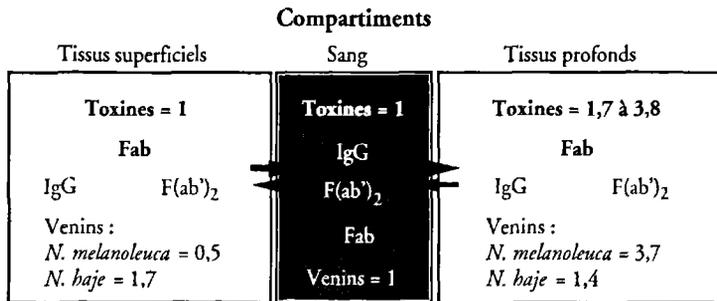
Figure 26
Diffusion du venin dans le secteur vasculaire après administration par voie intramusculaire (d'après AUDEBERT *et al.*, 1994)



Le volume de distribution est supérieur au volume plasmatique, ce qui témoigne du transfert du venin du compartiment vasculaire vers le compartiment cellulaire. La fraction du venin non modifié excrétée sous forme urinaire est constamment inférieure à 5 %. Le venin passe d'abord très rapidement dans les tissus superficiels où le pic est atteint en 15 ou 20 minutes pour les venins de *Naja* par exemple. Dans les tissus profonds, où les venins d'Elapidae riches en toxine diffusent préférentiellement, la concentration du venin est deux à trois fois plus importante que dans le sang (fig. 27).

La concentration maximale de venin dans les tissus profonds est atteinte en 1 à 4 heures selon les espèces. Cela explique l'apparition des troubles cliniques entre 30 minutes et 1 heure et leur augmentation progressive en 4 à 8 heures. Les venins de Viperidae semblent diffuser plus lentement. Ils se concentrent davantage dans le

Figure 27
Diffusion du venin et de l'antivenin dans les compartiments biologiques
 (d'après ISMAIL *et al.*, 1996)



foie ou les reins. Dans le cas d'une injection par voie intramusculaire, une proportion importante du venin est retenue autour du point d'inoculation.

On observe ensuite un phénomène de redistribution du venin à partir des tissus profonds vers le compartiment central pour lequel il présente pourtant une affinité moins grande. Cette redistribution est probablement favorisée par l'élimination du venin, conformément à la loi d'action de masse. À ce phénomène pourrait se rajouter une libération lente du venin confirmée par de nombreuses études expérimentales et cliniques. Cette hypothèse expliquerait la recirculation du venin sept à dix jours après la morsure constatée par de nombreux cliniciens alors que le traitement a été arrêté. Le siège précis de la rétention du venin dans l'organisme n'est pas connu. Certains spécialistes suggèrent que le venin est fixé au niveau de la morsure dont il se libère progressivement. Mais la plupart penchent davantage pour son maintien dans le système lymphatique, hypothèse indirectement étayée par l'inefficacité de l'aspiration instrumentale du venin au niveau de la morsure.

L'élimination du venin s'effectue par voie rénale et digestive.

UTILISATION DES VENINS EN RECHERCHE ET EN THÉRAPEUTIQUE

La grande efficacité des venins et la diversité de leurs propriétés pharmacologiques ont de tout temps fasciné les naturalistes. Les Anciens, Aristote en tout premier lieu,

ont exploité la richesse de la symptomatologie observée à la suite des envenimations ophidiennes pour inclure divers produits provenant des serpents, venin mais également sang et viscères, dans les remèdes utilisés à l'époque. La Thériaque en est un exemple fameux qui s'est perpétué jusqu'à une époque récente.

Le rationalisme du XVIII^e siècle, puis l'expérimentation dès le XIX^e siècle et enfin la technologie moderne ont permis un développement de l'étude des venins et de leur utilisation tant en recherche biologique qu'en thérapeutique.

Les venins de serpent ne sont pas les seuls à être utilisés en recherche ou en médecine. Tous les groupes zoologiques sont concernés : invertébrés (vers, méduses, oursins, cônes, insectes, scorpions, tiques et araignées) et vertébrés (poissons et même mammifères), à l'exception des oiseaux.

Utilisation en recherche fondamentale

Richet, en 1901, découvre l'anaphylaxie en étudiant le venin d'actinie, dont les effets histaminiques exacerbent une réaction physiologique. Arthus, quelques années plus tard, travaillant avec du venin de serpent, définit l'hypersensibilité. Un facteur présent dans le venin de cobra active la fraction C₃ du complément, qui est l'un des facteurs essentiels de la réponse inflammatoire. Secondairement, la consommation de C₃ provoque sa déplétion et induit indirectement un état de tolérance immunologique. L'allergologie était née.

Au début du siècle, Calmette décrit l'hémolyse due au venin de cobra. Delezenne, en 1911, a expliqué ce phénomène en montrant l'action de la phospholipase sur la lécithine et l'activité tensioactive de la lysolécithine.

Rocha e Silva, en 1949, isole les bradykinines libérées lors de la pénétration du venin de Crotalinae dans l'organisme. Les bradykinines sont spontanément libérées lors de la réponse inflammatoire locale. Les venins de vipère induisent et amplifient dans l'organisme ce phénomène naturel.

Le système rénine-angiotensine a été exploré grâce à l'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I en angiotensine II extrait du venin de *Bothrops jararaca*. L'angiotensine II est un puissant vasoconstricteur qui, en augmentant les résistances périphériques, favorise l'élévation de la pression artérielle.

Sasaki, en 1957, a purifié la neurotoxine de *Naja siamensis* qui reproduit intégralement et exclusivement l'effet curarisant du venin découvert un siècle plus tôt par

Claude Bernard. Grâce à cet outil, il a été possible de purifier le récepteur cholinergique de la membrane postsynaptique et de décrire précisément sa structure moléculaire. Les diverses toxines remarquablement spécifiques obtenues à partir des venins d'Elapidae devaient permettre de montrer la complexité de ce récepteur et la diversité de ses sites actifs. La stimulation de chacun d'entre eux explique les effets inhibiteurs compétitifs de certaines substances utilisables en pharmacologie comme en thérapeutique. D'autres toxines agissent sur des récepteurs distincts sensibles au L-glutamate, au système GABA, aux catécholamines ou à d'autres médiateurs du système nerveux central ou périphérique. Il est curieux de constater qu'une étroite relation existe entre le développement de la transmission synaptique et la croissance du neurone ou la multiplication des connexions inter-neuronales.

L'utilisation de l' α -bungarotoxine marquée à l'iode radioactive (I^{135}) a permis de comprendre l'étiologie auto-immune de la myasthénie, maladie qui se traduit par une sévère insuffisance des contractions musculaires conduisant à une paralysie motrice complète. Le nombre de récepteurs cholinergiques est en effet considérablement abaissé à la suite d'une destruction progressive par les anticorps synthétisés contre eux par le malade.

De nombreuses pathologies liées à un dysfonctionnement des récepteurs de l'acétylcholine (maladie de Parkinson, maladie d'Alzheimer, dépression, schizophrénie, névralgies) peuvent être explorées grâce aux neurotoxines. Les toxines actives sur le canal potassium, comme les dendrotoxines, ont permis de montrer la disparition progressive des récepteurs Kv1.1 des canaux potassium lors de la sénescence et leur réduction significative et précoce dans la maladie d'Alzheimer, ce qui ouvre sur de nouvelles perspectives thérapeutiques.

Le facteur de croissance des nerfs (NGF), découvert par hasard dans le venin de cobra, favorise la multiplication rapide des fibres nerveuses périphériques. Ce peptide a une fonction protectrice sur les neurones et oriente la connexion des fibres neuronales entre elles. Utilisé dans les cultures cellulaires, le NGF favorise le développement des synapses et a permis d'en expliquer le mécanisme.

Watson et Crick ont utilisé les nucléotidases de venin de *Naja*, en particulier la 5'nucléotidase, pour déterminer la structure de la molécule d'ADN. Ces enzymes ont longtemps été employées pour déterminer la séquence des bases des différents acides nucléiques avant la découverte des enzymes de restriction.

Les L-amino-acide-oxydases des venins de serpent sont remarquablement spécifiques ; elles ont été utilisées pour vérifier l'isomérisation des acides aminés de synthèse et purifier des acides α -cétoniques.

Les phospholipases sont utilisées pour étudier la physiologie des thrombocytes et des désordres pathologiques à l'origine de certains accidents thromboemboliques. La très grande spécificité enzymatique des phospholipases de venin a permis de montrer des anomalies des phospholipides constitutifs de la membrane plaquettaire chez certains sujets ayant eu des antécédents d'accidents thromboemboliques. Le taux d'acide arachidonique, notamment, est significativement différent chez ces derniers par rapport aux sujets sans antécédent thromboembolique.

Les phospholipases A₂ des venins de serpent sont employées pour solubiliser des protéines intramembranaires et explorer la fonction des différents phospholipides intervenant dans la physiologie de la membrane cellulaire.

D'autres enzymes impliquées dans les troubles de la coagulation sanguine ont également été utilisées pour expliquer ce phénomène physiologique complexe.

Utilisation pour le diagnostic

Les perturbations lipidiques entraînées par certains désordres métaboliques ou infectieux peuvent être dépistées par des réactions utilisant les venins de serpent. L'une des premières, la réaction de Weil, était d'usage courant au début du XIX^e siècle pour le diagnostic précoce de la syphilis. Au début de l'infection tréponémateuse, les hématies du malade sont anormalement sensibles aux facteurs lytiques du venin de cobra.

En 1952, un test de grossesse était préparé en exploitant la sensibilité des hématies de chevaux aux lysophospholipides sériques, plus abondants chez la femme enceinte, après leur libération par les phospholipases du venin de cobra.

L'absence de spécificité d'une telle propriété est rapidement apparue comme une limite inacceptable.

La forte liaison covalente entre les neurotoxines- α et le récepteur cholinergique est exploitée pour doser le taux d'anticorps contre les récepteurs produits par le patient souffrant de myasthénie. Les récepteurs cholinergiques couplés à la neurotoxine- α sont mis en présence de sérum du malade. Les anticorps dirigés contre les récepteurs se fixent sur la préparation. Après élimination des réactifs en excès, il est possible de doser la quantité de récepteurs saturés par les anticorps et de mesurer la concentration de ces derniers. Le traitement de cette maladie, qui se traduit par des symptômes identiques à l'envenimation cobraïque, fait appel à la fois à une médication

immunodépressive (corticoïdes, cyclophosphamide, azathioprine) et à des bloquants de l'acétylcholinestérase (néostigmine, édrophonium).

Les enzymes intervenant sur la coagulation sanguine sont largement utilisées pour le diagnostic des troubles de la coagulation. Parmi celles-ci, les enzymes thrombiniques simulant l'action de la thrombine naturelle sans la reproduire intégralement permettent de disposer de traitements coagulants d'action locale ou générale remarquablement efficaces.

Les enzymes thrombiniques des venins de Viperidae permettent d'explorer la fibrinoformation, temps de formation du caillot, grâce à la transformation du fibrinogène en fibrine, dans certaines circonstances pathologiques. Le défaut de coagulation peut être lié, soit à un taux insuffisant de fibrinogène, soit à la présence d'un inhibiteur naturel, médicamenteux ou toxique, soit à une anomalie qualitative du fibrinogène, congénitale ou acquise. Le temps de Reptilase® est utilisé pour déceler la présence d'un inhibiteur de la fibrinoformation. Ce test hématologique consiste à remplacer la thrombine utilisée dans le test originel du temps de thrombine par une enzyme thrombinique qui n'est pas sensible aux inhibiteurs classiques de la thrombine, notamment l'héparine, ce qui permet un dosage chez les patients traités par l'héparine. La Reptilase® est constituée de batroxobine, enzyme thrombinique extraite du venin de *Bothrops atrox* ou de *B. moojeni*.

Le Stypven®, provenant du venin de *Daboia russelii*, est utilisé comme réactif pour produire la prothrombinase directement sans passer par les phases de contact tissulaire et d'activation des plaquettes ou des facteurs antihémophiliques. Le Stypven® possède des propriétés analogues au facteur VII (proconvertine) qui permet l'activation du facteur IX (facteur antihémophilique) ; ce dernier génère la prothrombinase et constitue la voie physiologique essentielle du premier temps de la coagulation. Le facteur IX activé obtenu est différent morphologiquement du facteur IX activé naturellement par la voie extrinsèque, ce qui confirme que le Stypven® intervient directement sur le facteur IX. Il est ainsi possible de localiser un déficit de la coagulation sanguine situé au niveau de la genèse de la prothrombinase. Le Stypven® est également un activateur direct du facteur X en l'absence de phospholipides, comme en témoigne le clivage partiel de la molécule native donnant naissance à un facteur Stuart actif, mais différent de celui formé naturellement et qui subit une seconde coupure réductrice. Le venin de *D. russelii* est utilisé pour mesurer l'activité du facteur X chez un sujet présentant un déficit de la coagulation.

Le facteur V plasmatique peut également être dosé par divers venins dont ceux de *D. russelii* et d'*Oxyuranus scutellatus*. Une protéinase activatrice de prothrombine transforme la prothrombine en thrombine en présence d'un complexe associant le facteur V, des phospholipides et du calcium. C'est cette propriété qui est utilisée par divers tests, dont le Chromozyme TH[®], qui est constitué d'un substrat chromogénique. L'hydrolyse de ce substrat libère un colorant en quantité proportionnelle à la concentration du facteur V présent dans le plasma à tester.

En cas de déficit de vitamine K, la prothrombine est synthétisée de façon anormale et ne présente plus les groupements carboxyglutamiques indispensables à son activation en thrombine. L'écarine, obtenue à partir des venins de la plupart des *Echis* est capable d'activer le fragment incomplet de prothrombine, appelé acarboxyprothrombine, ce qui permet de confirmer l'existence d'une prothrombine anormale. Des tests utilisant un substrat chromogénique ont été mis au point. Les causes de déficit en vitamines K sont nombreuses : insuffisance hépatique, carences nutritionnelles et, surtout, surdosage de traitements anticoagulants utilisant une antivitamine K. L'écarine est également utilisée pour surveiller le temps de coagulation des patients traités par l'hirudine, anticoagulant extrait de la sangsue, prescrit aux patients allergiques à l'héparine. De même, la carinactinase 1, extraite du venin d'*E. carinatus*, nécessitant la présence de calcium et l'intégrité du domaine G1a de la prothrombine, pourrait être employée pour la surveillance des traitements par anticoagulants oraux. L'activateur de prothrombine présent dans le venin de *Pseudonaja textilis*, la Textarine[®], est actif en l'absence de phospholipides. Cette propriété particulière est exploitée dans un test qui permet d'hydrolyser la prothrombine chez des patients atteints de lupus hémorragique produisant des anticorps contre les phospholipides.

Le Protac[®], extrait du venin d'*Agkistrodon contortrix*, est utilisé pour activer artificiellement la protéine C afin d'en effectuer le dosage. La protéine C, glycoprotéine synthétisée par le foie, possède un double effet anticoagulant. D'une part, elle inhibe les facteurs V (proaccéléline) et VIII (facteur antihémothilique A) activés et, d'autre part, elle stimule la fibrinolyse. Le test au Protac[®] permet de vérifier l'intégrité de la protéine C dont les défaillances congénitales ou acquises sont à l'origine d'un grand nombre de thromboses spontanées, notamment des thrombophlébites superficielles et des thromboses artérielles.

La botrocétine, extraite du venin de *Bothrops jararaca*, est un puissant agrégant plaquettaire permettant le diagnostic de plusieurs maladies hémorragiques d'origine

génétique dont la maladie de von Willebrandt et la dystrophie thrombocytaire hémorragique de Bernard et Soulier. La première est provoquée par le déficit en facteur von Willebrandt, associé au facteur VIII, indispensable à l'adhésion des plaquettes sanguines. À la différence des peptides utilisés habituellement pour doser le facteur de von Willebrandt comme la ristocétine qui n'en reconnaît que les polymères de haut poids moléculaire, la botrocétine se fixe sur toutes les conformations du facteur de von Willebrandt, quelle que soit leur structure dans le plasma. Cela permet un diagnostic plus sensible des différentes formes pathologiques de la maladie de von Willebrandt. La maladie de Bernard et Soulier est caractérisée par l'absence de glycoprotéine I sur la membrane plaquettaire et se traduit par une anomalie de leur adhésion. Le premier temps de l'hémostase est donc fortement perturbé et ces affections sont marquées par un temps de saignement prolongé.

Les hémorragies des venins de certains Viperidae ont été proposées pour le dépistage des sujets atteints de fragilité capillaire congénitale ou acquise.

Utilisation en thérapeutique

Les traitements à base de venin de serpent ont longtemps appartenu aux registres folkloriques ou mystiques. Naguère, le venin de *Vipera aspis* a servi contre la rage déclarée (1835), on a recouru aux venins de cobra ou de crotale dans le traitement de l'épilepsie (1908), des douleurs cancéreuses (1930) et aux venins de Viperidae dans le contrôle des hémorragies (1935). En dehors de cette dernière utilisation, encore en vigueur, toutes les autres ont été abandonnées, en raison de leur inefficacité et de leur danger.

Les venins sont également préconisés en homéopathie dans diverses indications.

Commercialisées à partir des années 1930, les préparations analgésiques contenant des venins de *Naja* ou de *Crotalus durissus terrificus* ont disparu dans les années 1960. Les effets indésirables étaient relativement importants, mais certaines mentionnaient des propriétés anti-œdémateuses, anti-inflammatoires, voire antitumorales. Leur principal avantage était d'éviter la dépendance que l'on observe avec les morphiniques. Outre que les propriétés des venins sur la sédation de la douleur étaient contestées par de nombreux praticiens, l'amélioration des autres traitements analgésiques a fait abandonner ces médicaments héroïques. Si les indications cancérologiques sont discutables, le bloc synaptique obtenu par les neurotoxines pourrait expliquer les effets antalgiques en rhumatologie par immobilisation de l'articulation.

Ils ont également été prescrits comme anti-convulsifs.

La notexine, qui est une neurotoxine pré-synaptique isolée de *Notechis scutatus* (Elapidae australien) détruisant les terminaisons nerveuses, est utilisée en traitement local pour éliminer les neurones altérés observés dans les myopathies congénitales et permettre ainsi une régénération à partir de cellules nerveuses saines.

L'utilisation des venins comme agent hémostatique remonte à la fin du XVIII^e siècle, lorsque Fontana en 1767 a décrit les effets coagulants du venin de vipère. Les venins complets, plus ou moins dilués, d'*Agkistrodon*, de *Notechis*, de *Cerastes*, de *Naja* et de *Bothrops* ont été employés pour tenter de traiter les hémorragies spontanées ou accidentelles dans l'hémophilie, les traumatismes ou encore diverses pathologies de l'hémostase. Une meilleure identification des composants du venin actifs sur la coagulation sanguine et, surtout, le développement des techniques de purification ont conduit à la commercialisation de plusieurs spécialités pharmaceutiques.

Actuellement, la Reptilase® et la Bothropase®, enzymes thrombiniques homologues de la thrombine provenant du venin de *Bothrops jararaca*, sont commercialisées comme agents hémostatiques en traitement local. Leur importance en thérapeutique, réduite depuis le développement des traitements de substitution et l'utilisation de thrombine naturelle d'origine humaine ou bovine, pourrait redevenir réelle en raison des risques inhérents à ce type de thérapeutique, notamment à des contaminations par des agents infectieux non conventionnels (encéphalite spongiforme bovine), des virus de l'hépatite ou celui de l'immunodéficience humaine... L'absence d'immunogénicité croisée entre les différentes enzymes thrombiniques permet d'alterner leur utilisation.

La batroxobine (*Bothrops moojeni*) provoque le clivage du fibrinogène en fibrinopeptide A et permet la libération de fibrine I qui stimule les activateurs de plasmineogène de l'endothélium vasculaire et active la protéine C. La friabilité de la fibrine formée par la batroxobine écarte tout risque de thromboses vasculaires. De plus, le taux de fibrinogène est abaissé par consommation et les effets anticoagulants de la plasmine et de la protéine C vont réduire la viscosité du sang et par conséquent les risques thromboemboliques. La bothrojaracine, extraite du venin de *B. jararaca*, inhibe partiellement la thrombine en bloquant les récepteurs du fibrinogène et de l'héparine, mais en laissant certaines propriétés catalytiques lui conférant un pouvoir antithrombotique. L'ancrod (*Calloselasma rhodostoma*), utilisé depuis longtemps comme hémostatique sous le nom d'Arvin®, est aujourd'hui proposé comme anti-

thrombotique sous le nom de Viprinex®. Plusieurs de ces enzymes thrombiniques font actuellement l'objet d'essais cliniques prometteurs aux États-Unis, en Chine et au Brésil notamment. La limite de ce type de traitement pourrait être une genèse d'anticorps dirigés contre l'enzyme, souvent de haut poids moléculaire, lors d'une administration prolongée de celle-ci. Ce risque est désormais limité par le large éventail d'enzymes thrombiniques ayant une faible parenté immunologique.

Le contrôle des thromboses bénéficie également de métallo-protéases possédant une activité fibrinolytique ou fibrinogénolytique. La fibrolase, extraite du venin d'*Agkistrodon contortrix*, et l'activateur de plasminogène isolé du venin de *Trimeresurus stejnegeri*, le TSV-PA, pourraient être utilisés comme agents fibrinolytiques dans les embolies vasculaires. Ces deux molécules peuvent être produites par génie génétique sous forme recombinante.

La thrombine est utilisée en chirurgie comme suture biologique pour obtenir l'adhésion de deux surfaces cellulaires. L'action catalytique de la thrombine sur le fibrinogène permet la polymérisation *in situ* de la fibrine avec les protéines tissulaires. Les risques de contamination de la thrombine naturelle font préférer les enzymes thrombiniques de venins de Viperidae. Le Vivostat® (batroxobine) est utilisé en chirurgie depuis 1995. La batroxobine est mise à incuber avec le sérum du patient. Le caillot de fibrine I est débarrassé de la batroxobine à pH acide, puis remis en solution avec un tampon neutre pour être appliqué sur la plaie où la polymérisation est immédiate. Ce type de suture biologique présente l'intérêt d'être diffus, résistant, rapide, résorbable et propre.

L'inhibition de l'adhésion cellulaire provoquée par les désintégrines peut être mise à profit dans de nombreuses circonstances, notamment certaines pathologies thromboemboliques dues à l'agrégation plaquettaire. L'échistatine, extraite du venin d'*Echis carinatus*, est proposée sous le nom d'aggrastat (Tirofiban®) dans la prévention des thromboses au cours de la maladie angoreuse.

La lébécétine, désintégrine extraite du venin de *Macrovipera lebetina*, fait l'objet de recherches expérimentales en vue d'une utilisation comme anticancéreux dans le mélanome notamment. L'éristostatine, une désintégrine extraite du Viperidae désertique *Eristocophis macmahoni*, ne présente pas d'action cytotoxique directe sur les métastases de mélanome malin mais elle induit une apoptose, c'est-à-dire une auto-destruction prématurée de ces cellules par un mécanisme cytotoxique intrinsèque. La contortrostatine, isolée du crotale nord-américain *Agkistrodon contortrix*, inhibe l'adhésion de nombreuses cellules cancéreuses aux protéines de structure, ce qui les

empêche de traverser les membranes basales et bloque leur dispersion dans l'organisme. Cette propriété est partagée par plusieurs désintégrines de Viperidae qui pourraient ainsi limiter le processus métastatique à l'origine de la dissémination des cellules cancéreuses dans l'organisme.

À partir des venins de *Bitis arietans* et de *Calloselasma rhodostoma*, il a été possible de purifier du facteur VIII (facteur antihémophilique A), qui peut être administré à des hémophiles.

Une substance de faible poids moléculaire isolée du *Bothrops jararaca* bloque la dégradation de la bradykinine qui est un vasodilatateur puissant. Cette molécule est aussi capable d'inhiber l'enzyme permettant la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II, hormone vasoconstrictrice du système rénine-angiotensine-aldostérone. L'aldostérone provoque une rétention du sodium et une fuite du potassium, facteurs favorisant l'hypertension artérielle par augmentation du volume extracellulaire. Cette substance agit donc à deux niveaux : elle entraîne, d'une part, une chute du taux plasmatique de l'angiotensine II et de l'aldostérone, toutes deux impliquées dans l'élévation de la pression artérielle et, d'autre part, une élévation du taux de bradykinine. Les médicaments qui ont été synthétisés sur le modèle de cette molécule (Captopril®, Lopril®, Captoplane®) réduisent le volume plasmatique et les résistances périphériques, principales causes de l'hypertension artérielle. De plus, ces médicaments ne présentent pas d'effet rebond, l'un des effets indésirables sérieux de ce type de traitement.

La hyaluronidase est utilisée pour favoriser la diffusion des substances aqueuses dans les œdèmes et les hématomes. Elle a été proposée, en association avec des médicaments, pour en faciliter la pénétration au niveau de leur site d'action.

Le facteur du venin de cobra, ou CVF, active deux fractions du complément, le C₃ et le C₅. L'activation du C₃ est généralement plus importante et entraîne sa déplétion suite à une consommation accrue. Cette propriété est exploitée expérimentalement pour induire un état de tolérance lors de la transplantation de cellules hétérologues. L'administration de CVF vingt-quatre heures avant l'injection de myoblastes, cellules musculaires indifférenciées, permet leur survie et la colonisation de muscle atteint de dystrophie musculaire de Duchenne. En outre, des transplantations de xélogreffe, notamment de porc, ont été significativement prolongées chez les animaux préalablement traités par du CVF.

Antidotes et immunothérapie

Intuitivement, le traitement des envenimations peut être abordé par deux voies complémentaires : l'approche symptomatique qui vise à corriger les effets pathologiques induits par le venin et l'inhibition du principe actif après sa pénétration dans l'organisme. La médecine traditionnelle comme la médecine moderne poursuivent ces deux objectifs. Associer l'empirisme de la première aux déductions expérimentales de la seconde pourrait optimiser le traitement des morsures de serpent.

MÉDECINE TRADITIONNELLE

Le choix des plantes utilisées par les thérapeutes traditionnels repose sur un ensemble de raisons dont certaines peuvent nous paraître éloignées de la logique cartésienne. Toutefois, l'empirisme joue un rôle non négligeable et les résultats de siècles d'observation médicale ne sont pas dénués d'intérêt. Progressivement, nous rejoignons ainsi, *via* le sens clinique des praticiens, un raisonnement expérimental plus en rapport avec notre rationalisme.

Physionomie

L'aspect évocateur de certaines plantes a induit l'idée de les utiliser pour traiter un mal qui semblait en rapport direct avec l'image renvoyée par le végétal. Paracelse a ainsi développé la « théorie des signatures », selon laquelle la forme, la couleur, et même la saveur, traduisent les propriétés thérapeutiques de chaque plante. Le *Rauwolfia serpentina*, Apocynaceae dont on sait maintenant qu'il ne possède aucun effet antidote mais, en revanche, une action tranquillisante, présente des racines qui simulent parfaitement des serpents, comme son nom le rappelle.

Folklore

De vieilles légendes peuvent aussi avoir suggéré au thérapeute des vertus révélées par une divinité ou un être surnaturel plus avisé que nous. *Ophiorthiza mungos*

(Rubiaceae) serait, selon une légende hindoue, consommée par les mangoustes lorsqu'elles sont mordues au cours d'un combat contre un cobra royal. Aucune activité antivenimeuse de cet arbuste n'a été confirmée à ce jour. La fleur de *Feretia apodanthera* (Rubiaceae) serait un mets apprécié des serpents : elle est donc utilisée pilée et avalée avec de l'eau en cas de morsure pour empêcher l'envenimation.

Effet répulsif

Avec l'effet répulsif, nous entrons dans le domaine de l'observation. Par quels moyens certains thérapeutes ont-ils découvert les propriétés répulsives de plantes, nul ne peut le dire avec certitude. Ils peuvent avoir constaté l'absence de serpents dans des zones à fort peuplement spécifique. À moins qu'ils n'aient patiemment testé les plantes supposées permettre aux charmeurs de serpents de manipuler leurs pensionnaires avec plus de sécurité. Quoi qu'il en soit, les résultats expérimentaux confirment souvent ces propriétés répulsives.

Effet symptomatique

L'action pharmacologique de certaines plantes soulage indiscutablement les patients présentant des troubles consécutifs à la morsure d'un animal venimeux. Le traitement vise à combattre les symptômes observés lors d'une envenimation ; il présente un intérêt évident lors d'envenimation de gravité intermédiaire ou sévère. La réputation d'une plante peut être illusoire ou arbitraire, en vertu des critères énoncés ci-dessus. Elle peut aussi correspondre à une action avérée, de découverte fortuite ou à la suite de déductions fondées sur l'observation clinique.

L'effet symptomatique peut venir renforcer un effet antidote ou se confondre avec lui. L'utilisation de la préparation thérapeutique a pour principal objectif de réduire les troubles cliniques observés au cours de l'envenimation. Elle va donc s'exercer sur des symptômes plus ou moins intriqués, d'importance variable selon les patients, en fonction du serpent agresseur, de la susceptibilité de la victime et des interventions thérapeutiques conduites après la morsure. Si l'association symptomatique s'explique aujourd'hui grâce à une meilleure connaissance de la composition des venins et de la toxicocinétique de leurs composants, la pharmacopée traditionnelle suit une démarche plus clinique qui isole les symptômes et les considère indépendamment les uns des autres. Ces symptômes peuvent être classés en deux groupes, respectivement pour les Viperidae et les Elapidae (tabl. VIII).

Tableau VIII
Symptômes comparés de l'envenimation par Viperidae et Elapidae

Symptômes	Viperidae	Elapidae
douleur	fréquente et importante	en général anesthésie et paresthésies
inflammation	fréquente et importante	rare
digestifs	parfois	fréquents et importants
œdème	extensif	rare et faible
paralysies	rare	oui
asphyxie	rare	oui
hémorragies	abondantes	non, sauf Elapidae australiens
choc /coma	oui	oui
nécrose	fréquente et extensive	rare et limitée

De nombreuses plantes possèdent des propriétés susceptibles de traiter ces troubles cliniques. Elles sont souvent administrées en association avec des antivenimeux reconnus, dont elles se distinguent toutefois par une utilisation plus large, souvent à la portée du grand public. L'annexe 2 donne une liste non exhaustive des plantes utilisables dans ce cadre. Pour certaines d'entre elles, l'action symptomatique n'a pas été confirmée et mérite une expérimentation appropriée. En outre, il existe parfois des effets indésirables pouvant induire des complications ou accentuer la toxicité du venin (tabl. IX).

Tableau IX
Propriétés symptomatiques recherchées lors de l'utilisation des plantes antivenimeuses

Symptômes	Activité recherchée	Effets indésirables
douleur	antalgique, anti-inflammatoire	hémorragies
œdème	anti-inflammatoire	hémorragies
nécrose	anti-inflammatoire	hémorragies
angoisse	sédatif	baisse pression artérielle
infection	antiseptique	
hémorragies	hémostatique	
troubles respiratoires	analeptique respiratoire	
troubles digestifs	antispasmodique	dépresseion respiratoire
choc, baisse pression artérielle	tonicardiaque analeptique circulatoire	toxique
fièvre	diurétique anti-inflammatoire	baisse pression artérielle hémorragies
paralysies	stimulation motrice	toxique

Action antalgique

Cette propriété est souvent confondue avec l'action anti-inflammatoire. L'action du venin de Viperidae est particulièrement douloureuse et nécessite parfois un traitement antalgique vigoureux. Le pavot, *Papaver somniferum*, de même que certaines Solanaceae (*Datura* sp., *Nicotiana tabacum*) sont couramment proposés par certains thérapeutes traditionnels. D'autres font appel à des sédatifs puissants comme le *Rauwolfia* sp., dont sont extraits la réserpine, un antihypertenseur, et la raubasine, agoniste des benzodiazépines, ou *Valeriana officinalis*, dont on tire la valériane, alcaloïde antispasmodique et fébrifuge.

Action anti-inflammatoire

L'action anti-inflammatoire est la plus courante et la plus répandue. Elle a été observée avec les flavonoïdes, les coumarines, les triterpènes, les stérols autres que les corticoïdes, et les saponines. Les flavonoïdes, par exemple, inhibent les réactions enzymatiques permettant la synthèse des prostaglandines à partir de l'acide arachidonique. L'acide aristolochique, extrait de nombreuses espèces de végétaux du genre *Aristolochia* (Aristolochiaceae) largement répandu dans le monde, est un antagoniste compétitif de la plupart des phospholipases A₂ de venin de serpent contre lesquels il a été testé. La cépharanthine, alcaloïde extrait de *Cepharanthus cephalantha* (Menispermaceae), inhibe les phospholipases *in vitro*. L'extrait aqueux de *Diodia scandens* est à la fois un antihistaminique, médiateur humoral essentiel de l'inflammation, et un antisérotoninique dont le rôle dans l'inflammation est moins évident. Le vélutinol A, un stéroïde obtenu du rhizome de *Mandevilla velutina* (Apocynaceae), réduit fortement l'inflammation provoquée par les phospholipases.

Action locale : anti-œdémateuse, antiseptique et anti-nécrotique

Ces symptômes sont souvent mal individualisés par les tradipraticiens qui associent ou confondent douleur, inflammation, œdème, gangrène et nécrose, et recherchent un traitement général des plaies. Toutefois, certaines plantes présentent des propriétés plus directement anti-œdémateuses ou antiseptiques. Il peut être intéressant de les distinguer des plantes anti-inflammatoires, dont le mode d'action systémique peut avoir un grand intérêt en dehors des envenimations.

Action sur l'hémostase

Plusieurs propriétés des venins sont concernées et il est difficile de déterminer quels sont les modes d'action des plantes qui présentent une efficacité réelle.

Une action hémostatique locale, assurant la protection des parois vasculaires, permet de compenser l'action des hémorragines qui détruisent l'endothélium vasculaire. Ces dernières provoquent l'extravasation sanguine, responsable du saignement persistant au siège de la morsure, au niveau de cicatrices anciennes, voire sur l'endothélium sain, ce qui se traduit par un purpura ou des phlyctènes séro-sanglantes. Certaines plantes possèdent une activité hémorragique par activation du système de la coagulation ou par leur propriété protéolytique dissolvant le caillot sanguin (papaye, ananas, par exemple) ; elles vont s'opposer au premier stade de thromboses disséminées sous l'action du venin. Cette action protéolytique, parfois proche de celle de la plasmine physiologique, peut éviter les complications tardives de l'envenimation vipérine.

Ces propriétés doivent être distinguées de l'inhibition directe des enzymes du venin activant la coagulation sanguine et qui constitue un effet antidote spécifique que nous verrons ultérieurement.

*Action adjuvante indirecte :
diurétique, tonicardiaque*

Favoriser la diurèse est un souci majeur du tradipraticien qui souhaite éliminer rapidement le toxique. De nombreuses plantes ont des propriétés diurétiques reconnues et sont largement employées dans les affections fébriles ou les intoxications pour accélérer la guérison.

De même, en présence d'un état somnolent ou d'un coma, le tradipraticien peut administrer un « remontant » qui est bien souvent un tonicardiaque.

Effet antidote

Cet effet ne peut être confirmé que par une étude expérimentale rigoureuse. L'antidote peut s'opposer au venin de deux manières. L'antidote systémique intervient sur une fonction perturbée par le venin et agit par compétition ou antagonisme pharmacologique. Il protège ou rétablit la fonction physiologique visée par le venin. L'antidote spécifique inhibe, à l'échelle moléculaire, le composant toxique du venin. Il s'oppose donc directement au venin lui-même.

Antidotes systémiques

Ils concernent une fonction physiologique cible du venin. Trois modes d'action peuvent être décrits : la compétition, l'antagonisme et la stimulation immunologique.

Compétition

La compétition conduit à la substitution du toxique par l'antidote au niveau du site effecteur. Selon la toxicité propre du compétiteur et sa capacité à activer ou inhiber la fonction correspondante, l'antidote sera plus ou moins efficace. La substitution peut être spécifique si le même site effecteur est touché ou para-spécifique (ou croisée) si un site voisin est concerné mais que cela modifie suffisamment le site effecteur pour empêcher l'action du toxique.

Cette compétition peut être liée à une similitude moléculaire, comme dans le cas d'un peptide isolé de l'écorce de *Schumanniohyton magnificum* et des cardiotoxines de *Naja*. Ce peptide possède un poids moléculaire de 6 kDa et une composition en acides aminés voisine de celle des cytotoxines d'Elapidae. L'action inhibitrice du peptide sur les cardiotoxines est dose dépendante, suggérant une compétition au niveau du site effecteur de la membrane cellulaire. L'atropine, alcaloïde de la belladone et de diverses autres Solanaceae, est un compétiteur des neurotoxines présentes dans les venins des *Dendroaspis* (mamba) se fixant sélectivement sur les récepteurs muscariniques de l'acétylcholine.

Un extrait de racine de *Securidaca longepedunculata*, arbuste des savanes africaines, viendrait se fixer à proximité du récepteur cholinergique de la membrane postsynaptique (fig. 28) et empêcherait, par encombrement stérique, la neurotoxine de *Naja* de s'y attacher et d'induire la paralysie par bloc neuro-musculaire.

Une action similaire pourrait expliquer l'inactivation de la neurotoxine de *Naja siamensis* par un extrait de *Cucurma* sp. La compétition de cet extrait s'exerce aussi bien sur la préparation nerf-muscle isolée que *in vivo* sur la souris lorsque le venin et l'antidote sont administrés par la même voie. En revanche, l'extrait de *Cucurma* n'inactive pas la d-tubocurarine.

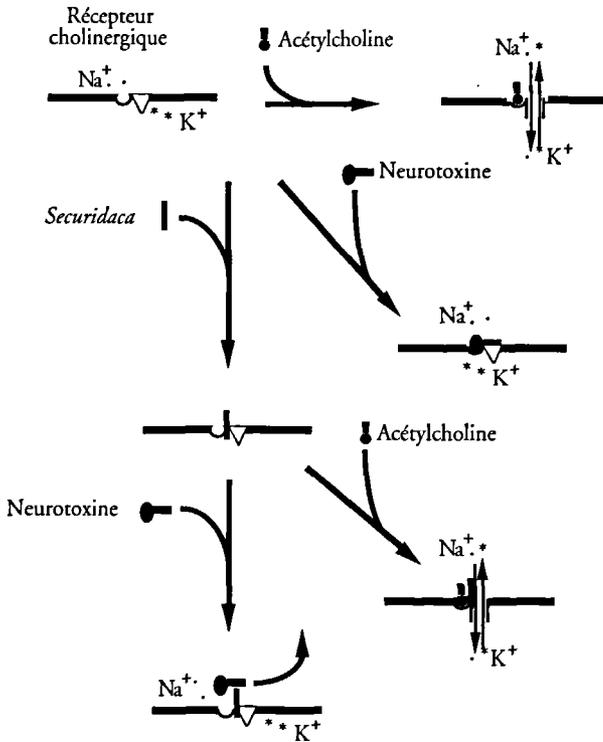
Strophantus gratus, dont est extrait l'ouabaïne, inhibe la pompe potassium et stimule la pompe calcium (effet inotrope positif et chronotrope négatif), deux systèmes très sollicités par les neurotoxines de serpent.

Antagonisme

L'antagonisme relève d'une action opposée entre l'antidote et le venin sur le même système. Le venin déclenche une réaction de l'organisme qui est directement combattue par l'antidote.

L'action anticholinestérasique de *Physostigma venenosum* (ou fèves de Calabar) et de *Tabernanthe iboga* est similaire à celle de la néostigmine. Cette dernière, en inhibant

Figure 28
Mode d'action de *Securidaca*



l'hydrolyse de l'acétylcholine, maintient le médiateur sur son récepteur, ce qui empêche la fixation de la neurotoxine et permet le passage de l'influx nerveux.

Mandevilla velutina inhibe la bradykinine, acteur essentiel de l'inflammation.

L'extrait alcoolique de *Diodia scandens* (Rubiaceae), plante largement utilisée contre les morsures de serpents en savane nigériane, est sans action sur le plasma normal mais inhibe la coagulation sanguine induite par le venin d'*Echis ocellatus* lorsque ce dernier est ajouté au plasma frais. L'extrait semble s'opposer à l'action de l'un des facteurs coagulants présents dans le venin d'*E. ocellatus*.

Les racines d'*Hemidesmus indicus* et, dans une moindre mesure, celles de *Pluchea indica*, deux plantes médicinales indiennes, inhibent à la fois les facteurs coagulants et anticoagulants du venin de *Daboia russelii* et réduisent significativement la toxicité de son venin.

De nombreuses plantes sont actives sur l'agrégation plaquettaire à l'instar des venins de Viperidae. Ainsi, *Capsicum frutescens*, le piment, est anti-agrégant et *Aloe vera*, l'aloès, agrégeant.

Stimulation immunologique

Cette propriété conduit à une élimination rapide du toxique par phagocytose et destruction des antigènes avant ou après complexion par le complément. L'antidote peut également contrôler la prolifération lymphocytaire en réponse au stimulus inflammatoire et la production de cytokines. Une nette stimulation non spécifique de la réponse immune à médiation cellulaire est observée après la mise en contact *in vitro* des lymphocytes avec *Boerhavia diffusa*. On attribue la potentialisation de l'efficacité de l'immunothérapie associée au traitement par les plantes à une amélioration de la présentation de l'antigène toxique vis-à-vis des anticorps. Cela a été confirmé avec des extraits de *Cucurma longa*, *Hemidesmus indicus*, *Dioda scandens* et *Okoubaka aubrevillei*.

Antidotes spécifiques

Ils agissent directement sur le venin et en inhibent l'action. Cette inhibition peut résulter d'une déformation moléculaire, d'une action chimique directe sur le venin ou d'une modification majeure de l'environnement chimique. Dans les deux premiers cas, l'efficacité de l'antidote dépendra directement de la probabilité de rencontre entre les deux molécules, donc de leur vitesse de diffusion et de leur concentration respectives. L'immunoglobuline spécifique remplit parfaitement cette fonction en venant se lier à l'antigène (enzyme ou toxine du venin), favorisant sa précipitation et/ou son élimination par les reins ou le système immunitaire. Certaines plantes possèdent une activité inhibitrice spécifique des enzymes toxiques des venins. Des extraits de plantes ayant une activité antiphospholipasique ont ainsi été identifiés.

Le mode d'action du punarnavoside, antifibrinolytique extrait de *Boerhavia diffusa*, pourrait s'expliquer par une inhibition directe des fibrogénases des venins selon un mécanisme à élucider. De même, un extrait méthanolique d'un cèdre sud-américain

(*Guazuma ulmifolia*) inactive l'enzyme thrombinique du venin de *Bothrops asper* et en réduit significativement la toxicité.

L'extrait éthanolique de racines d'*Aristolochia radia*, plante de Formose, inhibe l'activité hémorragique de *Trimeresurus gramineus*, *Protobothrops mucrosquamatus* et *Deinagkistrodon acutus* mais est sans effet sur les venins de *Naja atra* ou de *Bungarus multicinctus*. Le mode d'action en est encore inconnu.

Inhibition par déformation moléculaire

La déformation moléculaire peut être la conséquence de l'occupation du site actif de la protéine toxique ou d'un site voisin qui va modifier la conformation du site actif.

Inhibition par modification chimique

Certains auteurs ont décrit une oxydation ou une réduction de l'enzyme responsable de l'une des actions toxiques du venin. De même, l'hydrolyse totale ou partielle du composé toxique peut être observée. Cela a été constaté avec le schumanniofoside extrait de *Schumanniophyton magnificum*, ou avec l'inhibiteur de la trypsine extrait du soja (*Soja hispida*).

Modification de l'environnement chimique

La chélation d'un coenzyme (le calcium notamment) ou la mobilisation du substrat (le fibrinogène par exemple) par l'antidote, entraînant ou non sa transformation, peut limiter l'action des enzymes du venin et par conséquent leur toxicité.

Traitements mécaniques

Garrot

Cette technique a été recommandée par Galien au II^e siècle après J.-C. Plusieurs expérimentateurs aux XVII^e et XVIII^e siècles, notamment Francesco Redi et Felice Fontana qui ont les premiers étudié l'action du venin de vipère chez l'animal, ont confirmé ces observations. Plus récemment, il a été montré que le garrot n'empêchait pas la mort de l'animal lorsque la dose de venin injectée dépassait un certain seuil ; en revanche, l'ensemble des auteurs s'accordent sur le fait que le garrot retarde l'apparition des symptômes et que ces derniers sont brutalement aggravés par la levée du garrot. En outre, les complications nombreuses et sévères liées au maintien d'un garrot pendant trop longtemps sont connues : gangrène nécessitant une amputation large, voire choc septique mortel. On peut en déduire que, si le garrot présente l'avantage de ralentir la diffusion du venin, il comporte deux risques importants :

d'une part, concentrer les déchets cellulaires qui seront brutalement libérés dans le flux sanguin lorsque l'on retirera le garrot et, d'autre part, provoquer une anoxie tissulaire dans la partie distale, ce qui est une source de complications majeures, indépendamment de l'action locale du venin lui-même.

Aspiration

L'extraction du venin est une démarche préconisée depuis que l'envenimation est associée à la pénétration d'une substance exogène. La rationalité de cette méthode – l'élimination physique du venin par le point de pénétration – est évidente. Pour autant, l'efficacité n'en a toujours pas été démontrée, malgré de nombreuses tentatives.

La succion de la plaie, méthode romantique et probablement inefficace, peut s'avérer dangereuse pour l'opérateur en raison du contact avec les sécrétions de la victime, son sang notamment, plus que par une hypothétique pénétration de venin par les muqueuses ou par une plaie buccale du secouriste.

La pierre noire, fragment d'os torréfié en milieu réducteur, ce qui lui confère ses propriétés adsorbantes et les divers systèmes d'aspiration instrumentale du venin (Aspivenin[®], Extractor[®], Venom-Ex[®]) peuvent être rangés dans une catégorie très voisine de la thérapeutique traditionnelle. Provenant d'Inde, la pierre noire est arrivée en Europe vers 1650. Elle est mentionnée pour la première fois dans un document de vulgarisation sur les mœurs extrême-orientales datant de 1656. Ce document associe l'origine du musc chinois et la pierre noire qui proviendrait de la tête des serpents venimeux. Selon les recommandations de l'époque, la pierre est placée sur la plaie. Elle y adhère fortement et en extrait le poison, se détachant spontanément lorsque le poison est absorbé. Elle est ensuite régénérée quand on la met à bouillir dans du lait et peut ainsi servir indéfiniment. C'est la même recette qui existe encore aujourd'hui. La symbolique de ce remède est forte. Ses origines mystiques, son procédé de fabrication jalousement tenu secret, les « preuves » de son efficacité, la régénération dans le lait, antitoxique traditionnel dont la blancheur virgine tranche sur la noirceur du mal contribuent à sa réputation. La pierre noire est encore largement commercialisée dans les pays en développement.

Les systèmes d'aspiration instrumentale ont fait l'objet d'études expérimentales qui ont montré leur faible efficacité. Le venin diffuse très rapidement dans l'organisme et l'action locale de l'aspiration est trop limitée pour avoir un rendement suffisant. La récupération de venin est négligeable et l'évolution n'est pas significativement dif-

férente entre le groupe traité et le groupe témoin. En outre, certains auteurs attirent l'attention sur le fait que l'aspiration effectuée à l'aide d'un appareil à forte dépression favorise l'apparition de lésions nécrotiques au niveau de la zone d'application de la ventouse. Cette méthode risque donc de faire perdre un temps précieux et d'entraîner une aggravation des lésions, surtout si elle s'accompagne d'un débridement ou d'une incision cutanée.

Dénaturation chimique

L'application locale de substances chimiques est également très souvent pratiquée. Les produits utilisés sont variables et leur usage est bien souvent sans fondement scientifique. Les acides, bases, détergents, liquides biologiques divers (bile ou urine notamment) répondent davantage à des critères irrationnels qu'à une expérimentation rigoureuse. Inhiber le venin encore présent au niveau de la morsure est une démarche intéressante si elle est effectuée précocement. Certains inhibiteurs d'enzymes peuvent jouer ce rôle efficacement. Encore faut-il éviter les substances agressives qui risquent d'aggraver les lésions.

L'utilisation d'antiseptiques, s'ils ne réduisent pas la toxicité du venin, assurera une prévention des surinfections dont la part dans les complications locales est loin d'être négligeable.

Dénaturation physique

La chaleur, sous forme de flamme nue ou de cautère, provoque des brûlures sévères. Quelle que puisse être l'action de la chaleur sur les protéines du venin, les lésions causées par les brûlures sont considérables et hors de proportion avec l'improbable efficacité de cette méthode.

Le choc électrique, dont l'origine est amérindienne, est l'objet de controverses. Ce traitement proviendrait d'une légende amazonienne selon laquelle les Indiens se soignent des envenimations par électrocution à l'aide d'un poisson torpille. Que cette pratique curieuse soit réelle ne prouve évidemment pas qu'elle est efficace. Elle est douloureuse et dangereuse. Les justifications pseudo-scientifiques – ionisations des protéines du venin, stimulation des défenses de l'organisme ou électro-spasme vasculaire ralentissant la diffusion du venin – sont dérisoires face à l'inefficacité totale démontrée lors de multiples études cliniques et expérimentales.

Dans la plupart des cas, la diffusion très rapide du venin limite l'intérêt de ces méthodes, dont les effets secondaires sont souvent très sévères.

PRINCIPES ET MÉCANISMES DE L'IMMUNOTHÉRAPIE

La sérothérapie antivenimeuse a maintenant plus d'un siècle. Après sa découverte, son utilisation thérapeutique s'est très rapidement développée dès la fin du XIX^e siècle.

Sewall, en 1887, immunise un pigeon contre du venin de *Sistrurus catenatus* par inoculations répétées de venin glyciné. Même si le protocole expérimental était imprécis et non standardisé, le pigeon pouvait supporter jusqu'à six fois la dose mortelle de venin. Roux et Yersin, en 1888, ont montré que le sang d'un animal immunisé contre la toxine diphtérique protège un animal naïf contre la diphtérie. Behring et Kitasato, en 1890, ont confirmé cliniquement le transfert passif de l'immunité contre la diphtérie et le tétanos et ont de ce fait inventé la sérothérapie. Se fondant sur cette découverte, Chauveau proposa d'appliquer aux sécrétions cellulaires toxiques les procédés d'atténuation utilisés pour les sécrétions microbiennes. Sous son influence, et avec la collaboration de Bertrand, Phisalix établit en 1894 la propriété antitoxique du sang des animaux vaccinés contre le venin de vipère au moyen d'un venin atténué par la chaleur. La même année, Calmette, qui avait travaillé sur du venin de cobra à Saigon puis à l'Institut Pasteur de Paris, étudia trois protocoles d'immunisation et constata comme Phisalix et Bertrand que le sérum des animaux vaccinés avait également une action thérapeutique. Le premier, Calmette prépara un sérum antivenimeux d'usage médical contre les morsures de cobras de l'Inde et se fit le véritable promoteur de la sérothérapie antivenimeuse, de sorte que les premiers résultats de Phisalix et Bertrand, et plus encore ceux de Sewall, tombèrent quelque peu dans l'oubli. À la suite de Calmette, qui commercialisa le sérum antivenimeux contre le venin de cobra à Saigon en 1896, de nombreux médecins devaient développer dans leur pays ou dans les colonies qui en dépendaient des sérums antivenimeux. Successivement, Mc Farland à Philadelphie aux États-Unis en 1899, Brazil à Sao Paulo au Brésil en 1901, FitzSimons à Johannesburg en Afrique du Sud en 1903, Lamb à Bombay et Semple à Kausali en Inde en 1904, Lister à Londres en Grande-Bretagne en 1905, Tidswell à Sydney en Australie en 1906, Ishizaka à Tokyo au Japon en 1907 fabriquèrent des sérums antivenimeux sur la base des protocoles de Calmette.

Les progrès de l'immunologie ont rapidement conduit à la vaccination antidiphtérique et à la vaccination antitétanique : la maladie est due à une toxine bien identi-

fiée, qui a pu être modifiée en une anatoxine non toxique mais présentant les mêmes propriétés antigéniques que la toxine. En revanche, les venins de serpent, riches en substances variées, ne se sont pas prêtés jusqu'à présent à une vaccination chez l'homme, même si des tentatives intéressantes existent. Les sérums antivenimeux restent encore la seule thérapeutique spécifique des envenimations : ils figurent ainsi au petit nombre des médications centenaires encore employées. Bien que le mode de préparation des sérums antivenimeux n'ait que peu évolué depuis leur découverte, les procédés de purification et le mode d'utilisation se sont profondément modifiés, conduisant à l'abandon de l'appellation de sérothérapie au profit de celle d'immunothérapie ou d'antivenimothérapie.

Fabrication du sérum antivenimeux

Immunisation de l'animal

L'inoculation du venin brut est souvent mal tolérée par l'animal receveur. Aussi a-t-on été conduit à préparer un anavenin en détoxifiant le venin tout en lui conservant ses propriétés immunologiques. Depuis la préparation des premiers sérums antivenimeux, les techniques proposées pour détoxifier le venin ont été nombreuses. Les plus usuelles sont les combinaisons avec des aldéhydes : formol, proposé par Ramon dès 1924, ou glutaraldéhyde. Détoxifié ou non, le venin est souvent associé à un adjuvant. Le rôle précis de l'adjuvant n'est pas élucidé, mais on pense qu'il ralentit la résorption du venin et qu'il stimule puissamment la réaction immunitaire. Les plus courants sont l'adjuvant de Freund, la bentonite, l'hydroxyde d'aluminium, l'alginate de sodium.

Le protocole d'immunisation dépend de la toxicité et de l'immunogénicité du venin, de l'espèce animale retenue pour l'immunisation et de la qualité de la réponse de l'animal hyperimmunisé. Il faut ajuster en permanence, par des contrôles répétés, les quantités de venin injectées pour obtenir un titre en anticorps suffisant. Dix à cinquante injections étalées sur une période de trois à quinze mois peuvent être nécessaires pour une bonne immunisation. Lorsqu'un titre convenable d'anticorps est atteint, le sang de l'animal immunisé est prélevé sur anticoagulant (citrates de sodium) et purifié, traité puis conditionné pour sa commercialisation, sous forme liquide ou plus rarement sous forme lyophilisée. L'animal de choix pour l'immunisation est le cheval, mais d'autres espèces peuvent être utilisées.

Les sérums antivenimeux peuvent être monovalents, lorsqu'un seul venin est utilisé, ou polyvalents, lorsque l'animal immunisé reçoit un mélange de venins de plusieurs

espèces. Le choix de l'un ou l'autre type dépend de nombreuses considérations. En principe, un sérum antivenimeux monovalent est plus efficace pour traiter l'envenimation par l'espèce correspondante, mais ce n'est pas une règle absolue. Un antigène toxique présent en faible quantité dans le venin de *Dendroaspis angusticeps* n'immunise pas les chevaux tandis qu'un antigène voisin abondant chez *D. jamesoni* protège les chevaux contre l'antigène de *D. angusticeps*. En conséquence, le sérum polyvalent *angusticeps-jamesoni* se révèle plus efficace contre le venin de *D. angusticeps* que le monovalent *angusticeps*. Tout se passe comme si des antigènes proches agissaient en synergie pour conduire à une meilleure réponse immunologique. Des listes de producteurs de sérum antivenimeux sont régulièrement mises à jour (cf. Annexe 3).

Purification du sérum antivenimeux et contrôles de qualité

Autrefois utilisés bruts, les sérums antivenimeux ont été purifiés par étapes successives en vue d'une plus grande efficacité et d'une meilleure tolérance (tabl. X).

Après élimination des éléments cellulaires par centrifugation, les protéines non immunes, en particulier l'albumine, sont également écartées après précipitation par le sulfate d'ammonium grâce à une nouvelle centrifugation. Certains producteurs pratiquent une chromatographie qui sépare les immunoglobulines des α - et β -globulines dépourvues de propriétés immunologiques.

La précipitation de l'albumine et des globulines n'intervenant pas dans la réaction immunitaire est également obtenue par l'acide caprylique. Cette nouvelle technique semble avoir un meilleur rendement que le sulfate d'ammonium et faciliter la purification des IgG ou de ses fragments anticorps.

Les γ -globulines sont ensuite traitées par protéolyse ménagée (fig. 29).

L'immunoglobuline G (IgG) est une protéine volumineuse de masse molaire égale à environ 150 kDa, qui se compose de deux fragments Fab thermostables porteurs de la fonction immunologique (Fab = *fragment antigen binding*) et d'un fragment Fc thermolabile réagissant avec le complément et permettant la précipitation du complexe formé par l'antigène et l'anticorps, puis son élimination de l'organisme. Une digestion par la pepsine sépare le fragment Fc des fragments $F(ab)_2$, de masse molaire moyenne de 90 kDa et porteurs de deux sites de fixation de l'antigène, comme l'immunoglobuline. Un traitement par la papaïne sépare le fragment Fc des fragments Fab individualisés, de masse molaire moyenne de 50 kDa et porteurs d'une seule valence de fixation de l'antigène. Ces caractéristiques confèrent aux frag-

Tableau X
Préparation des sérums antivenimeux

1. Immunisation de l'animal (cheval)

- détoxification du venin
- utilisation d'un adjuvant
- injections répétées (doses croissantes)
- prélèvement du sérum et vérification du pouvoir protecteur

2. Concentration de la fraction protectrice

- élimination des éléments figurés par centrifugation
- récupération de γ -globulines par sulfate d'ammonium ou fixation des β - et α -globulines et de l'albumine par chromatographie échangeuse d'ions
- élimination de la fraction insoluble par centrifugation
- hydrolyse enzymatique par la pepsine ou la papaine pour détacher la fraction Fc des IgG
- coagulation des Fc et décomplémentation à 57 °C ou séparation des fragments Fc par ultrafiltration sur membrane
- élimination des protéines dénaturées par centrifugation, filtration ou chromatographie
- inactivation virale par chauffage en phase liquide
- récupération de γ -globulines par sulfate d'ammonium à concentration plus élevée
- dialyse
- élimination des graisses par adsorption sur hydroxyde d'aluminium
- stérilisation antimicrobienne par microfiltration sur membrane millipores

3. Contrôles et tests de standardisation

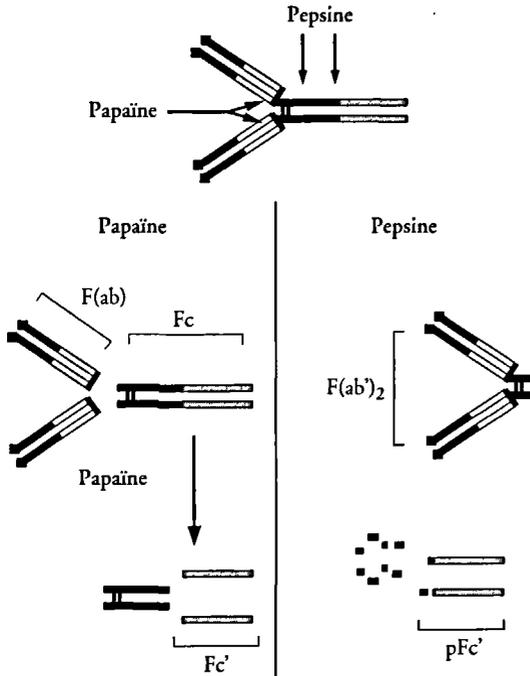
- titrage (pouvoir neutralisant)
- stabilité
- spécificité (pouvoir précipitant)
- tests de conformité (bactériologie-recherche de pyrogènes)

ments $F(ab')_2$ et Fab des propriétés biologiques différentes de celles de l'IgG d'origine. Le fragment Fc est séparé des fragments spécifiques, Fab ou $F(ab')_2$, par ultrafiltration sur membrane en exploitant leur différence de poids moléculaire.

Une nouvelle chromatographie de purification est ajoutée par certains producteurs. La stérilité peut être obtenue par chauffage, contre les virus, et par filtration sur membrane micropore, contre les bactéries.

La précipitation des protéines par l'acide caprylique permet d'obtenir, après une digestion enzymatique appropriée, des fragments d'immunoglobulines purifiés. Il

Figure 29
Fractionnement des immunoglobulines thérapeutiques



semble que cette méthode évite la contamination des $F(ab')_2$ par des IgG ou d'autres fragments de globulines non immunologiquement actifs. En revanche, les Fab obtenus après fractionnement par l'acide caprylique seraient de moindre qualité. Quoi qu'il en soit, la préparation ainsi purifiée se prête à l'administration parentérale.

Avant le conditionnement final, le produit subit, à chacune des étapes de purification, divers contrôles qui permettent :

- de vérifier sa composition, par des tests physico-chimiques ;
- de démontrer son innocuité, par ensemencement sur des milieux de culture appropriés, par des tests immunochimiques de pureté, par des tests toxicologiques d'inoculation à l'animal pour confirmer l'absence de pyrogène ;
- de garantir son efficacité, par des tests immunologiques mesurant l'efficacité protectrice.

Si les deux premières catégories de tests sont bien codifiées, il n'en est pas tout à fait de même pour le contrôle du pouvoir protecteur. Une première vérification immunologique peut s'appuyer sur des réactions d'immunoprécipitation, par immunoélectrophorèse en gel ou par Western blot. Les fragments d'immunoglobuline doivent réagir avec toutes les fractions protéiques du venin séparées par électrophorèse. On peut ainsi comparer les divers immunosérums obtenus d'un animal à l'autre ou d'une fabrication à l'autre, ou encore mettre en évidence des réactions croisées avec d'autres venins. Il est même possible d'évaluer quantitativement les anticorps précipitants du sérum préparé. Cependant, une réaction de précipitation n'implique pas nécessairement une neutralisation fonctionnelle : les épitopes précipitants peuvent être différents des épitopes neutralisants. Par ailleurs, des immunogènes puissants peuvent ne pas être toxiques ou peu toxiques, et certaines protéines toxiques peuvent être faiblement antigéniques. Les contrôles immunologiques ne suffisent donc pas.

La standardisation proprement dite des sérums antivenimeux implique une vérification de leur pouvoir neutralisant, de leur spécificité et de la stabilité de ces caractéristiques au cours du temps. Deux types de tests, *in vivo* et *in vitro*, sont utilisables pour vérifier le pouvoir neutralisant du sérum antivenimeux. Leur principe est identique : il consiste à mesurer la baisse des effets toxiques du venin, létalité chez l'animal ou activité biologique particulière, en présence de concentrations croissantes de sérum antivenimeux.

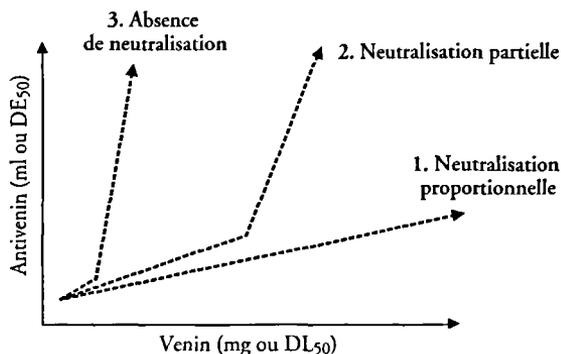
Au cours des tests *in vivo*, des mélanges venin/sérum en proportions variables sont préparés et injectés à l'animal pour évaluer l'effet du sérum antivenimeux sur l'action létale du venin ou sur une activité biologique particulière. On peut opérer avec une quantité fixe de venin (souvent définie en nombre de DL_{50}) et des quantités variables de sérum antivenimeux ou inversement. Le mélange venin/sérum est incubé à 37 °C pendant quelque temps, avant d'être administré à l'animal. Les animaux sont mis en observation et on détermine ainsi la quantité de venin qui entraînera le décès de 50 % de l'effectif malgré un volume donné de sérum antivenimeux, ce qui correspond à la quantité de venin neutralisée par ce volume de sérum antivenimeux. Cette quantité est souvent exprimée en nombre de DL_{50} par ml de sérum antivenimeux. En toute rigueur, il serait préférable de l'exprimer en mg de venin sec par unité de volume, l'expression en DL_{50} se rapportant à l'animal d'expérience et non nécessairement à l'homme ou à d'autres espèces animales.

En pratique médicale, l'inoculation de venin précède toujours, parfois avec un délai important, l'administration de sérum antivenimeux. Aussi a-t-on proposé des pro-

cédures séquentielles et d'autres paramètres d'évaluation tels que le temps léthal limite ou le temps maximal de survie (FTL, *fatal time limit* ou LMT, *last mortality time*). Ces procédures conviennent bien pour les venins neurotoxiques. Elles permettent d'évaluer l'affinité antigène/anticorps et la capacité d'extraction de ce dernier, c'est-à-dire sa capacité à arracher la toxine de son récepteur. Elles semblent, en revanche, moins bien adaptées dans le cas de venins dont la toxicité est due à des activités enzymatiques qui entraînent une cascade de réactions évoluant pour leur propre compte une fois amorcées, même après neutralisation de l'enzyme. On constate, d'une part, que les quantités de sérum antivenimeux nécessaires pour neutraliser l'effet léthal du venin augmentent à mesure que le délai d'administration du sérum antivenimeux s'approche du temps léthal limite et, d'autre part, qu'il ne devient plus possible de protéger tous les individus lorsque ce délai est atteint ou dépassé.

Cependant, lorsque l'on veut standardiser les méthodes de détermination du pouvoir neutralisant d'un sérum antivenimeux, les pré-incubations venin/sérum restent le plus souvent utilisées : les résultats s'affranchissent alors de la toxicocinétique du venin comme de la pharmacocinétique du sérum antivenimeux, et dépendent avant tout de la concentration des anticorps et de leur capacité neutralisante. Il est possible d'établir une courbe de neutralisation du sérum antivenimeux en fonction de quantités croissantes de venin. La courbe peut être linéaire, chaque dose de venin étant neutralisée par une quantité proportionnelle de sérum antivenimeux : on en déduit qu'un seul antigène toxique intervient ou que les autres composants toxiques, s'ils existent, sont neutralisés plus efficacement (fig. 30).

Figure 30
Courbes théoriques de neutralisation



Bien souvent, la courbe présente une inflexion, soit qu'un composant toxique en faible quantité ait, pour cette raison, induit peu d'anticorps neutralisants, soit qu'un composant toxique en grande quantité se révèle être un mauvais immunogène. C'est la raison pour laquelle, lorsqu'on utilise une procédure à volume variable de sérum antivenimeux pour en évaluer le titre protecteur, il convient de tester au moins deux doses létales de venin. On détermine ainsi un volume de sérum antivenimeux capable de neutraliser la dose létale de venin choisie : la séroprotection est alors exprimée en dose efficace de sérum antivenimeux qui ramène une dose létale élevée, généralement 3 à 10 DL₅₀, à une simple DL₅₀ (DE₅₀).

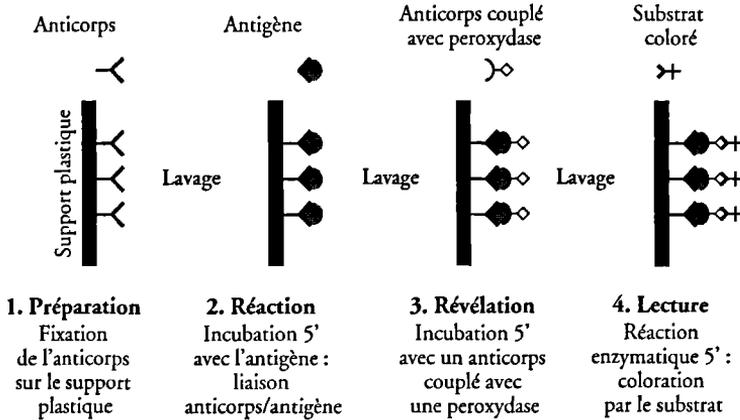
Quelle que soit la procédure retenue, les calculs statistiques sont effectués de la même manière que pour la détermination de la DL₅₀.

Les tests *in vitro* permettent d'évaluer une activité particulière du venin et sa neutralisation après mélange du venin et du sérum antivenimeux. Plusieurs d'entre eux ont été recommandés pour déterminer le pouvoir neutralisant d'un sérum antivenimeux. La neutralisation du pouvoir hémolytique d'un venin, testée sur des érythrocytes de lapin, de mouton, ou humains, semble corrélérer avec la neutralisation du pouvoir létal chez la souris. L'activité fibrinolytique est évaluée sur des plaques de fibrine de mouton ou de bœuf obtenues par coagulation d'un plasma frais. Les activités protéolytiques sont estimées à partir de l'action du venin sur des substrats variés, caséine le plus souvent. Le principal problème est de définir une technique reproductible. On est cependant amené de plus en plus souvent, pour tester la capacité d'un sérum antivenimeux, à neutraliser chaque toxine individuellement, en particulier pour les neurotoxines et les myotoxines.

Les tests ELISA quantitatifs peuvent compléter utilement les tests *in vivo* et *in vitro*. Pour ce faire, des plaques de microtitration sont revêtues par les venins utilisés pour la préparation du sérum antivenimeux. Celui-ci est incubé à des concentrations variables sur la plaque, et la présence des complexes antigène-anticorps est révélée par un anticorps dirigé contre les immunoglobulines et conjugué à une enzyme réagissant sur un substrat libérant un colorant (fig. 31).

L'intensité de la réaction colorée en fonction des concentrations de sérum antivenimeux, obtenue après addition d'une quantité fixe de substrat, peut être comparée aux DE₅₀ ou aux DL₅₀ neutralisées. On peut aussi opérer de la même façon avec la fraction toxique ou la toxine majeure d'un venin. Ce type de test pourrait se développer si des corrélations étroites avec les tests *in vivo* étaient constatées.

Figure 31
Mécanisme du test Elisa



Stabilité des sérums antivenimeux

La stabilité des sérums antivenimeux est bonne à la condition de respecter quelques précautions. Sous forme liquide, les sérums doivent être conservés au réfrigérateur à + 4 °C, ce qui est parfois malaisé en zone tropicale. Toutefois, ils restent stables à température ambiante, pourvu qu'ils soient à l'abri de la lumière. Le titre protecteur d'un sérum antivenimeux varie peu après une exposition à 37 °C pendant un an. Aucun développement bactérien n'est observé. Le sérum antivenimeux perd cependant progressivement sa limpidité en fonction du temps et de la température. La turbidité observée est due à l'agrégation de protéines hétérogènes et contre-indique formellement l'utilisation du sérum antivenimeux, même si le pouvoir protecteur est inchangé : l'injection du précipité apparu dans le sérum antivenimeux risquerait d'entraîner une activation brutale du complément provoquant un choc anaphylactique. Lorsqu'ils sont conservés dans de bonnes conditions, les sérums antivenimeux gardent intactes leurs propriétés au moins cinq ans sous forme liquide, davantage sous forme lyophilisée : les normes réglementaires sont bien en deçà des observations expérimentales. La durée légale de conservation des sérums antivenimeux liquides est de trois ans au réfrigérateur et celle des présentations lyophilisées de cinq ans à la température ambiante.

L'efficacité des Fab ovins ne semble pas altérée par un stockage à 50 °C pendant 60 jours et ne présente qu'une légère diminution après 30 jours passés à 70 °C. En revanche, l'agitation réduit significativement l'activité.

Mode d'action des immunoglobulines spécifiques

Liaison antigène-anticorps

L'action du sérum antivenimeux repose sur le contact de l'anticorps avec l'antigène correspondant. Cela peut être modélisé par un simple problème statistique de rencontre de deux éléments dans un milieu biologique dynamique. L'idéal serait que l'anticorps diffuse dans le même milieu et dans des conditions voisines de celles de l'antigène. Par ailleurs, il faut s'assurer qu'après la rencontre, il y aura bien neutralisation puis élimination du complexe antigène-anticorps. La neutralisation de l'antigène est une propriété distincte de la précipitation. La neutralisation traduit un changement structurel empêchant le fonctionnement normal de l'antigène natif. Si le changement structurel affecte le site actif de l'antigène, l'activité de ce dernier sera modifiée. On peut reconnaître deux types d'anticorps actifs, notamment, sur les neurotoxines :

- les anticorps « protecteurs », qui reconnaissent un épitope proche du site toxique d'une toxine libre et empêchent sa fixation sur son récepteur ; en revanche, lorsque la toxine est fixée sur son récepteur, l'épitope pourrait être inaccessible pour l'anticorps. Cette fonction est assurée par des anticorps polyclonaux et exploitée au cours de l'immunothérapie ;
- les anticorps « curatifs », capables de distinguer un épitope éloigné du site actif et qui peuvent se lier à une toxine, lorsqu'elle est déjà accrochée au récepteur, pour l'en arracher ; cette propriété a été démontrée à l'aide d'anticorps monoclonaux.

En pratique, la distinction entre ces deux types d'anticorps est formelle et il existe probablement un gradient d'activité.

Paraspécificité des sérums antivenimeux

Des réactions de paraspécificité ont été mises en évidence par immunodiffusion et tests ELISA. Elles s'observent souvent entre espèces proches. Toutefois, l'existence de réactions de précipitation croisées ne signifie pas nécessairement qu'il existe une protection croisée. Le sérum antivenimeux dirigé contre le venin de *Crotalus atrox* neutralise les venins de cinq serpents à sonnette, mais non celui de *C. durissus terrificus*, le seul à être caractérisé par la présence d'une neurotoxine létale, la crotoxine, absente chez *C. atrox*. Une neutralisation croisée de faible intensité existe entre les venins des cobras d'Asie et d'Afrique, cependant le venin de *Naja nigricollis* fait exception. Les antivenins préparés à partir du venin d'*Echis carinatus* (vipère

indienne) se révèlent aussi efficaces contre les venins d'*E. ocellatus* ou *E. leucogaster* (vipères africaines) que les antivenins préparés avec ces deux venins. Par ailleurs, elle n'est pas obligatoirement réciproque : le sérum antivenimeux préparé à partir du venin de *Bothrops jararaca* présente une réactivité deux fois plus élevée avec le venin *B. moojeni* que le sérum antivenimeux de *B. moojeni* à l'égard du venin de *B. jararaca*. Les réactions de paraspécificité ne sont pas vraiment prévisibles et demandent à être vérifiées individuellement, d'où la nécessité de choisir convenablement les venins qui seront utilisés pour la préparation d'un sérum antivenimeux.

Pharmacocinétique des anticorps

La composition des sérums antivenimeux peut différer par le degré de purification et surtout par la nature des anticorps qu'ils contiennent : immunoglobulines complètes (IgG) et fragments d'IgG (F(ab)₂ ou Fab). Ces différences auront une grande importance sur la vitesse de diffusion et la distribution des anticorps.

Le volume apparent de distribution des anticorps sous forme d'IgG est superposable au compartiment vasculaire (cf. fig. 26). Les IgG se distribuent beaucoup plus lentement que le venin dans les tissus et ont une affinité plus forte pour le compartiment sanguin où elles ont tendance à se maintenir. La concentration maximale des IgG est atteinte en 6 heures dans les tissus superficiels et 30 heures dans les tissus profonds. Les F(ab)₂ ont un volume de distribution environ deux fois plus élevé que le volume plasmatique, ce qui suggère une meilleure distribution tissulaire que celle des IgG, quoique celle-ci reste médiocre. De plus, ils diffusent plus rapidement que les IgG : en 1 heure dans les tissus superficiels et 6 heures dans les tissus profonds. Les Fab diffusent théoriquement plus rapidement que les autres types d'anticorps dans tous les compartiments en raison de leur petite taille. Leur affinité pour les tissus profonds est cinq fois plus forte que celle des IgG et deux fois plus que celle des F(ab)₂. Toutefois, la vitesse de diffusion est peu différente de celle des F(ab)₂.

À la différence du venin qui diffuse largement dans le compartiment tissulaire, les IgG et les F(ab)₂ ne diffusent que faiblement hors du compartiment vasculaire. La diminution rapide des concentrations plasmatiques du venin après l'administration de sérum antivenimeux confirme pourtant que la sérothérapie élimine le venin non seulement de la circulation générale mais également de l'ensemble des tissus (fig. 32).

Le sérum antivenimeux provoque un transfert du venin à partir des compartiments tissulaires vers le compartiment sanguin conformément à la loi d'action de masse.

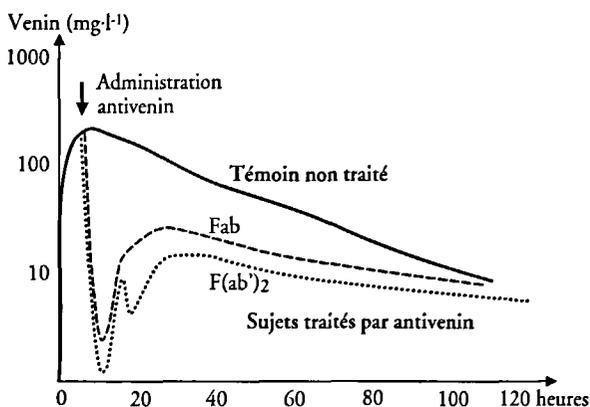
Cette tendance à l'équilibre des concentrations de venin entre les différents compartiments de l'organisme justifie l'injection d'un volume d'antivenin supérieur à celui requis pour neutraliser le venin afin d'accélérer la diffusion du venin. Cet excès d'anticorps permet, d'une part, d'accélérer le transfert du venin vers le compartiment vasculaire et, d'autre part, d'optimiser la rencontre antigène/anticorps dans les vaisseaux sanguins.

En outre, le venin est éliminé de l'organisme plus rapidement que l'antivenin. En pratique, il semble que la durée de vie des $F(ab)_2$, environ trois ou quatre fois plus longue que celle des toxines, soit suffisante pour leur permettre de rencontrer les toxines et de s'y fixer. L'échec éventuel de certains traitements immunothérapeutiques n'est donc pas lié à l'élimination trop rapide des immunoglobulines mais à une défaillance du contact antigènes/anticorps, en raison d'une concentration insuffisante du sérum antivenimeux, ou d'une mauvaise neutralisation. Celle-ci peut s'expliquer autant par le manque de spécificité des anticorps que par la persistance de la fonctionnalité du site actif.

La demi-vie des $F(ab)_2$ est d'environ 50 heures. Le filtre glomérulaire rénal étant imperméable aux molécules de masse molaire supérieure à 50-60 kDa, les anticorps sous forme d'IgG ou de $F(ab)_2$ seront éliminés par les cellules du système immunitaire. En ce qui concerne les fragments Fab, ils ont une élimination dix à vingt fois plus rapide que celle des IgG et ont un volume de distribution cinq fois supérieure au compartiment vasculaire. Par ailleurs, ils se situent au seuil de filtration rénale et sont éliminés par les urines.

Il n'a jamais été démontré une supériorité significative des fragments d'immunoglobuline, $F(ab)_2$ ou Fab, sur l'IgG native. Toutefois, l'utilisation des IgG totales pré-

Figure 32
Neutralisation du venin par les fragments d'immunoglobulines
(d'après RIVIÈRE ET BON, 1999)



sente quelques inconvénients théoriques par rapport à l'administration des fragments d'immunoglobuline. La quantité de protéines injectée est plus élevée pour une même efficacité et le fragment Fc des IgG fixe le complément ; ces deux facteurs entraînent un risque non négligeable d'effets indésirables. Les avantages de l'utilisation des fragments F(ab')₂ et Fab sur celle des IgG doivent être confrontés à leurs inconvénients respectifs (tabl. XI).

Tableau XI
Propriétés comparées de l'immunoglobuline et de ses fragments

Propriétés	IgG	Fab ₂	Fab
obtention	précipitation	précipitation + pepsine	précipitation + papaïne
distribution	> 6 heures	3 heures	1 heure
élimination (demi-vie)	> 100 heures	60 heures	10 heures
affinité tissulaire	1	2	5
fixation du complément	oui	non*	non
affinité immunologique	1 à 2	1 à 2	1
excrétion	cellules immuno- compétentes	cellules immuno- compétentes	rénale

* Activation du complément par la voie alterne.

La réduction de la quantité de protéines administrée est similaire dans les deux préparations. Le F(ab')₂ ne fixe pas le complément mais active la voie alterne du complément, favorisant la libération de C₃' dont les conséquences cliniques sont difficiles à évaluer. D'une part, le venin est spontanément un activateur du complément mais, d'autre part, il libère de l'interleukine 6 qui provoque une synthèse de protéines anti-stress protégeant contre l'anaphylaxie. Quoi qu'il en soit, il n'existe aucune démonstration clinique de ce que l'immunothérapie active le complément. Le fragment Fab est *a priori* mieux toléré et son pouvoir neutralisant a été largement confirmé. En revanche, son excellente diffusion dans les tissus profonds semble favoriser le maintien des complexes immuns à ce niveau, ce qui retarde leur élimination. Par ailleurs, la demi-vie brève des Fab libres réduit leur durée d'action et impose des administrations itératives, sources d'effets indésirables, et coûteuses en raison de l'augmentation des doses de protéines administrées. Enfin, l'élimination des complexes antigène/anticorps constitue la principale limite. Effectuée exclusi-

vement par voie rénale, l'élimination des complexes formés avec les Fab peut être bloquée lorsqu'ils excèdent la taille du seuil de filtration glomérulaire, ce qui semble être fréquent avec les protéines des venins de serpent. Le risque de lésions rénales marquées par une baisse notable de l'épuration de la créatinine est donc important avec ce type de fragments d'immunoglobuline. Quant aux complexes immuns non éliminés, ils sont maintenus en circulation dans l'appareil cardio-vasculaire, certains d'entre eux pouvant conserver leur site toxique. Les complexes immuns formés avec les $F(ab')_2$ sont éliminés par les tissus immunocompétents, foie, rate et ganglions lymphatiques, ce qui est rapide et indépendant de leur poids moléculaire et évite la néphrotoxicité.

Utilisation des immunoglobulines spécifiques **Indications de l'immunothérapie**

L'utilisation d'un sérum antivenimeux monovalent, en théorie plus efficace, suppose de pouvoir identifier de façon formelle le serpent responsable de l'envenimation. Les critères habituellement utilisés sont cliniques, ce qui peut se révéler insuffisant. Lorsque l'identification de l'agresseur n'est pas certaine, on aura recours à un sérum polyvalent dirigé contre les principales espèces venimeuses connues dans la zone géographique où se situe l'accident d'envenimation. L'existence d'une paraspécificité du sérum antivenimeux polyvalent donne une marge de sécurité supplémentaire.

Quantité de venin inoculée

Principale inconnue, elle devrait permettre de déterminer la quantité d'anticorps à administrer. La quantité de venin inoculée est habituellement appréciée par l'intensité des signes cliniques, dont la précocité est en général signe de gravité. Toutefois, l'imprécision de cette méthode a conduit à proposer des tests immunochimiques de quantification du venin dans le sang et dans l'urine : hémagglutination passive, radio-immunosages, immunoélectrophorèse. À l'exception des dosages radio-immunologiques (RIA), qui sont lourds à mettre en œuvre, ces tests manquent de sensibilité (cf. tabl. XVI). Les tests ELISA permettent de détecter précocement la présence de venin à des concentrations infimes dans des volumes de sang très faibles, les urines et même les échantillons d'organes. La relative facilité de la manipulation et le court délai d'attente du résultat sont des atouts importants en pratique médicale ; des kits d'utilisation sont en cours d'évaluation.

Ces tests peuvent être aussi employés pour évaluer l'efficacité du sérum antivenimeux. Cependant, ils ne sont pas à l'abri de toutes critiques. Il peut exister des réactions croisées non spécifiques, ou encore la sensibilité peut être insuffisante. D'une façon générale, sensibilité et spécificité varient en sens inverse : on court un risque plus élevé de fausses réactions positives dans les zones de haute sensibilité.

En dépit de ces quelques inconvénients, ces tests ont été utilisés pour vérifier s'il y avait une corrélation entre la quantité de venin circulant et l'intensité des signes cliniques. Des échelles de gravité ont été dressées et comparées à la quantité de venin circulant ainsi que, parfois, à la quantité de venin éliminée dans l'urine.

Indications du sérum antivenimeux

Le sérum antivenimeux représente la seule médication spécifique capable de neutraliser directement l'action des toxines présentes dans les venins : le principe de son utilisation n'est donc guère contestable.

L'indication du sérum antivenimeux prendra en compte les circonstances de la morsure, le délai écoulé après la morsure, la symptomatologie, l'environnement médical et, en particulier, l'accessibilité à une unité de soins intensifs. En Europe, le sérum antivenimeux s'impose chez l'enfant lorsque l'envenimation est certaine et chez l'adulte lorsqu'elle est sévère ou accompagnée de signes hématologiques. Dans les régions tropicales, l'indication sera plus large, notamment chez l'enfant et la femme enceinte en présence d'un signe clinique ou biologique traduisant l'envenimation. Les morsures induites représentent un cas particulier : l'identification du serpent est assurée, mais la morsure infligée par un animal en phase particulière d'agressivité est potentiellement plus grave. En outre, certains patients sont des récidivistes et sont ainsi exposés à des réactions de sensibilisation, au venin ou au sérum antivenimeux. Si, après une mise en observation de trois heures, aucune manifestation clinique ou biologique n'apparaît, l'immunothérapie n'a pas d'indication véritable. Les échelles ou scores de gravité établis par différents auteurs visent à préciser et à faciliter l'indication d'une immunothérapie (cf. tabl. XV).

L'immunothérapie apparaît maintenant, pour beaucoup, comme un traitement global de l'envenimation et non plus seulement comme un antidote des effets létaux du venin ; le sérum antivenimeux prévient le développement des complications locales et hématologiques, comme les thromboses observées dans l'envenimation par *Bothrops lanceolatus*. Elle réduit le temps d'hospitalisation chez les sujets, ce qui constitue déjà une indication intéressante.

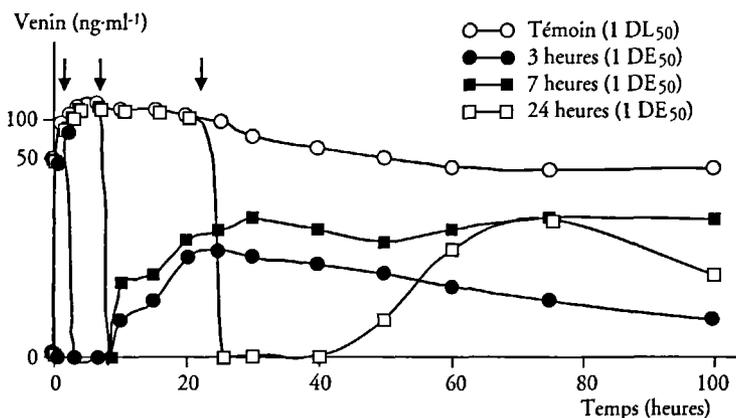
Optimisation du protocole thérapeutique et administration du sérum antivenimeux

Les règles d'administration du sérum antivenimeux restent controversées en ce qui concerne le délai au-delà duquel l'immunothérapie perd son efficacité, la voie d'administration et la posologie.

Délai d'administration

Il est admis que l'immunothérapie, une fois son indication posée, est d'autant plus efficace qu'elle est précoce. Cependant, un long délai entre la morsure et la mise en route du traitement ne doit pas conduire à exclure l'immunothérapie. La même dose de sérum antivenimeux administrée à des temps variables après l'injection de venin conduit à une neutralisation identique (fig. 33).

Figure 33
Effet du délai d'administration des $F(ab)_2$ (d'après RIVIÈRE *et al.*, 1997)



Dans la mesure où les lésions apparues avant le traitement ne sont pas définitives, l'efficacité de la sérothérapie, même tardive, pourrait être significative. En outre, dans certains cas, les anticorps antitoxines sont susceptibles de déstabiliser la liaison toxine-récepteur cellulaire. Ailleurs, les signes cliniques n'apparaissent eux-mêmes qu'assez tardivement, comme les hémorragies consécutives aux morsures d'*Echis* dues à une action défibrinante du venin, puissante mais lente à se manifester. Des guérisons sans

séquelles de patients envenimés par des Viperidae et traités avec retard ont été rapportées. Il n'est pas possible de fixer une limite de temps au-delà de laquelle l'immunothérapie n'est plus active sur l'envenimation, mais la posologie doit tenir compte du retard dans sa mise en œuvre et être adaptée en fonction de l'état clinique.

Voie d'administration

Compte tenu d'une diffusion potentiellement plus rapide des toxines dont la masse molaire est généralement inférieure à celle des anticorps, la voie veineuse est actuellement recommandée par la plupart des auteurs. Elle a, de plus, une justification expérimentale. La vitesse de diffusion et la biodisponibilité sont significativement plus importantes que par les autres voies, notamment la voie intramusculaire recommandée jusqu'à présent par de nombreux producteurs de sérum antivenimeux. La dose de sérum antivenimeux nécessaire pour neutraliser 1 DL₁₀₀ est quatre fois plus élevée en intramusculaire qu'en intraveineuse. L'injection intramusculaire est peu efficace et elle n'évite pas les effets indésirables. L'injection par voie sous-cutanée autour du site de morsure est à proscrire : elle est douloureuse, inefficace, et peut induire des complications locales sans éviter les effets indésirables généraux.

Le plus souvent, le sérum antivenimeux est administré en perfusion lente, dilué dans une solution isotonique. L'injection directe, lente, permet de réduire de plus de moitié les quantités injectées pour une efficacité équivalente et une amélioration clinique plus rapide. En revanche, la perfusion permet de moduler l'administration de l'antivenin et de faciliter ainsi le contrôle des éventuels effets indésirables.

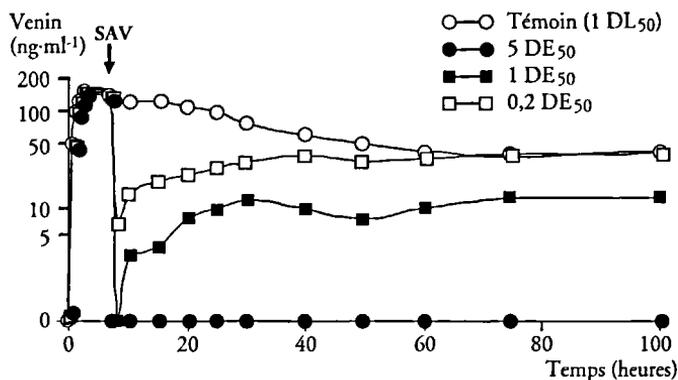
Posologie

Elle est fondée sur la diagnose du serpent responsable de l'envenimation qui permet d'évaluer la capacité glandulaire moyenne, le délai de mise en route de l'immunothérapie, l'évolution clinique, le titre du sérum antivenimeux et l'environnement médical. L'âge, le sexe et le poids du sujet ne constituent pas des critères pertinents.

Faute de disposer de manière courante de l'évaluation de la quantité de venin circulante, on cherchera à se situer en excès d'anticorps pour éliminer toute toxine libre en circulation dans l'organisme. La saturation du compartiment vasculaire avec des F(ab)₂ induit une neutralisation complète et durable (fig. 34).

En revanche, des doses insuffisantes, même si elles neutralisent le venin transitoirement, montreront rapidement leur inefficacité en raison de la réapparition du venin à partir des tissus profonds. Toutefois, au-delà d'une certaine quantité de sérum anti-

Figure 34
Effet de différentes doses de $F(ab')_2$ (d'après RIVIÈRE *et al.*, 1997)



venimeux, il semble que le bénéfice thérapeutique devienne négligeable. Les échelles de gravité clinique pourront servir non seulement à poser l'indication d'une immunothérapie, mais aussi à en adapter au mieux la posologie. Des doses de 100 à 150 ml administrées en une journée ont été préconisées dans le cas des serpents tropicaux. On s'oriente actuellement vers des posologies beaucoup plus modestes.

Effets indésirables du au sérum antivenimeux

Les effets indésirables observés au cours de l'immunothérapie sont dus à l'administration de protéines étrangères, à la sensibilisation préalable du patient au sérum de cheval ou à la présence de complexes immuns difficilement éliminés par l'organisme (tabl. XII).

Les premiers de ces effets sont des réactions non spécifiques d'hypersensibilité de type I, proportionnelles à la quantité de protéines injectées. Elles apparaissent dans les minutes qui suivent l'administration du sérum antivenimeux. La sensibilisation aux protéines de cheval correspond à une réponse d'hypersensibilité de type III ou IV selon que les réactions sont immédiates (moins de 12 heures) ou retardées (une à trois semaines). Ces réactions sont en général bénignes, surtout les réactions d'hypersensibilité de type I. Mais elles peuvent parfois avoir un caractère brutal et sévère, comme dans les chocs anaphylactique ou anaphylactoïde. Enfin, les réactions

Tableau XII
Classification des effets indésirables dus au traitement immunothérapeutique

	Anticorps	Antigènes	Cellules	Mécanismes
HS I	IgE	non spécifiques	mastocytes	libération d'histamine
HS II	IgG/IgM	cellulaires	cellules K	activation du C' (cytotoxicité)
HS III	IgG/IgM	solubles	polynucléaires	activation du C' saturation complexes immuns
HS IV	-	variables	lymphocytes T	libération lymphokines

HS = hypersensibilité

d'hypersensibilité de type II sont spécifiques et provoquées par le venin lui-même. Elles nécessitent une sensibilisation préalable, c'est-à-dire un contact antérieur, et surviennent donc chez des sujets ayant déjà été mordus ou chez ceux qui manipulent du venin. Il s'agit généralement de réactions anaphylactiques violentes, potentiellement mortelles en l'absence de traitement approprié.

Effets précoces

Ils apparaissent soit chez des sujets sensibilisés, ayant reçu antérieurement une immunothérapie antivenimeuse ou antitoxinique (sérum antitétanique, par exemple), soit chez des sujets vierges de toute immunothérapie antérieure. Dans le premier cas, on parlera de réaction anaphylactique, dans le second, de réaction anaphylactoïde. La présence dans un sérum antivenimeux d'une forte proportion de fragments Fc, dépourvus d'activité anticorps mais activant le complément, peut entraîner un choc anaphylactoïde ; ce dernier peut être induit par le venin lui-même. La fréquence de ces accidents est diversement appréciée. Certains sérums antivenimeux peu purifiés peuvent entraîner jusqu'à 30 % d'effets indésirables, voire davantage. Toutefois, le choc anaphylactique brutal, mettant en jeu le pronostic vital, semble rare, *a fortiori* avec des fragments d'immunoglobulines purifiés. Outre la différence de nature des sérums antivenimeux commercialisés, les variations d'incidence et d'intensité des événements indésirables peuvent s'expliquer par la perception et l'interprétation des symptômes par le patient ou le praticien.

Effets tardifs

Ils sont moins bien connus que les précédents. Les anticorps hétérologues du sérum antivenimeux demandent environ trois semaines pour être éliminés de l'organisme

qui, pendant ce temps, produit ses propres anticorps dirigés contre le sérum non encore éliminé. Dans un certain nombre de cas, des complexes précipitants vont se former rapidement, d'où le nom de « maladie du neuvième jour » donné parfois à cette réaction tardive encore connue sous le nom de maladie sérique ou maladie des complexes immuns. Les complexes précipitants vont se déposer au niveau de la paroi des petits vaisseaux et provoquer une série de symptômes variés habituellement modérés, principalement fièvre, urticaire, adénopathies, arthralgies, néphropathie avec protéinurie. Les formes sévères, une glomérulopathie avec neuropathie, sont exceptionnelles. L'évolution est en règle générale bénigne, se faisant vers la guérison spontanée en deux à quatre jours. Le traitement est en général inutile. Si les symptômes sont accentués, on peut recourir aux corticoïdes ou aux antihistaminiques. Cependant, ce type d'accident, comme le précédent, peut constituer une contre-indication relative à une immunothérapie ultérieure.

Des tests cutanés ou conjonctivaux ont été proposés pour tenter de reconnaître les sujets susceptibles de présenter des réactions d'intolérance au sérum antivenimeux. On considère généralement que leur valeur prédictive n'est pas satisfaisante. D'autre part, un test positif ne dispense pas d'une immunothérapie si l'état clinique du malade la justifie. Aussi ces tests tendent-ils à être abandonnés. L'incidence des effets indésirables, quelles qu'en soient la nature et l'intensité, est estimée de façon variée et serait inférieure à 5 % des personnes traitées par les sérums antivenimeux de nouvelle génération, composés de fragments d'immunoglobuline hautement purifiés. Avec de tels produits, l'incidence des effets indésirables sérieux ou sévères est devenue très inférieure à 1 %.

La réduction du risque d'effets indésirables ne dispense pas de prendre systématiquement des précautions : disponibilité de médicaments appropriés (adrénaline, corticoïdes) et surveillance post-thérapeutique.

Avenir de l'immunothérapie

Diverses solutions peuvent être envisagées pour améliorer l'immunothérapie afin d'obtenir une plus grande efficacité et une sécurité d'emploi accrue.

Amélioration de l'immunisation de l'animal

Qualité des antigènes

La qualité des venins utilisés pour l'immunisation doit être rigoureusement surveillée. Un choix raisonné des venins devant servir à la préparation des sérums antivenimeux

devrait être fondé sur l'association d'un grand nombre de fractions et d'une faible toxicité. L'utilisation des fractions toxiques préalablement isolées pourrait augmenter le titre protecteur du sérum antivenimeux et en réduire la quantité à injecter, tout en évitant la formation d'anticorps dirigés contre des protéines non toxiques.

L'utilisation de toxines purifiées peut être une solution pour enrichir un venin pauvre en toxine, ou même s'y substituer : on a montré que les anticorps contre la crotoxine, principale toxine du venin de *Crotalus durissus terrificus*, sont capables de neutraliser les effets du venin complet.

Le clonage de toxines d'Elapidae ou de Viperidae permet d'envisager une production utilisable aux mêmes fins. On peut perfectionner cette production en cherchant à sélectionner des variants recombinants moins toxiques et plus immunogènes.

Enfin, la possibilité de produire du venin *in vitro*, à partir de culture de cellules de glande à venin reste encore au stade expérimental.

Procédés d'immunisation

Outre la fabrication d'anavenins ou d'anatoxines par divers procédés physico-chimiques ou par les techniques de la biologie moléculaire, d'autres procédures ont été proposées, en particulier l'utilisation de liposomes. Le venin est incorporé à une émulsion de sphingomyéline et de cholestérol stabilisée sous forme de membrane. L'administration de telles préparations, par voie entérale ou parentérale, est suivie d'une augmentation rapide des anticorps protecteurs spécifiques. La voie sous-cutanée apparaît la plus efficace, du fait du maintien des antigènes au contact des macrophages tissulaires, cellules qui permettent une présentation plus favorable de l'antigène. La libération lente de l'antigène à partir des liposomes et sa diffusion par les voies lymphatiques permet une stimulation continue du système immunitaire. La présence de lipopolysaccharides bactériens dans les liposomes peut améliorer la réponse immunologique. Toutefois, en raison de sa toxicité, il n'est pas utilisable chez l'homme. D'autres adjuvants ont été testés ; leur efficacité varie selon l'espèce animale utilisée et peut être négligeable, en particulier chez le cheval.

Amélioration de la qualité des anticorps

Purification des anticorps par immunoaffinité

Cette technique permettrait de ne conserver que les anticorps spécifiques. La purification des sérums par immunoaffinité peut se faire sur des gels couplés chimiquement à des antigènes du venin. Les protéines ne réagissant pas avec le gel sont éliminées de la préparation, tandis que les anticorps spécifiques sont conservés. Ceux-ci

sont ensuite récupérés par une modification du pH qui déstabilise la liaison antigène-anticorps. Les anticorps ainsi recueillis sont spécifiques du venin utilisé et ont une capacité neutralisante spécifique plus élevée. Les doses à administrer sont donc moins importantes, ce qui peut contribuer à réduire l'incidence des réactions secondaires. En revanche, le prix de revient s'en trouve augmenté. En outre, les anticorps risquent d'être contaminés par du venin libéré du gel de couplage par inadvertance.

Isolement des immunoglobulines spécifiques

L'isolement des IgG_T, principales IgG de cheval impliquées dans l'activité neutralisante du venin, réduirait la quantité de protéines hétérologues injectées. Cependant les IgG_T, fortement glycosylées, conservent un potentiel allergisant, ce qui ne résout qu'en partie le problème.

Fragmentation des anticorps

La digestion enzymatique ménagée des immunoglobulines permet d'obtenir différents types de fragments actifs. Les avantages et les inconvénients respectifs des F(ab')₂ et des Fab ont déjà été discutés (cf. tabl. XI).

Il est possible aussi de préparer des fragments Fv qui sont des dimères constitués par l'association du premier domaine de la chaîne lourde et de la chaîne légère des IgG. D'abord obtenus par clivage chimique, ils ont été ultérieurement synthétisés par les techniques de la biologie moléculaire. Leurs caractéristiques pharmacocinétiques n'ont pas encore été établies, mais leurs potentialités sont intéressantes. La biologie moléculaire permet de construire aussi la chaîne unique, ou scFv (= *single chain fragment variable*), des fragments variables de l'anticorps, mais leur utilisation en immunothérapie n'a pas encore été expérimentée. Il n'est pas certain que leurs avantages en thérapeutique soient déterminants, surtout si l'on considère les contraintes de préparation. En revanche, ils pourraient être utilisés dans l'identification et le dosage du venin circulant au cours d'une envenimation.

Fabrication d'anticorps monoclonaux

L'utilisation d'anticorps monoclonaux offre à première vue une solution de rechange aux anticorps polyclonaux actuels de l'immunothérapie. Ils sont obtenus après fusion de lymphocytes B spléniques de souris hyperimmunisées avec des cellules de myélomes murins. Les cellules hybrides ou hybridomes ont un potentiel de développement illimité et sécrètent des anticorps de spécificité déterminée. Les anticorps monoclonaux dérivant d'un seul clone cellulaire ne peuvent se combiner qu'à un seul épitope. Par opposition, les anticorps polyclonaux issus de multiples clones cel-

lulaires peuvent se combiner à la plupart des déterminants antigéniques de l'antigène. Un certain nombre d'anticorps monoclonaux neutralisants ont été décrits et les mécanismes de neutralisation du pouvoir létal des toxines par ces anticorps ont été étudiés. Un anticorps monoclonal dirigé contre la neurotoxine postsynaptique de *Naja nigricollis* entraîne la dissociation du complexe formé par la toxine avec le récepteur postsynaptique de l'acétylcholine. Ils se combinent alors en un complexe ternaire récepteur-toxine-anticorps dépourvu de toxicité. Un anticorps monoclonal inhibant *in vitro* l'activité enzymatique de la crotoxine, neurotoxine phospholipase A₂ du venin de *Crotalus durissus terrificus* agissant au niveau présynaptique de la jonction neuro-musculaire, neutralise aussi *in vivo* le pouvoir létal de cette toxine. Des anticorps murins pouvant entraîner chez l'homme une réaction immunitaire, on a cherché à réduire cette réaction par « humanisation », c'est-à-dire par greffe des régions hypervariables de l'anticorps murin portant la fonction neutralisante sur les régions constantes d'un anticorps humain. De telles molécules chimériques, issues des techniques de la biologie moléculaire, ont déjà été réalisées contre des récepteurs lymphocytaires ou en thérapie antivirale. Elles ont des paramètres pharmacocinétiques plus favorables que les anticorps monoclonaux murins et ne semblent pas provoquer de réponse immunitaire. Ces procédés peuvent être appliqués à des Fab ou à des Fv. Outre que ces techniques sont coûteuses, l'utilisation en thérapeutique humaine des anticorps monoclonaux est contre-indiquée dans la mesure où ils proviennent de cellules tumorales.

Changement d'espèce animale

D'autres espèces que les équidés sont aptes à fournir un sérum antivenimeux utilisable en thérapeutique : on peut ainsi éviter les réactions d'hypersensibilité dues à l'injection antérieure d'un sérum équin. Les ovins ont été parfois préconisés. Ils ont, entre autres avantages, celui de ne pas produire d'IgG_T sensibilisantes. Quelques sérums antivenimeux commercialisés sont déjà préparés à partir du mouton (Annexe 2). Cependant, les agents transmissibles non conventionnels (ATNC) étendent leur ombre sur le mode actuel de préparation des sérums antivenimeux ; dans la mesure où de nombreuses inconnues subsistent sur le mode de transmission de ces affections et où leur détection précoce n'est pas résolue de façon simple, on hésite à recommander la généralisation de sérum antivenimeux obtenu par hyperimmunisation du mouton. En l'état actuel des connaissances, mieux vaut sans doute aussi éviter les bovidés, au reste exceptionnellement utilisés pour des sérums thérapeutiques. Il existe aussi quelques sérums antivenimeux caprins, anti-*Bungarus multicinctus*,

anti-*Calloselasma rhodostoma*, anti-*Vipera latasti*, ou préparés chez le lapin (anti-*Naja naja*).

Dans ce contexte particulier des ATNC, la possibilité d'obtenir des anticorps neutralisants chez les oiseaux mérite attention. Ils sont facilement obtenus à partir des œufs. Les anticorps aviaires ont un pouvoir protecteur élevé et la propriété de ne pas réagir avec le complément humain, ce qui diminue la fréquence des effets indésirables. Toutefois, les IgG de poule sont fortement allergisantes et le rendement général apparaît nettement plus faible que chez le cheval. On peut s'interroger sur l'opportunité d'étudier la tolérance et le rendement d'oiseaux plus grands : oies, dindes, autruches, dont l'élevage se développe et dont les œufs sont sous-utilisés.

Récemment, l'intérêt s'est porté sur les immunoglobulines de Camélidés. Certaines immunoglobulines de Camélidés sont dépourvues de chaîne légère, ce qui, d'une part, réduit leur poids moléculaire et, d'autre part, favorise la reconnaissance de l'épitope.

Amélioration des protocoles thérapeutiques

Le traitement des envenimations n'est pas standardisé et les pratiques, pour la plupart empiriques, sont peu rationnelles, inefficaces, voire dangereuses (injection sous-cutanée autour de la morsure, sous-dosage chez l'enfant, posologies indépendantes de la gravité de l'envenimation ou des troubles cliniques).

Adaptation de la posologie

Le dosage immunologique des venins ou du sérum antivenimeux circulants est d'ores et déjà possible au moyen de tests ELISA. Les limites de ces tests ont été signalées. Cependant, ils offrent la possibilité d'ajuster au mieux les quantités de sérum antivenimeux à administrer. En l'absence de cette possibilité, on se base sur la symptomatologie et son évolution pour évaluer la gravité de l'envenimation et en déduire les quantités d'immunoglobulines spécifiques à administrer et la nécessité de leur renouvellement.

Potentialisation du sérum antivenimeux

Elle permet de diminuer les quantités de sérum antivenimeux à injecter pour réduire les effets indésirables et le coût du traitement. On s'attache à rechercher des adjuvants qui renforceraient le pouvoir neutralisant du sérum antivenimeux ou qui exerceraient une action antagoniste sur les venins. L'action de certains médicaments ou de substances végétales sur l'envenimation est connue depuis longtemps. Dans certains cas, le bénéfice thérapeutique prévisible d'une substance est confirmé par l'expérimentation et la clinique.

TRAITEMENT MÉDICAL

Traitement des troubles neurologiques

Les neurotoxines se fixant sur le récepteur cholinergique de la membrane postsynaptique sont antagonisées par la néostigmine. La néostigmine agit en inhibant l'acétylcholinestérase, enzyme qui détruit l'acétylcholine après son intervention sur le récepteur de la membrane postsynaptique. Lors d'une envenimation cobraïque, l'administration de néostigmine permet le maintien de l'acétylcholine sur son récepteur, autorisant le passage de l'influx nerveux et compensant le blocage de ce dernier entraîné par la fixation de la neurotoxine sur certains récepteurs. En d'autres termes, la néostigmine favorise une compétition entre l'acétylcholine médiateur physiologique de l'influx nerveux et la neurotoxine qui s'oppose à la conduction nerveuse. Les limites d'intervention de la néostigmine dépendront donc du nombre de récepteurs laissés disponibles par la neurotoxine au moment du traitement. La précocité du traitement sera un facteur de réussite important, à moins qu'il ne complète une immunothérapie libérant des récepteurs cholinergiques immédiatement protégés par la néostigmine. En dose unique, la néostigmine triple le délai d'apparition des effets létaux du venin, alors que fractionnée, la même dose augmente ce délai d'un facteur cinq.

La 4-amidopyridine et ses dérivés bloquent les canaux potassium et favorisent la pénétration du calcium dans les cellules présynaptiques stimulant la libération de l'acétylcholine. Ces substances accroissent l'excitabilité de la fibre nerveuse et prolongent le potentiel d'action. Ces bloqueurs de canaux potassium sont plus particulièrement actifs sur les synapses diaphragmatiques. On dispose donc d'un antagoniste de la neurotoxine- β , probablement moins actif sur l'intoxication par la neurotoxine- α .

Les toxines facilitatrices ou dendrotoxines des venins de *Dendroaspis* sont antagonisées par l'atropine. Ces toxines agissent sur la membrane postsynaptique et favorisent la libération de l'acétylcholine dans la fente synaptique. Ces décharges répétées et intenses d'acétylcholine vont provoquer une excitation des récepteurs parasymphatiques présents au niveau des fibres cardiaques, des muscles lisses du tube digestif ou des poumons et du système nerveux central. L'atropine, en se fixant sur ces mêmes récepteurs, empêche la fixation de l'acétylcholine. Contrairement à la néostigmine, l'effet de l'atropine n'est pas dépendant de la précocité du traitement. En effet, l'action de l'acétylcholine est brève : les récepteurs saturés d'acétylcholine sont

régulièrement libérés grâce à l'action de l'acétylcholinestérase. L'action de l'atropine sur les venins d'Elapidae dépourvus de toxines facilitatrices aggrave les troubles respiratoires en potentialisant les neurotoxines curarisantes : il y a donc un réel danger à les employer sans discernement.

Traitement des signes locaux

Dans le cas des venins de Viperidae, l'action anti-inflammatoire et antalgique de nombreux médicaments sera plus particulièrement recherchée. Il faut, toutefois, éviter les substances agissant sur la coagulation sanguine et qui peuvent aggraver le syndrome hémorragique également présent lors des envenimations vipérines.

Les anti-inflammatoires salicylés seront donc, *a priori*, évités en raison de leur action sur les plaquettes sanguines et l'hémostase. Les corticoïdes possèdent une action anti-inflammatoire puissante et entraînent une inhibition enzymatique non négligeable qui peut être bénéfique dans certaines envenimations vipérines. Il faut tenir compte des contre-indications de la corticothérapie, notamment les complications hémorragiques et l'immuno-dépression qui peuvent accentuer les risques d'infection locale.

Traitement du syndrome hémorragique

Le traitement du syndrome hémorragique est nettement plus délicat.

Expérimentalement et cliniquement, le polyester sulfurique de pentosane (Hémoclar®) fait preuve d'une certaine efficacité sans que la raison en soit élucidée.

L'héparine et ses dérivés, souvent recommandés, ne semblent intéressants que dans quelques occasions particulières. D'une façon générale, comme nous l'avons vu, l'héparine n'a pas d'activité inhibitrice sur les enzymes thrombiniques des venins de Viperidae. Toutefois, on ne peut exclure au plan expérimental une réduction de la toxicité de certains venins après administration d'héparine.

L'héparine diminue également les effets myotoxiques du venin de *Bothrops jararaca* et augmente l'efficacité du sérum antivenimeux.

Les médicaments inhibant les enzymes du système fibrinolytique, acide tranexamique (Exacyl®) ou acide ϵ -amino-caproïque (Hémocaprol®) peuvent être prescrits lorsque l'on suspecte une activité fibrinolytique primaire ou secondaire. C'est peut-être également cette propriété qui explique l'efficacité des corticoïdes. Certains inhibiteurs sont en cours d'évaluation, soit en application locale, soit par voie générale

lorsque leur tolérance le permet. L'efficacité expérimentale de l'antithrombine III, en synergie avec le sérum antivenimeux, est manifeste dans l'envenimation par certains Viperidae. L'antithrombine III agirait en inhibant certaines substances coagulantes du venin même lorsque le sérum antivenimeux se révèle insuffisant. L'apport d'antithrombine III compense sa consommation induite par l'envenimation. L'EDTA possède une action inhibitrice expérimentale indiscutable sur de nombreuses enzymes des venins, notamment des métallo-protéases. Les essais cliniques menés chez l'homme confirment cette observation. Le para-bromophénacyl bromide (Batimastat®) est un inhibiteur des métallo-protéases dont l'efficacité sur les lésions locales dues au venin de *Bothrops asper* a été confirmée expérimentalement.

Les médicaments trombolytiques, comme la streptokinase ou l'urokinase, peuvent avoir un intérêt dans certaines envenimations à condition d'être administrés très précocement, au moment où l'action du venin est trop coagulante et peut provoquer des embolies viscérales. L'efficacité de ces médicaments reste controversée.

Traitements adjuvants

Enfin, l'action de certains médicaments demeure inexpliquée. Les antihistaminiques réduisent la toxicité des venins et potentialisent l'action de l'immunothérapie. Il est possible que le mode d'action doive être recherché au moins en partie au niveau de la réponse inflammatoire qui serait régulée et limitée dans ces effets néfastes. Toutefois, le fait que la toxicité des venins d'Elapidae et de Viperidae soit, dans des proportions similaires, réduite fait penser que soit un effet direct sur le venin, soit un effet d'immuno-stimulation pourrait en être la cause.

L'effet léthal de divers venins de serpent peut être diminué par certains médicaments usuels tels que la chloroquine et la chlorpromazine à l'égard des venins de *Bungarus ceruleus* et *B. multicinctus*, ou la dexaméthasone vis-à-vis du venin d'*Oxyuranus scutellatus*. D'autres médicaments tels que le diltiazem, la nicergoline, le vérapamil assurent aussi une protection contre l'effet léthal de ces venins.

Les diurétiques permettent d'accélérer l'élimination des toxiques non complexés par les anticorps.

Les résultats expérimentaux confirment le rôle de certaines plantes utilisées en thérapeutique traditionnelle dont les différentes propriétés peuvent constituer des traitements symptomatiques utiles (cf. tabl. IX). Il reste à définir les conditions d'utilisation garantissant leur tolérance et leur efficacité et à faire les essais cliniques nécessaires chez l'homme.

VACCINATION

La vaccination a été envisagée comme une solution de rechange à l'immunothérapie. Techniquement, on dispose d'anatoxines efficaces, injectables ou sous forme de liposomes actifs par voie entérale. Au Japon, l'analyse clinique des morsures de *Protobothrops* a fait ressortir que les victimes d'envenimations graves dues à l'introduction massive de venin dans l'organisme pourraient bénéficier d'une immunité, même faible, vis-à-vis du venin ; elle retarderait l'apparition des symptômes et permettrait un traitement plus efficace. Les facteurs hémorragiques ont été purifiés, inactivés par le formol et injectés avec des adjuvants à des volontaires. Au bout de la troisième injection, un titre en anticorps suffisant a été atteint. Cependant, la morbidité et la mortalité sont restées inchangées et la tentative s'est soldée par un échec. De récents essais ont été effectués au Myanmar contre l'envenimation par *Daboia russelii*. L'immunisation des volontaires a été obtenue en trois doses avec des effets indésirables acceptables. Le titre immunologique semble protecteur pour une dose létale de venin. La durée de protection et l'efficacité du vaccin n'ont pas été évaluées pour des raisons éthiques.

La principale difficulté rencontrée avec la vaccination réside dans le délai séparant la pénétration de l'antigène et la réponse immunitaire. Dans le cas d'un agent microbien, l'effet pathogène est retardé de plusieurs heures au minimum et généralement de quelques jours, ce qui laisse le temps aux anticorps de se mobiliser contre l'intrus. Dans le cas d'une envenimation, l'action du toxique est immédiate et laisse peu de temps pour permettre la riposte immunitaire et la fabrication des anticorps en quantité suffisante.

Le bénéfice de la vaccination, destinée à une fraction de la population, doit être confronté aux risques d'effets indésirables encourus par l'ensemble des sujets vaccinés. En outre, de nombreux problèmes liés à l'immunisation à large échelle de la population à risque subsistent, comme pour tout programme de vaccination, notamment dans les pays en développement.



Envenimations

Épidémiologie des envenimations

La fréquence des morsures et leur gravité dépendent à la fois des activités humaines et de celles des serpents. Les circonstances de la rencontre homme/serpent ne sont pas aléatoires et plusieurs facteurs contribuent à expliquer le risque ophidien. À côté de morsures occasionnelles ou accidentelles, on observe depuis quelques décennies, surtout dans les pays industrialisés, des morsures induites liées à la manipulation volontaire des serpents.

ÉCOLOGIE DES SERPENTS

Les activités ophidiennes sont difficiles à quantifier. Pour l'épidémiologiste, deux informations sont importantes et le plus souvent suffisantes, la densité et la composition du peuplement. La densité ophidienne, variable dans l'espace et le temps, explique en grande partie l'incidence des morsures. La composition taxonomique du peuplement, qui est la proportion des diverses espèces rencontrées dans un lieu précis, conditionne la gravité des morsures.

Différentes méthodes sont utilisées pour récolter les serpents et en étudier la démographie, l'écologie, la physiologie ou l'éthologie.

Les techniques d'observation répondent à des objectifs et à des contraintes variables. Trois approches peuvent être décrites. Le plus souvent, elles sont associées ou combinées.

■ La capture active, qui peut être aléatoire ou orientée, consiste à ramasser les serpents morts ou vivants au fur et à mesure des rencontres. Le déplacement est effectué le long d'un transect naturel (lisière, rive, falaise) ou artificiel (barrière, route, voie ferrée). La mesure peut être réalisée par unité de surface, de distance ou de temps. Les informations recueillies sont d'ordre démographique, éthologique et physiologique. Les biais méthodologiques sont importants et souvent imprévisibles. Le choix du lieu et de la période de capture est sélectif et aura une forte influence

sur l'interprétation des résultats. En revanche, il peut être parfaitement représentatif d'une situation épidémiologique donnée (activité professionnelle notamment) et exprimer un risque potentiel déterminé.

La capture exhaustive sur un périmètre délimité est probablement la seule méthode qui soit satisfaisante pour déterminer la densité réelle du peuplement. En pratique, une surface définie est clôturée avec un filet à petite maille et la totalité des serpents présents dans la zone est capturée.

■ Le piégeage, sous ses différents aspects, est une technique de récolte passive dérivée de la précédente. Elle consiste à placer des dispositifs destinés à attirer et retenir les serpents. On distingue fondamentalement deux types de pièges : les abris qui reproduisent plus ou moins les lieux de repos naturels des serpents sans exercer de contrainte apparente et les pièges qui assurent la rétention des animaux. Les mêmes remarques sur les limites méthodologiques que pour la capture active peuvent être formulées. En particulier, le type de piège, le matériau utilisé, le lieu de pose et la fréquence des visites auront des conséquences sur les résultats et leur interprétation. La sélection des animaux récoltés n'est pas plus contrôlable que pour la chasse. En outre, ces dispositifs souvent coûteux attirent l'attention et sont l'objet de nombreuses interférences voulues ou non, parfois malveillantes, qui gênent les observations.

■ Le marquage est une méthode plus rigoureuse et plus informative. Il peut être effectué à l'aide de peintures, de bagues, de tatouages, d'entailles sur les écailles ou d'isotopes radioactifs. Ces diverses méthodes sont simples mais certaines sont temporaires ou traumatisantes ; toutes sont susceptibles d'avoir un impact sur le comportement de l'animal ou de favoriser sa capture par des prédateurs. Une technique récente consiste à placer sous la peau de l'animal, à l'aide d'une seringue, un transpondeur, puce de quelques mm³, munie d'un code individuel permettant d'identifier l'individu. Dans tous les cas, la manipulation du serpent est nécessaire pour effectuer le marquage puis pour identifier l'individu, ce qui provoque des biais d'observation et peut être dangereux. De plus, l'animal doit être visualisé, ce qui est également un facteur limitant. Depuis quelques années, il est possible de faire ingérer ou d'implanter chirurgicalement un émetteur qui diffuse en permanence un signal radio sur une fréquence constante et spécifique (radio télémétrie ou *radiotracking*). Ce procédé, évidemment plus coûteux, évite tout contact ultérieur avec le serpent et n'oblige pas l'investigateur à visualiser le sujet, l'émission du signal radio étant suffisante pour une localisation précise chaque fois que cela est nécessaire. Ainsi, l'observateur ne gêne pas l'évolution du serpent. Ces techniques nécessitent un investissement important en

matériel et/ou en temps, mais elles fournissent des informations détaillées. Elles serviront à préciser les déplacements des serpents (distance, durée, causes, circonstances) et certaines données physiologiques (croissance, longévité, cycle sexuel), éthologiques (proies, prédateurs, rythme nyctéméral) ou démographiques (abondance, fécondité, mortalité).

La technique de marquage-recapture, qui consiste à marquer simultanément un grand nombre d'individus que l'on relâche pour les recapter, est l'une des plus utilisées pour les évaluations démographiques.

Démographie

La densité peut être exprimée de trois façons.

■ La densité absolue (ou réelle) est le nombre exact de serpents par unité de surface, de volume ou, dans quelques cas particuliers, de mesure linéaire (longueur de rives ou de haies). Il s'agit d'un indice écologique délicat et coûteux à obtenir. Cet indicateur est d'une grande importance pour l'étude démographique d'un peuplement. En revanche, il n'exprime pas dans leur complexité les cycles circadiens des serpents qui sortent à des moments variables de la journée ou de la nuit. Pour l'épidémiologiste, cette dernière information est souvent plus pertinente que la densité réelle d'un peuplement.

■ La densité apparente répond à cette demande. Notion moins précise que la densité absolue, elle est fortement soumise aux conditions environnementales, au comportement du serpent et aux méthodes de mesure utilisées. Elle correspond au nombre de serpents récoltés au cours d'une activité précise sur une surface limitée. Ce nombre, rapporté à 100 000 captureurs potentiels, permet la comparaison avec le nombre de morsures observées.

■ L'abondance correspond au nombre d'individus d'une population. Les indices d'abondance fournis par marquage-recapture sont probablement les plus reproductibles et les plus proches de la densité réelle tout en laissant la possibilité d'une interprétation épidémiologique. Leur principe est basé sur la fréquence de capture des individus marqués par rapport à l'effectif total de la récolte. On en déduit à l'aide d'une formule simple l'effectif approximatif de la population.

En principe, densités absolue et apparente sont proportionnelles dans un même lieu, à condition que la méthode utilisée soit constante et que le rapport entre les para-

mètres contrôlables soit respecté (nombre de captureurs/nombre de sujets exposés, temps de capture/temps d'exposition, surfaces).

La densité différentielle permet de comparer des indices d'abondance entre sites ou plus fréquemment à des périodes distinctes. Il est ainsi possible d'évaluer l'impact d'un phénomène naturel ou artificiel sur un peuplement ou, plus généralement, de surveiller les variations démographiques d'une population.

Abondance et densité apparente

La démographie est intimement liée à la fécondité et à la mortalité. Le nombre de descendants ainsi que la longévité sont très variables selon les espèces. Les vipères et les cobras vivent entre 5 et 15 ans en moyenne, les crotales 25 à 30 ans, les boas et les pythons 50 ans et plus. La longévité des couleuvres est de 5 à 30 ans.

La densité apparente est variable dans l'espace car l'aménagement du terrain (plantations, lotissements, etc.) crée autant de milieux qui influent directement sur le comportement des serpents. Selon les espèces et les nouvelles conditions écologiques proposées, ces derniers seront attirés ou repoussés. Elle est également fluctuante dans le temps en fonction de facteurs saisonniers et physiologiques intervenant sur le comportement.

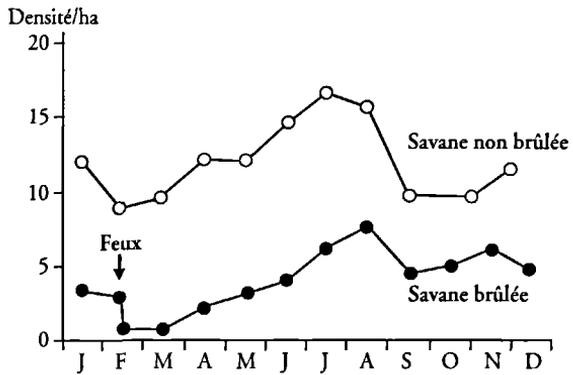
Les rassemblements de serpents peuvent avoir des causes naturelles (hibernation, accouplements), accidentelles (inondations) ou circonstancielles (aménagements). Les serpents ne présentent pas un comportement social développé. Toutefois, la concentration d'individus peut être rendue nécessaire par des conditions du milieu contraignantes ou des emplacements favorables rares et dispersés. Dans les pays tempérés, les serpents doivent s'adapter aux variations du climat et aux rigueurs de l'hiver. Le nombre de serpents rassemblés dans un terrier communautaire peut être considérable. Ces abris peuvent être des cavités naturelles libres ou des tanières partagées avec d'autres animaux. Différentes espèces, y compris des proies avec leurs prédateurs, peuvent ainsi trouver place dans le même refuge. Il est probable que ces regroupements favorisent l'équilibre thermique individuel. À la fin de l'hiver, chez *Vipera aspis*, lors de l'accouplement, la femelle reproductrice attire vers elle plusieurs mâles qui vont s'enchevêtrer et former une « boule », encore appelée « nœud de vipère », potentialisant les chances de fécondation. Le serpent jarretièrre, *Thamnophis sirtalis*, est connu pour ses concentrations de plusieurs milliers d'individus, jusqu'à 8 000, dans des abris hivernaux, ce qui semble favoriser les accouplements au moment du printemps. La parade nuptiale peut rassembler plusieurs dizai-

nes de mâles autour d'une seule femelle. La gestation, en raison des exigences thermiques nécessaires au développement embryonnaire, pousse également les femelles à se réunir dans un même site favorable. Il semble qu'il s'agisse plus d'une opportunité que d'un réel besoin de se rassembler. Pour des raisons similaires, la ponte des femelles peut se faire au même endroit. On y retrouvera des œufs de portées, voire d'espèces, différentes.

Les variations de densité de populations peuvent avoir des origines naturelles, accidentelles ou circonstancielles. Une baisse de la pluviométrie s'accompagne d'une forte diminution des peuplements ophidiens, tant en raison de la baisse du nombre de proies que des conditions environnementales défavorables, notamment la sécheresse du sol. Les feux de brousse allumés dans les pays en développement pour pratiquer la culture sur brûlis provoquent une réduction significative de la densité d'ophidiens par rapport aux zones non cultivées (fig. 35).

D'une façon générale, la densité de serpents et la diversité du peuplement sont liées autant à l'abondance des proies qu'aux conditions offertes par le milieu physique : abris naturels, présence d'eau de surface, etc. Ces dernières ont elles-mêmes une influence sur la quantité de proies. Ainsi, on constate une diminution progressive et significative de la densité de serpents et du nombre d'espèces de la forêt vers le Sahel.

Figure 35
Comparaison de la densité absolue de serpents
en savane brûlée et non brûlée (d'après BARBAULT, 1971)



La destruction des serpents par les humains est loin d'être une cause négligeable. Cette destruction peut être volontaire (chasse contre les serpents venimeux mais surtout comme gibier et pour la maroquinerie) ou involontaire (serpents écrasés sur les routes). L'anthropisation se révèle défavorable pour la majorité des espèces ophidiennes, même si certaines espèces en tirent bénéfice.

La densité est très variable selon les espèces et les régions géographiques. La densité moyenne de la couleuvre méditerranéenne *Natrix maura* est de 10 individus par hectare dans le Massif central et de 30 dans les plaines languedociennes. Celle de *Malpolon monspessulanus*, la couleuvre de Montpellier, est de 10 individus par hectare. La densité de *Rhabdophis tigrinus*, Colubridae extrême-oriental, peut dépasser 42 individus par hectare. Dans l'île de Guam (Micronésie), des densités de 80 à 120 individus par hectare ont été signalées. Certaines espèces de couleuvres connaissent des densités de l'ordre de plusieurs centaines d'individus par hectare. Il s'agit le plus souvent de stations ponctuelles s'expliquant par des conditions locales particulières.

Chez les serpents venimeux, les effectifs sont souvent plus faibles : 5 à 10 *Akistrodon contortrix* par hectare en Amérique du Nord ou *Protobothrops flavoviridis* dans certaines îles japonaises. Dans les îles Amami, la densité de *P. flavoviridis* est comprise entre 1 et 8,2 individus par hectare ; elle est de 11 individus par hectare dans l'île de Minnajima et de 32 individus par hectare dans celle d'Okinawa. Dans certaines zones cultivées, elle peut atteindre une vingtaine d'individus par hectare tandis que dans les zones résidentielles, elle est de 2,5 en moyenne. La distribution de la population est, en fait, très irrégulière et, à côté de zones totalement dépourvues de serpent, on observe des stations hébergeant plusieurs dizaines d'individus sur quelques centaines de m², portant la densité brute à plus de 600 serpents par hectare. En Europe du Nord (Finlande et Grande-Bretagne), des densités de 5 à 15 vipères par hectare sont observées. En Europe du Sud, en France notamment, des densités plus importantes sont parfois mentionnées. Dans les pays tropicaux, Asie du Sud-Est et Afrique sub-saharienne, des zones où l'on rencontre plusieurs centaines de serpents par hectare sont décrites. C'est le cas d'*Echis ocellatus* en savane soudanienne, où la densité par hectare peut atteindre plusieurs centaines d'individus.

Domaine vital

On possède peu de données sur le domaine vital des serpents, mais l'ensemble des observations tend à prouver que l'espace dans lequel évolue un serpent est réduit et constant au cours de sa vie. Il est vraisemblable que cet espace est proportionnel à la biomasse, donc à la taille du serpent et à ses besoins énergétiques. Certaines circonstances peuvent par ailleurs pousser le serpent à s'éloigner de son cadre habituel. Les modifications du milieu, qu'elles soient naturelles (inondations, incendies) ou intentionnelles (constructions ou aménagements), constituent des incitations à

déplacer le domaine vital. Les contraintes climatiques (saison des pluies en région tropicale ou hiver en zones tempérées) et les activités humaines, elles-mêmes souvent saisonnières, favorisent également les transferts des populations ophidiennes. Les abris d'hibernation solitaire sont généralement inclus dans le domaine vital. En revanche, les terriers communautaires peuvent être éloignés du domaine vital et obliger le serpent à faire des déplacements importants au printemps pour retrouver son territoire : 350 mètres pour les mâles de *Thamnophis sirtalis*, mais jusqu'à 18 kilomètres pour la femelle, 1,5 km pour *Vipera berus*, *Agkistrodon contortrix* et *Crotalus horridus*, 2 à 4 km pour *Crotalus atrox* et *C. viridis*. Toutefois, au sens strict, il n'a jamais été observé de migration, sauf chez certains serpents marins.

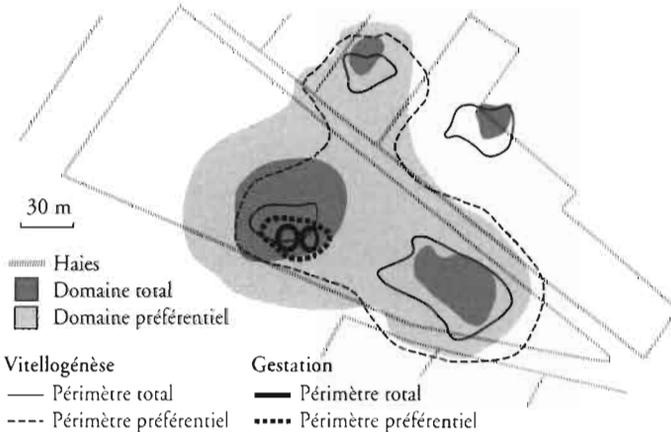
La configuration du domaine vital est adaptée au biotope : linéaire dans les zones de bocage ou en montagne, il est polygonal, et d'ailleurs plus grand, dans les bois, taillis, landes, champs ou friches. La mesure de la surface du domaine vital est d'une grande difficulté : selon la méthode mathématique utilisée, l'exagération peut conduire à doubler ou tripler la surface réellement utilisée. En effet, les serpents se déplacent généralement sur les mêmes parcours en suivant leurs propres traces.

Le domaine vital change peu au cours de l'existence du serpent. Le transfert de serpents provoque une surmortalité cinq fois supérieure à la mortalité de référence. Les serpents déplacés présentent un comportement anormal : leurs mouvements sont plus fréquents et importants que chez ceux qui sont restés dans leur domaine vital originel. Les distances quotidiennes sont multipliées par trois et le domaine vital par dix, ce qui confirme accessoirement que le mode de calcul majore artificiellement la surface du domaine vital. Les années suivantes, ces déplacements ont tendance à rejoindre les normes. Même en pays tempéré, après l'hibernation, le serpent retrouve l'espace qu'il occupait l'année précédente. Quelques espèces, toutefois, peuvent changer de domaine vital en dehors de contraintes écologiques majeures. C'est le cas de *Vipera aspis*, qui montre ainsi sa grande capacité à s'adapter à des environnements écologiques et climatiques très différents. Cependant, ces changements d'espace vital sont relatifs ; une nouvelle occupation territoriale affecte toujours une partie du domaine vital antérieur.

Le domaine vital de *Vipera aspis* et de *V. berus* varie entre 300 m² et 2 ha selon le paysage. Il est en moyenne de 5 000 à 6 000 m². Le parcours quotidien d'une vipère est d'une dizaine de mètres en moyenne. Il est environ trois fois plus important pour un mâle que pour une femelle. Les femelles effectuent des déplacements brefs, peu fré-

quents, de courte durée et séparés par de longues périodes d'inactivité. Enfin, les femelles gravides réduisent encore leur temps et leurs distances de déplacements (fig. 36).

Figure 36
 Domaine vital de *Vipera aspis* dans le bocage vendéen
 (d'après NAULLEAU, 1997)



Rhabdophis tigrinus se déplace en moyenne de 55 mètres au cours d'une saison et d'environ 120 mètres la saison suivante. La distance maximale parcourue au cours d'une saison est de 345 mètres. Chez *Coluber constrictor* aux États-Unis, le domaine vital est d'une douzaine d'hectares, soit dix fois plus grand que celui de la vipère européenne, selon le même mode de calcul. Toutefois, la surface occupée varie de 0,4 à 12 hectares en moyenne selon la région. Ces différences sont expliquées par le régime alimentaire des populations concernées (insectivore en climat continental et carnivore en climat océanique), les différences trophiques des individus qui influent sur les besoins énergétiques et l'abondance des proies, souvent liées aux contraintes environnementales. Les déplacements quotidiens des individus de cette espèce appelée également « racer » (= « coureur »), sont compris entre 33 et 105 mètres en moyenne selon les études. Des surfaces de l'ordre d'une dizaine d'hectares ont été mentionnées pour quelques espèces. Le domaine vital de certains crotales nord-américains, dans l'Arizona, couvre entre 8 et 28 ha, avec une distance moyenne parcourue comprise entre 600 et 1 900 mètres au cours de l'année. *Protobothrops flavoviridis* effectue des déplacements quotidiens d'environ 200 mètres par jour sur une surface maximale de

700 m². Chaque individu revient à son point de départ à la fin de son périple. La distance quotidienne parcourue par *Bitis gabonica* en Afrique équatoriale est de 25 mètres chez la femelle et de 50 mètres chez le mâle. Ces déplacements sont essentiellement nocturnes. Le domaine vital est compris entre 0,8 et 1,6 ha. Outre les imprécisions méthodologiques, les causes de variations importantes peuvent être soit la biomasse élevée du serpent qui exige de nombreuses proies, soit les conditions écologiques défavorables, comme dans les déserts où la rareté des proies contraint les serpents à de longs trajets. *Aipysurus laevis*, Elapidae marin de l'océan Pacifique, possède un domaine vital de 1 500 à 1 800 m² sur une longueur de récif de 150 mètres environ. Les facteurs influant sur la dimension du domaine vital sont à la fois environnementaux (température, couvert végétal, abondance des proies et pression exercée par les prédateurs) et physiologiques (besoins énergétiques, reproduction, état de santé).

Déplacements et émergences

Les serpents se déplacent en quatre occasions, sauf dans les pays tempérés au moment de l'hibernation, période de repos absolu.

- La chasse laisse des intervalles de repos de plusieurs jours ou semaines pour permettre la digestion. Effectuée à des heures régulières, variables selon les espèces, c'est la cause essentielle de mouvements individuels des serpents au cours du nyctémère. Ils se limitent au domaine vital du serpent. Cette activité peut se modifier au rythme des saisons. La température, l'insolation et l'hygrométrie sont probablement des facteurs essentiels. Il peut y avoir des variations saisonnières : *Vipera aspis* chasse préférentiellement le jour au printemps mais aussi parfois la nuit en été, surtout pendant les fortes chaleurs diurnes, et *V. berus* est crépusculaire ou nocturne. Dans les régions tropicales, les horaires sont réguliers et constants en dehors des fortes pluies, qui incitent les serpents à sortir de leur cachette.
- La thermorégulation est assurée chez les serpents, animaux poïkilothermes, par une exposition au soleil qui permet le réchauffement du corps. La durée de l'insolation dépend de la température extérieure, des besoins métaboliques et de l'état de santé du serpent. En effet, incapable d'élever lui-même sa température centrale, en cas de fièvre, il lui est nécessaire de se mettre au soleil pour se réchauffer. Les sorties du serpent vont également dépendre des conditions climatiques : ensoleillement, humidité relative, température de l'air et du substrat sur lequel évolue ou se repose l'animal.

L'optimum de température interne des serpents est compris entre 25 et 30 °C mais ils peuvent tolérer une température corporelle de 10 à 35 °C.

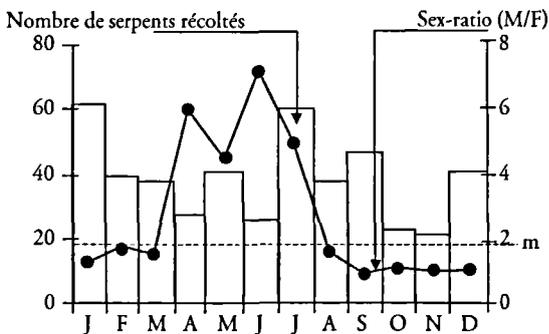
■ L'accouplement est une activité généralement saisonnière. La saison des accouplements n'affecte pas la densité absolue, mais la recherche du partenaire sexuel provoque un accroissement de la fréquence de rencontre homme/serpent, ce qui correspond à une augmentation très significative de la densité apparente. En pays tempéré, les accouplements ont lieu au printemps, juste après la sortie de l'hibernation. En région tropicale, les accouplements se situent généralement en fin de saison sèche. Il est remarquable que ce soient les mâles qui sortent à la recherche des femelles. Ce phénomène semble assez général chez les serpents, ce qui explique le sex-ratio très déséquilibré à certaines saisons. En milieu tropical, le sex-ratio peut atteindre 7 mâles pour 1 femelle à la saison des accouplements (fig. 37).

Dans le Languedoc, le sex-ratio de *Vipera aspis* passe de 0,8 à 3,7 mâles par femelle selon les saisons et les activités sexuelles des serpents. Plusieurs espèces possèdent un cycle sexuel diphasique, c'est-à-dire connaissent deux saisons de reproduction. Certaines, surtout en région équatoriale humide, sont polyoestriennes et se reproduisent toute l'année.

Au cours de la gestation, les femelles se déplacent peu en raison d'exigences alimentaires réduites. En revanche, elles s'exposent au soleil pour réguler leur température qui doit rester élevée lors de la maturation des œufs.

■ Les naissances, activité également saisonnière, sont suivies chez les jeunes serpents par la recherche de leur nouveau domaine vital. La conquête du futur domaine vital est longue et anarchique. Cette période correspond à une multiplication des effectifs bruts qui se traduit par une augmentation très significative du nombre de serpents récoltés. Le nombre d'œufs pondus chez les ovipares ou de jeunes mis bas chez

Figure 37
Variation saisonnière du sex-ratio des serpents
en région équatoriale humide (Guyane française)



les ovovivipares par une femelle est variable selon l'espèce. Il peut atteindre 10 œufs chez *Dendroaspis viridis* et *Causus maculatus*, 15 œufs chez *Dendroaspis polylepis* et *Lachesis muta*, 20 petits chez *Trimeresurus albolabris*, 20 à 25 œufs chez les *Naja* et *Causus rhombeatus*, 30 petits chez *Calloselasma rhodostoma* et *Bitis arietans*, 40 petits chez *Bitis gabonica*, une cinquantaine de petits chez *Bothrops atrox*, une centaine d'œufs chez les très grandes femelles *Python sebae*. Ces effectifs expliquent la brusque augmentation de densité de serpents. Celle-ci se réduira rapidement au cours des mois suivants du fait de la forte prédation. Il semble qu'il y ait une grande hétérogénéité dans les modalités de dispersion des serpents nouveau-nés. La dispersion est immédiate et la circulation continue au cours des premiers jours, pouvant entraîner un déplacement très important. Toutefois, outre que certains jeunes présentent un comportement d'emblée sédentaire probablement majoré lorsque des conditions environnementales les incitent à limiter leurs mouvements, les déplacements semblent aléatoires et peuvent, par une trajectoire circulaire, les ramener à leur point de départ après un périple plus ou moins prolongé.

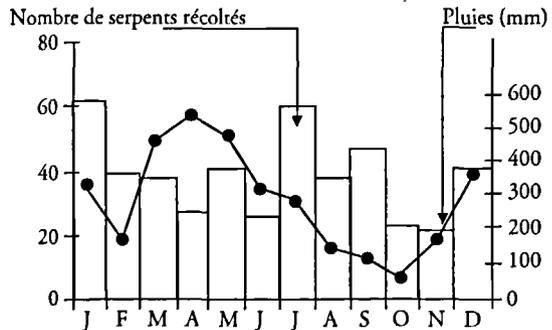
Il faut noter, par ailleurs, que si l'oviparité est économique pour la femelle qui se libère rapidement de la contrainte de ses œufs, elle est coûteuse pour la population en raison de la destruction des œufs. Réciproquement, il a été montré que la gestation rend vulnérable la femelle en raison de la prédation croissante qui s'exerce sur elle.

C'est l'association de ces différentes contraintes qui explique les variations saisonnières de densité de peuplements (fig. 38). Toutefois, la plupart des auteurs ont constaté que le comportement sexuel était le principal facteur influençant la densité relative des serpents.

Composition des peuplements

La composition taxonomique des peuplements peut se limiter en épidémiologie à la proportion d'espèces venimeuses présentes dans un biotope ou un site particulier. L'identification des espèces dangereuses permet d'antici-

Figure 38
Variation saisonnière de l'abondance des serpents en Guyane française



per le taux et la gravité des envenimations, ainsi que la symptomatologie majeure à redouter. L'expérience montre qu'il y a une correspondance étroite entre ces résultats et la morbidité ou la létalité.

Les aménagements hydrauliques ou agricoles sont certainement un facteur essentiel de redistribution des peuplements ophidiens : l'attraction ou la répulsion de certaines espèces entraîne, d'une part, une modification de la densité du peuplement ophidien et, d'autre part, la sélection de certaines espèces.

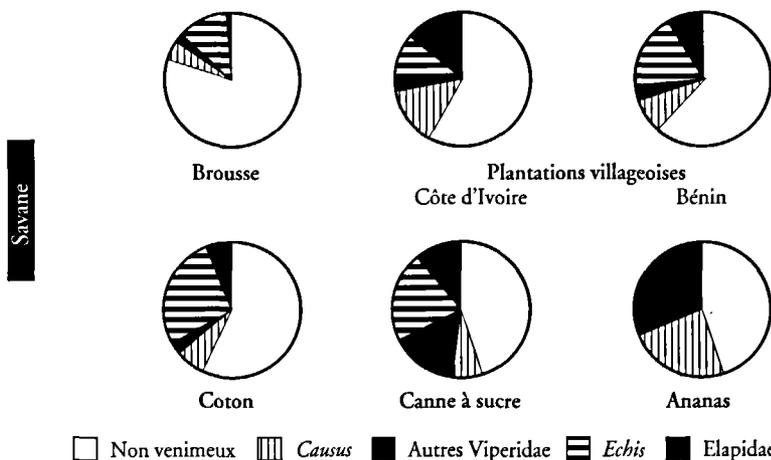
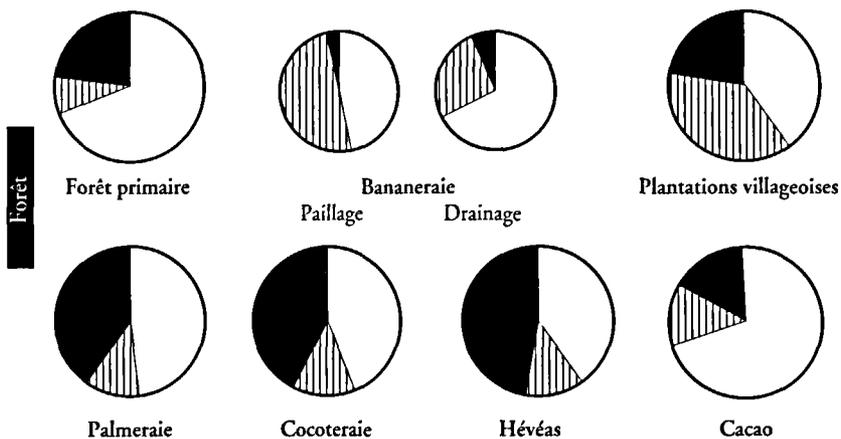
Chaque espèce manifeste des préférences qui l'attirent dans un biotope ou qui l'en repoussent en fonction des modifications écologiques, dont beaucoup sont produites par l'homme. On peut schématiquement séparer les espèces ophidiennes en trois groupes :

- les espèces sauvages, qui s'écartent des lieux habités et qui tendent à disparaître avec le développement agricole ; certaines d'entre elles sont fortement menacées ;
- les espèces indifférentes, dont le comportement semble peu influencé par l'anthropisation du milieu ;
- les espèces commensales, qui se développent dans l'environnement immédiat de l'homme.

L'agriculture vivrière, ou villageoise traditionnelle, occupe une faible surface si l'on considère la taille respective de chaque exploitation. La surface limitée des champs explique l'absence de rupture nette avec le milieu naturel avoisinant. Les serpents rencontrés y sont les mêmes que dans la brousse environnante et leur comportement en est très proche.

En revanche, dans les plantations commerciales, la dimension des surfaces exploitées et leurs particularités écologiques par rapport au milieu naturel font qu'elles constituent un domaine spécifique. Chaque type de plantation possède une structure de peuplement propre liée au produit cultivé et aux méthodes agricoles utilisées. Les bananeraies constituent une exception en raison d'un mode de culture variable d'une plantation à l'autre, ce qui entraîne des différences importantes de peuplements ophidiens (fig. 39). Dans certaines bananeraies, le paillage, qui assure la rétention de l'eau au pied des arbres, abrite une forte population de *Causus maculatus* (Viperidae semi-fouisseur). D'autres plantations de bananes, irriguées par des drains où l'eau circule entre les blocs d'arbres, sont au contraire favorables à *Afonatrix anoscopus*, couleuvre piscivore agressive mais sans danger pour l'homme.

Figure 39
Peuplements ophidiens des plantations d'Afrique sub-saharienne



À Panama, les *Bothrops* (Crotalinae dont le venin est hémorragique et nécrosant) représentent 25 % des peuplements de certaines plantations fruitières où la létalité est importante. Au Japon, les *Protobothrops* (Crotalinae ayant un venin surtout nécrosant et parfois hémorragique) constituent jusqu'à 90 % des peuplements des

îles méridionales de l'archipel occupées principalement par des rizières. Les serpents venimeux sont rares en plantation d'ananas ; ils sont représentés par des espèces arboricoles en plantation d'hévéas (Elapidae en Afrique, Elapidae et Crotalinae en Asie), par des serpents mammalophages en palmeraie (*Naja* et *Bitis* en Afrique) ou aquatiques en rizière.

En zone urbaine, la sélection des espèces est beaucoup plus importante. Pourtant, quelques serpents venimeux font preuve d'un commensalisme inquiétant vis-à-vis de l'homme (*Bothrops atrox* en Amérique du Sud, *Naja nigricollis* en Afrique intertropicale ou certaines espèces de Crotalinae en Asie du Sud-Est). La densité ophidienne reste faible, mais la densité de population humaine y est particulièrement élevée, d'où un risque de rencontre non négligeable.

De nombreuses espèces venimeuses sont ubiquistes, voire commensales de l'homme. En Europe, *Vipera aspis* s'adapte remarquablement aux transformations de l'environnement, sans pour autant quitter le milieu strictement rural. En revanche, en région tropicale, *Causus maculatus*, *Naja nigricollis* et, dans une moindre mesure, *Echis ocellatus*, *Naja melanoleuca* et *Dendroaspis jamesoni* ou *D. viridis* se maintiennent en milieu urbain à la faveur des dépôts d'ordures où pullulent leurs proies privilégiées.

COMPOTEMENTS HUMAINS

Activités agricoles et pastorales

Les activités humaines en milieu rural représentent une exposition de fait aux morsures de serpent. On constate toutefois des variations importantes en fonction du biotope. Elles trouvent une explication dans le comportement des serpents aussi bien que dans les pratiques agricoles.

Dans les pays industrialisés, une faible proportion de la population est concernée par l'agriculture qui est, de plus, fortement mécanisée. Le risque de morsures de serpent est donc réduit. Même dans les pays industrialisés où l'on rencontre de nombreuses espèces dangereuses pour l'homme, l'incidence reste faible. À l'opposé, le tourisme et les activités récréatives en contact avec le milieu naturel plus ou moins aménagé croissent régulièrement, ce qui augmente relativement le risque d'accidents.

Si, dans les pays tempérés, les morsures de serpent constituent un événement rare, dans les pays tropicaux ou équatoriaux, l'incidence de ces morsures peut être considérable.

Les travaux agricoles non ou peu mécanisés sont à l'origine du plus grand nombre d'accidents. Il est possible de quantifier plus précisément l'exposition au risque en mesurant le temps de travail effectué et la nature de celui-ci. Cela est relativement simple en plantation commerciale, où l'effectif et le temps de travail des ouvriers sont programmés et mesurés avec précision. C'est plus difficile en plantations vivrières, pour lesquelles ces informations ne sont pas toujours disponibles.

Les occupations de l'homme sont elles-mêmes saisonnières, surtout dans les plantations, ce qui explique la distribution des morsures occasionnées par une rencontre homme-serpent ne devant rien au hasard.

Dans certains cas, la programmation du travail agricole conduit à une situation paradoxale où le nombre de morsures ne reflète plus les observations de densité. Certaines activités agricoles, même si elles sont brèves, favorisent plus que d'autres le contact des ouvriers avec les serpents. Seule une surveillance attentive de la densité apparente permet d'enregistrer un événement ponctuel imprévu qui expliquera la situation paradoxale. Le nettoyage manuel des drains en plantation de bananes est l'illustration parfaite de ce phénomène. Effectué en dehors des saisons d'activités intenses (tant humaines qu'ophidiennes) et pendant un court laps de temps avec un personnel réduit, il représente néanmoins un risque particulièrement élevé.

Le nombre d'agriculteurs présents simultanément en plantation villageoise traditionnelle est peu important, d'où une densité faible d'agriculteurs, avec des horaires de travail variables.

Dans les grandes plantations commerciales, la densité humaine est importante et affectée le plus souvent à une activité commune. Les horaires réguliers tendent à uniformiser le risque. L'incidence y est en général plus élevée qu'en plantation villageoise. La morbidité est très variable selon la composition spécifique du peuplement, d'où l'importance qu'il y a à l'identifier. Dans certaines bananeraies, on observe des incidences dix fois supérieures à celles enregistrées dans les plantations vivrières avoisinantes. La létalité, en revanche, y est beaucoup plus faible. Toutefois, même si la moitié des spécimens récoltés sont des *Causus maculatus*, petit Viperidae relativement agressif, le risque de complications graves ou mortelles est réduit en raison de la faible toxicité du venin. La létalité est limitée dans les plantations de certains pays développés ou émergents (Japon, Amérique centrale), grâce à un service sanitaire

spécialement conçu pour lutter contre le risque ophidien. Les séquelles fonctionnelles atteignent néanmoins 10 % des sujets mordus en raison du caractère particulier de certains venins.

Autres activités

Certaines activités favorisent le contact avec les serpents : chasse, pêche, camping constituent autant d'occasions de rencontre. Les serpents se camouflent sous les pierres, les tas de bois mort, dans les buissons et peuvent attaquer, lorsqu'ils sont surpris ou se sentent acculés.

Chez les touristes, l'incidence des envenimations est probablement inférieure à 10 pour 100 000 personnes par an. Cela s'explique par des activités qui ne favorisent pas les contacts avec les animaux venimeux et, peut-être, par une certaine prudence dans le comportement ou par un équipement vestimentaire approprié. En revanche, le risque lié à certaines attitudes doit être souligné. Marcher pieds nus, même dans une maison, mettre la main dans une anfractuosité d'arbre, de rocher ou de termitière peut avoir des conséquences fâcheuses dans certains pays tropicaux.

Le risque d'envenimations est également considéré avec une grande attention dans les armées appelées à manœuvrer dans des zones peuplées de serpents venimeux. Quelle que soit l'incidence – de 10 à 50 morsures par an pour 100 000 militaires en opération dans les régions tropicales – les principaux soucis de l'état-major sont, d'une part, de disposer sur place des moyens spécifiques de traiter correctement une envenimation (antivenins appropriés en quantité suffisante) et, d'autre part, d'éviter la panique des troupes face à un risque auquel elles ne sont pas préparées. Une étude américaine a montré qu'au Vietnam la peur du serpent était prédominante dans l'ensemble des craintes éprouvées par les soldats en campagne. De source officieuse, l'armée américaine aurait perdu 5 à 10 soldats par an à la suite d'une envenimation au cours de la guerre du Vietnam, ce qui est négligeable au regard du nombre de morts occasionnés par les combats ou même les accidents de circulation et, peut-être, les suicides.

Manipulation de serpents

À l'opposé, et tout particulièrement dans les pays industrialisés, se développe depuis trois décennies un nouveau type de morsures. Elles sont appelées morsures illégitimes par les Anglo-Saxons, morsures hasardeuses dans les premières publications

francophones ; mais le terme de morsures induites semble plus approprié. Elles surviennent chez des herpétologistes professionnels ou amateurs lors de la manipulation intentionnelle de serpents. Le développement du phénomène des nouveaux animaux de compagnie (NAC), parmi lesquels les reptiles ne sont pas les moins représentés, laisse présager une augmentation et une expansion de ce risque, y compris dans les pays émergents. Les morsures induites présentent des particularités remarquables : l'agresseur est identifié, la proximité d'un centre de soins intensifs est fréquente, du moins dans les pays industrialisés où, de plus, l'accès à une information thérapeutique pertinente dans le domaine des envenimations est simple et rapide. En revanche, il est habituel d'observer des tableaux cliniques sévères : les serpents détenus en captivité appartiennent généralement à des espèces dangereuses ; en outre, ils sont bien nourris et enclins à inoculer d'autant plus de venin qu'ils sont manipulés et que leur possibilité de fuite est réduite.

ÉPIDÉMIOLOGIE DES MORSURES

La connaissance que l'on a de l'épidémiologie des morsures de serpent est très parcellaire. Il est vraisemblable que dans la majorité des pays en développement, où elles sont le plus nombreuses, les victimes d'envenimation ophidienne ne parviennent pas au centre de santé, pour de multiples raisons. Par ailleurs, les statistiques sanitaires, dans ces pays, ne distinguent pas cette affection des autres causes d'accidents ou d'intoxication. Enfin, la déclaration des cas d'envenimation n'est obligatoire que dans quelques rares pays (au Myanmar par exemple). Sans que l'on puisse parler de système d'information sanitaire déficient, le manque de précision ne permet pas de mettre en place une réponse adaptée à ce problème de santé publique.

Méthodes d'étude

La terminologie de base n'est pas universellement utilisée mais elle se rencontre de plus en plus dans les travaux récents.

■ Incidence : c'est le nombre total de morsures – quelle que soit leur gravité – enregistrées pour 100 000 habitants par an. Ce chiffre permet d'identifier la demande de soins dans une région ou dans un secteur d'activité. Dans ce dernier cas, il ne sera

pas exprimé pour 100 000 habitants, mais pour 100 000 sujets à risque au sein du secteur d'activité étudié (agriculteurs, élèves, militaires en campagne, touristes, etc.). L'incidence est brute si tous les accidents sont comptabilisés de façon exhaustive. Elle est apparente ou relative lorsque le recensement des accidents n'est effectué que partiellement. On peut, par exemple, considérer les morsures enregistrées par le système sanitaire public et omettre, intentionnellement ou non, les cas qui se présentent dans les autres centres de santé (privés ou traditionnels) ou ceux qui ne consultent pas en raison de l'éloignement géographique de tout centre de soins ou d'un éventuel décès avant d'y parvenir. L'idéal est bien sûr de tenir compte de la totalité des événements (incidence brute) en l'évaluant au besoin par une péréquation.

■ **Morbidité** : c'est le nombre total de morsures suivies de troubles cliniques nécessitant des soins médicaux pour 100 000 habitants ou sujets concernés par l'enquête et par an. Cet index est capital pour mesurer la gravité des accidents et pour préciser les besoins sanitaires d'une région. La morbidité est plus simple à obtenir que l'incidence. En effet, la pratique montre que les envenimations sont enregistrées plus souvent que les morsures asymptomatiques, qui échappent souvent au système de soins moderne ou qui ne sont pas comptabilisées par celui-ci. La survenue de troubles cliniques importants conduit souvent la victime ou sa famille à demander l'assistance de la médecine moderne même si, en première intention, la médecine traditionnelle a été sollicitée. L'éloignement géographique du centre de santé officiel est un paramètre qui prend alors une grande importance. Si la symptomatologie est fruste, cela peut dissuader la victime de venir consulter. À l'inverse, une envenimation grave peut entraîner le décès de la victime avant qu'elle ne parvienne au dispensaire ou à l'hôpital. Il est essentiel de préciser le délai séparant la morsure de l'arrivée au centre de santé. Il quantifie autant l'éloignement géographique du centre de santé par rapport au lieu de l'accident que la motivation de la victime à venir consulter et, en définitive, son adhésion au système de soins. La comparaison entre l'incidence et la morbidité précise le taux de gravité des morsures de serpents dans une région donnée. Rapportée à ce taux, la mesure du délai moyen de consultation permet d'évaluer la confiance accordée par la population au système de soins proposé et l'efficacité des dispositifs d'évacuation vers ce dernier. Un délai moyen inférieur à deux heures en zone tropicale est très favorable et dénote une utilisation correcte du système de santé. Supérieur à six heures, il signale une carence logistique ou un manque de confiance dans le système de soins. Il est indispensable également de préciser la symptomatologie

observée chez les victimes. En pratique, il est le plus souvent suffisant d'exprimer la proportion des syndromes majeurs observés (neurotoxique, hémorragique, inflammatoire et nécrotique).

■ **Létalité** : c'est le pourcentage représentant le nombre de décès par envenimation par rapport au nombre total de morsures de serpent. C'est un indicateur sensible de la gravité des morsures de serpent dans la région étudiée. La létalité intègre de nombreux facteurs tenant aux espèces de serpent rencontrées, à l'activité de la population et aux conditions sanitaires offertes. Il est nécessaire de relier la létalité à l'incidence brute pour éviter le biais d'une sélection involontaire des victimes. Trop souvent calculée sur la base de statistiques hospitalières, la létalité se trouve arbitrairement exagérée, alourdissant le risque réel des morsures de serpent. Le nombre de décès est en général simple à établir à partir des sources officielles. Les registres hospitaliers doivent être consultés en priorité, mais il faut tenir compte des décès survenus en dehors du milieu médical, ce qui est fréquent en pays tropical. Le délai moyen de consultation peut servir d'indicateur : plus il s'élève, plus il y a de risques à constater des décès non enregistrés par les statistiques sanitaires.

■ **Mortalité** : il s'agit d'un index sanitaire courant. C'est le nombre de décès annuels à la suite d'une morsure de serpent rapporté à 100 000 habitants. L'information n'apporte aucune précision sur les circonstances des morsures de serpent ni sur leur gravité. Elle permet d'établir des comparaisons géographiques du risque ophidien et des réponses sanitaires qui lui sont opposées. La mortalité permet encore de vérifier les chiffres de l'incidence et de la létalité, à condition qu'ils aient été obtenus par des techniques différentes et indépendantes. La mortalité est égale au produit de l'incidence par la létalité.

Circonstances des morsures

Les serpents ne mordent que pour se défendre et protéger leur fuite. Aucune espèce n'est agressive au sens où elle s'attaquerait délibérément à l'homme. De plus, l'inoculation du venin est un acte volontaire. Il ne s'agit donc pas d'un phénomène inéluctable mais d'une riposte à une situation critique.

La morsure est donc la conséquence directe du rapprochement – accidentel ou intentionnel – entre l'homme et le serpent. On distinguera la morsure sèche, sans pénétration de venin, de l'envenimation, qui est le résultat de l'action pharmacologique du venin et de la réaction de l'organisme qui en découle.

Activités lors de la morsure

Dans les pays industrialisés, les morsures surviennent essentiellement lors d'occupations récréatives, lorsque la victime dérange le serpent ou marche dessus. Les accidents de nature professionnelle, chez les agriculteurs, forestiers ou cantonniers, sont devenus exceptionnels soit en raison d'une mécanisation importante de ces activités, soit parce que les professionnels ont un équipement les protégeant des morsures de serpent. En revanche, les randonneurs, sportifs ou promeneurs, portent un habillement plus léger et ont un comportement généralement plus désinvolte face au risque que constitue une morsure de serpent. S'étendre dans l'herbe, mettre les mains à portée d'un abri potentiel comme un tas de bois ou de cailloux, une anfractuosité de rocher, un talus, une haie, ou même s'asseoir sur un mur de pierres sèches constitue autant d'expositions majeures.

Dans les régions tropicales, surtout dans les pays en développement, les accidents sont beaucoup plus fréquemment liés à des activités professionnelles. Les trois quarts des morsures surviennent au cours de travaux agricoles, de la chasse ou de déplacements pédestres en rapport avec le travail.

L'agriculture pratiquée encore selon des méthodes traditionnelles conduit à une forte exposition, notamment lorsque les mains sont proches du sol ou que les outils sont rustiques et courts.

Morsures induites

Les morsures induites connaissent une distribution géographique inverse des morsures occasionnelles (ou accidentelles). Elles sont observées principalement dans les régions industrialisées à forte densité urbaine. L'incidence annuelle est faible. En France, elle est d'environ 1 ou 2 cas par million d'habitants et par an. Aux États-Unis, les morsures induites représentent 20 % des envenimations consultant dans les hôpitaux. Ce phénomène tend à se généraliser, y compris dans certains pays émergents. Dans la région de Johannesburg, 60 % des morsures admises à l'hôpital sont induites.

On n'observe aucune périodicité saisonnière ni nyctémérale. Ces accidents surviennent presque exclusivement chez des adultes, le plus souvent jeunes, essentiellement de sexe masculin. Le siège de la morsure est, dans plus de 90 % des cas, la main.

Le risque, qui concerne plus souvent le détenteur de serpents venimeux qu'un visiteur ou un voisin, dépend de deux facteurs : l'effectif de l'élevage et le temps d'exposition du manipulateur. Le risque relatif augmente sensiblement jusqu'à un élevage de 50 serpents environ puis décroît pour se stabiliser au-delà de 1 000 individus. L'expérience

acquise par le manipulateur réduit significativement le risque, sans toutefois l'éliminer, même après une très longue pratique. La fréquence relative des morsures est d'environ un accident tous les cinq ans, quels que soient l'expérience du manipulateur et le type de manipulation effectuée. Contrairement à une opinion largement répandue, les amateurs ne sont pas plus exposés que les professionnels, sans doute parce que ces derniers manipulent des serpents venimeux plus souvent et plus longtemps à chacune des séances, augmentant proportionnellement l'exposition. Peut-être aussi réduisent-ils involontairement leur attention au cours des manipulations longues. Le simple entretien des serpents n'entraîne pas, *a priori*, de grands risques. Les manipulations dangereuses sont le nettoyage de la cage, si l'on ne prend pas la peine de déplacer le locataire, les soins vétérinaires et le prélèvement de venin. La plupart de ces gestes peuvent être effectués dans des conditions de bonne sécurité si l'on manipule à l'aide d'instrument ou après avoir anesthésié l'animal. Toutefois, certains actes réputés moins dangereux conduisent à une fréquence similaire d'accidents, probablement en raison de leur banalisation ou de l'inattention du manipulateur.

La morbidité est supérieure à 55 % des morsures. Les complications, notamment les nécroses, sont fréquentes (plus de 15 % des cas). La létalité reste élevée malgré les précautions que l'on peut prendre : évacuation précoce et rapide vers un centre de santé expérimenté, disponibilité de moyens thérapeutiques adaptés. La raison en est probablement que les serpents responsables appartiennent à des espèces dont le venin est fortement toxique et que les individus sont souvent de grande taille. En outre, la manipulation du serpent et son maintien en captivité peuvent provoquer chez lui une réaction agressive plus forte, entraînant l'injection d'une quantité de venin plus importante.

Caractéristiques des morsures

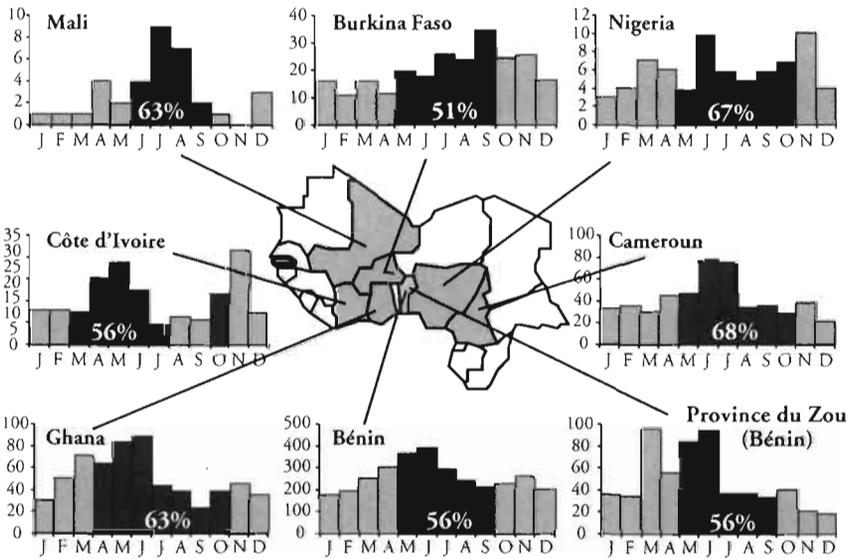
Dans les pays industrialisés, en dehors des morsures induites, qui concernent plus particulièrement les hommes, les deux sexes connaissent une incidence équivalente. Il n'y a pas non plus d'âge d'exposition particulier.

Dans les pays tempérés, les morsures surviennent entre le printemps et l'automne, principalement pendant la journée. Il y a une augmentation au moment des vacances estivales.

Une proportion importante de morsures, entre 50 et 70 % selon les pays, se situent au niveau des membres inférieurs. Les mains sont concernées dans le quart ou le tiers des accidents, la tête et le tronc dans les autres cas.

Dans les pays en développement, les hommes jeunes sont les plus atteints : ils subissent entre 50 et 75 % des morsures. Les enfants, alors qu'ils représentent près de la moitié de la population générale, sont peu mordus, de même que les femmes. Pourtant, ces dernières ont une activité à risque similaire, voire supérieure, à celle des hommes. L'incidence saisonnière des accidents est liée au comportement des serpents et au calendrier agricole (fig. 40).

Figure 40
Variation saisonnière des morsures de serpent en Afrique de l'Ouest



Il y a quelques variations géographiques liées aux pratiques agraires : en région forestière, les morsures sont plus étalées dans l'année alors qu'en savane, les accidents sont plus nombreux en saison pluvieuse (fig. 41). La relation avec la pluviométrie traduit son étroite implication sur les comportements humains et ophidiens (fig. 42).

Une majorité de morsures se produisent en fin d'après-midi ou en début de soirée. Quelques-unes ont lieu la nuit, à domicile, et sont infligées au cours du sommeil par des serpents circulant dans les maisons en quête de nourriture.

Plus de 80 % des morsures siègent au membre inférieur, principalement au-dessous du genou, mais on observe d'importantes variations géographiques. Les morsures à la

main sont plus rares, sans être exceptionnelles, notamment chez les agriculteurs qui travaillent avec des outils pourvus d'un manche court ou chez les enfants qui fouillent à mains nues dans les terriers à la recherche de petits vertébrés pour compléter leur alimentation.

Gravité des morsures

La gravité des morsures est influencée par plusieurs facteurs. La toxicité du venin et la quantité injectée par le serpent sont bien évidemment des éléments essentiels. Ces facteurs dépendent de l'espèce de serpent, de sa taille, de la capacité de ses glandes à venin, de leur état de réplétion et des circonstances de la morsure.

L'âge, la taille, l'état de santé de la victime et le siège de la morsure sont également des éléments importants.

Le délai de consultation aura également de grandes conséquences. Un retard est source de complications et réduit l'efficacité du traitement dans des proportions difficiles à évaluer. Les facteurs pronostiques de l'amputation ont été étudiés

Figure 41
Variations saisonnières des morsures de serpent.
Relation avec la pluviométrie

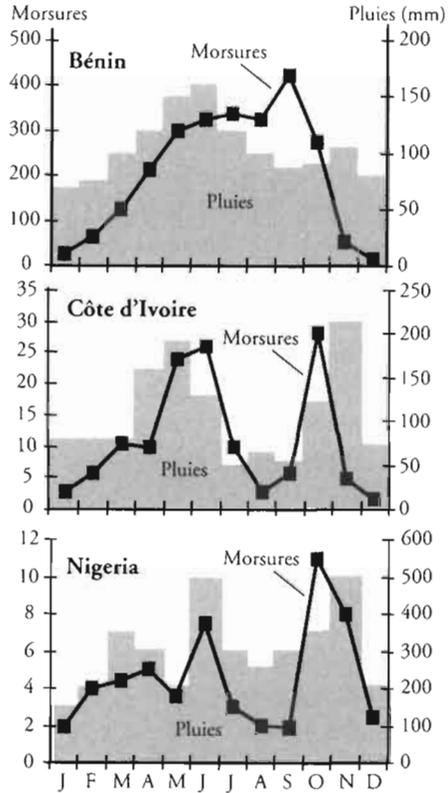
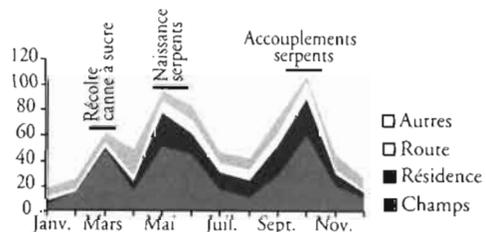


Figure 42
Incidence saisonnière des envenimations dans le sud du Japon (d'après Sawai *et al.* in RODDA *et al.*, 1999)



au Brésil chez près de 3 000 patients mordus par des *Bothrops*. Vingt et un patients (0,7 %) ont subi une amputation. Une corrélation significative a été notée entre le risque d'amputation d'une part et d'autre part le mois de l'accident, l'heure de la morsure, la taille du serpent, le siège anatomique de la morsure, la présence de saignements systémiques et l'insuffisance rénale. Ainsi, les patients mordus au doigt, pendant les mois frais, entre 0 h et midi, par un serpent de plus de 60 cm de long, qui ont présenté des phlyctènes, des abcès au siège de la morsure, des saignements systémiques et/ou une insuffisance rénale connaissent un risque d'amputation significativement plus élevé que les autres. Ces différentes caractéristiques peuvent s'expliquer par les mœurs d'une espèce particulière dont le venin est plus toxique et conduit à ce type de complications.

Une prise en charge défectueuse, par carence des structures de santé ou absence de matériel et de médicaments appropriés, comme cela est fréquent dans de nombreux pays en développement, augmente le risque d'évolution défavorable quel que soit le délai de consultation. Les premiers soins, lorsqu'ils sont agressifs – garrot, incisions, scarifications, cataplasme septique ou autre – risquent de réduire la circulation sanguine, d'infecter les plaies ou de provoquer des hémorragies. La surinfection aggrave les infections locales et entraîne des séquelles invalidantes. Dans une étude menée en Thaïlande, les complications iatrogènes liées, notamment, à une ventilation assistée prolongée lors d'une envenimation de type cobraïque représentaient 25 % des patients. Les surinfections locales et le tétanos atteignaient 15 % des envenimés. Parmi les autres causes, une erreur thérapeutique, défaut de ventilation ou encombrement dus à une incompétence ou au surmenage du personnel soignant, et l'insuffisance des moyens thérapeutiques appropriés ou l'absence d'antivenin étaient incriminés dans plus de la moitié des décès. Le retard de consultation, par négligence, par inaccessibilité des centres de soins ou en raison d'un recours aux soins occidentaux différé, était directement rendu responsable de 20 % des morts. En Afrique, la létalité pourrait être réduite de 90 % si un traitement correct pouvait être mis en œuvre à temps.

La fréquence et les caractéristiques des morsures sèches, c'est-à-dire asymptomatiques parce qu'infligées par un serpent non venimeux ou par un venimeux qui n'injecte pas de venin, ont été étudiées dans de nombreux pays : États-Unis, Brésil, Inde, Thaïlande, Japon, Cameroun, Côte d'Ivoire, Afrique du Sud et Kenya. Selon les biotopes et la fiabilité des statistiques sanitaires du pays, elles représentent de 20 à 65 % des morsures. Même en France, l'incidence des morsures sèches est très

variable. Elle est considérée comme globalement voisine de 50 %. Une étude plus précise menée dans l'Yonne, département rural au sud-est de Paris, avait permis d'évaluer cette incidence à moins de 20 % des patients. Au Brésil et en Thaïlande, elle s'élève à 40 % des morsures et en Afrique occidentale à 40 % en savane et 60 % en forêt. Au Gabon et au Kenya, la prévalence des morsures sèches atteint 80 %. Au plan épidémiologique, on note quelques différences entre les populations qui présentent une morsure asymptomatique et celles qui souffrent d'une envenimation. Le sex-ratio et l'heure sont identiques, mais l'âge des victimes, le siège de la morsure et la saison ne sont pas les mêmes pour une région géographique donnée. Cela s'explique probablement par une différence de comportement des serpents responsables des morsures.

Distribution géographique des envenimations

La fréquence réelle des envenimations dans le monde et leur gravité restent largement méconnues, en dehors de quelques pays où ces événements sont rares ou correctement rapportés (tabl. XIII et XIV, fig. 43). Ces informations sont essentielles pour déterminer la conduite à tenir en cas de morsures de serpent, prévoir les stocks de médicaments nécessaires, notamment les sérums antivenimeux, et définir les modalités de traitement médical.

Tableau XIII
Incidence et sévérité des morsures de serpent dans le monde

Région du monde	Population (x 10 ⁶)	Nombre de morsures	Nombre d'envenimations	Nombre de décès
Europe	750	25 000	8 000	30
Moyen-Orient	160	20 000	15 000	100
USA - Canada	270	45 000	6 500	15
Amérique latine	400	300 000	150 000	5 000
Afrique	750	1 000 000	500 000	20 000
Asie	3 000	4 000 000	2 000 000	100 000
Océanie	20*	10 000	3 000	200
Total	5 100	5 400 000	2 682 500	125 345

* Population des régions où vivent des serpents venimeux terrestres.

Tableau XIV
Incidence et sévérité des morsures de serpent dans les pays les plus exposés
 (les chiffres entre parenthèses correspondent à des données ponctuelles)

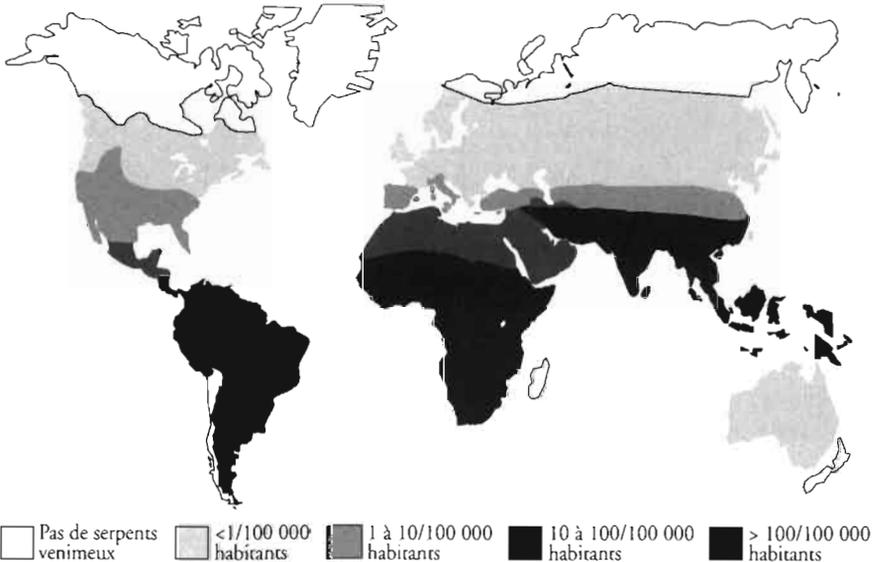
Pays	Incidence (morsures /100 000 h.)	Morbidité (envenimations /100 000 h.)	Létalité hospitalière (% décès)	Mortalité (décès /100 000 h.)
Espagne	5,5	2	0,8	0,02
Finlande		3,8	0,5*	0,02*
France	3,5	0,4	0,2	0,003
Grande-Bretagne	0,7	0,3	0,01	10 ⁻⁴
Italie	2,5	1	0,2	0,002
Pologne		0,3	0,3	0,001
Suède		2,6	0,5*	0,01*
Suisse	0,6	0,14	0,1	0,001
Arabie Saoudite		10		
Israël		7	1,3	0,03
Jordanie		0,36	6,2	0,02
Canada	1	0,8	0,01	10 ⁻⁴
États-Unis	10	2,5	0,3	0,005
Mexique		1	0,7	0,007
Brésil		15	1	0,1
Colombie		10	5	1,6
Costa Rica		30	3	0,4
Équateur	125	30	5	1,5
Guyane Française	125	75	2,2	1,5
Afrique du Sud		(35)	(5)	(0,5)
Bénin	200-650	20-450	3-15	10,1
Burkina Faso	(600)	(7,5-120)	(1,9-11,7)	(0,3-2,4)
Cameroun		(75-200)	(5-10)	
Congo	(12-430)	(20)	(1-6,6)	
Côte d'Ivoire		100-400	2-5	
Gabon		(20-90)	(2,5)	
Gambie			14**	
Guinée		(100-150)	(18)	
Kenya	(150)	(5-70)	(2,6-9,4)	(0,5-6,7)
Mali		(90)	(6,8-17,6)	(15,8)
Natal		100		
Niger			(5,1-6,9)	
Nigeria	160 (48-603)	(100-150)	(2,1-27)	15,6
Sénégal	(15-195)	(20-150)	(7)	(1,5-14)
Togo		130	3	4,5

* avant l'usage courant de la sérothérapie
 ** enfants

Tableau XIV suite

Pays	Incidence (morsures /100 000 h.)	Morbidité (envenimations /100 000 h.)	Létalité hospitalière (% décès)	Mortalité (décès /100 000 h.)
Zimbabwe		3,5	(1,8-5)	
Corée			5	
Inde	(65-165)	(1,4-6,8)	(1,7-20)	(1,1-2,5)
Indonésie			(2,5)	
Japon	1-580	0,2-580	0,7	0,01
Malaisie	(400-650)	(130-300)	(0,4-1)	0,2
Myanmar	35-200	35	10	3,3
Népal		110	3,8-5,2	5,6
Sri Lanka	(250)	(45-60)	(4-22)	6
Taiwan	30-300	80	2,1-2,7	1,6-2,7
Thaïlande		10	0,9	0,05
Australie	3-18		0,1-0,4	0,03
Papouasie- Nouvelle-Guinée	215-530	3-85	1-9,6	7,9

Figure 43
Distribution mondiale de la morbidité ophidienne



Europe

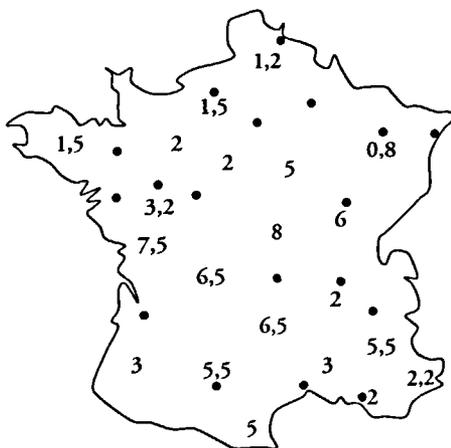
En Europe, les morsures de serpents sont relativement rares. Les serpents responsables d'accidents appartiennent au genre *Vipera*, représentés en Europe par quelques espèces qui ne sont pas parmi les plus venimeuses : *V. ammodytes*, *V. aspis*, *V. berus* et *V. latastei*, ainsi que leurs sous-espèces.

En France, on peut estimer que l'incidence moyenne des morsures de serpent est d'environ 3,5 pour 100 000 habitants (fig. 44). Cela correspond à environ 2 000 morsures, soit près de 500 envenimations et 1 décès par an.

Les morsures induites représentent une cinquantaine de cas par an, occasionnant un décès tous les cinq ans. Il a été observé une incidence annuelle d'environ cinq cas pour 100 000 habitants dans le département de l'Yonne, à 150 km au sud-est de Paris. Certes, la distribution des cas n'est pas homogène dans le département mais, dans l'ensemble, cette incidence semble représentative des accidents d'envenimation survenant en région rurale de l'Europe occidentale. Les études menées en Vendée, dans le Limousin, le Poitou ou le Massif central corroborent les résultats de l'Yonne. Les hommes sont plus souvent mordus (61 % des accidents) que les femmes. Les enfants de moins de 16 ans sont concernés dans 40 % des cas, alors que les sujets âgés de 60 ans et plus ne le sont que dans 10 %. La plupart des morsures se produisent en période estivale, entre mai et septembre, où sont enregistrés 90 % des accidents, avec un pic en juillet. La majorité d'entre eux sont traités par des médecins généralistes, encore que le nombre de traitements en secteur hospitalier soit en nette augmentation depuis ces dernières années.

En Grande-Bretagne, il y a environ 200 hospitalisations par an pour morsure de serpent, mais aucun décès n'a été signalé depuis 1975. Plus de la moitié des morsures

Figure 44
Distribution de l'incidence des morsures
de serpent en France métropolitaine



● Centre antipoison

Les nombres indiquent l'incidence régionale annuelle

siègent à la main, ce qui est peut-être en relation avec une grande fréquence de morsures induites.

En Suisse, la morbidité est basse ; elle correspond approximativement à quelques dizaines d'envenimations par an.

En Espagne, l'incidence annuelle pourrait dépasser 2 000 morsures avec un nombre de décès compris entre 3 et 7 par an.

En Italie, le nombre de morsures est compris entre 1 500 et 2 000, soit 800 envenimations annuelles et près d'un décès en moyenne.

Les morsures induites semblent relativement rares en Europe du Sud (Espagne, Portugal, Italie et Grèce).

On ne dispose pas de chiffres précis pour l'Allemagne, mais l'on sait que les morsures induites y sont très fréquentes.

En Pologne, le nombre d'envenimations est estimé à 150 en moyenne chaque année, avec un mort tous les deux ou trois ans.

En Suède, il y aurait environ 200 à 250 envenimations par an. La létalité est devenue pratiquement nulle depuis l'utilisation de l'antivenin, alors qu'elle était de 0,5 % avant son avènement.

En Finlande, où l'on recense 150 à 200 morsures chaque été, la létalité qui était de 0,5 % avant les années 1960 s'est considérablement réduite depuis l'utilisation régulière du sérum antivenimeux. Plus de 70 % des morsures sont traitées par sérothérapie et un tiers des cas environ est hospitalisé.

Pour une population proche de 750 millions d'habitants, le nombre de morsures de serpent en Europe atteindrait 25 000 cas, sur lesquels environ 8 000 présenteraient une envenimation patente. La plupart des victimes sont hospitalisées et reçoivent un traitement approprié. Une trentaine de décès surviendraient chaque année, en tenant compte des morsures induites infligées par des serpents venimeux exotiques.

Proche-Orient et Moyen-Orient

Au Proche-Orient, les espèces venimeuses sont plus nombreuses, plus diversifiées et généralement plus dangereuses qu'en Europe. Les principales sont *Vipera lebetina*, *V. palestinae* et *V. xanthina* ; on rencontre également *Attractaspis enggadensis*. Les Elapidae (*Naja haje* et *Walterinnesia aegyptia*) sont rarement responsables de morsures. Les espèces du genre *Cerastes* ou *Pseudocerastes* – les premières sont relativement

communes dans le sud et l'est de la région méditerranéenne – semblent relativement moins dangereuses. Les données épidémiologiques concernant les morsures de serpent restent très parcellaires.

En Israël, on dénombre 200 à 300 envenimations annuellement ; la morbidité est dix fois plus élevée en zone rurale cultivée. La mortalité est de 0,03 décès pour 100 000 habitants par an. La majorité des morsures siègent au membre inférieur. La létalité est réduite en raison d'une prise en charge rapide et correcte des cas.

En Arabie Saoudite, 85 % des morsures sont observées en saison chaude et 60 % concernent les adultes. Le nombre d'envenimations est estimé à 2 500 par an.

En Jordanie, une vingtaine de patients présentant une envenimation ophidienne sont admis dans les hôpitaux. La létalité hospitalière est de 6,2 %.

Comme en Afrique du Nord, il est vraisemblable que les piqures de scorpion sont nettement plus fréquentes. Le nombre de morsures de serpent, pour une population d'environ 160 millions d'habitants, pourrait dépasser 20 000 cas par an, avec 15 000 envenimations et une centaine de morts. Il est probable que la fréquence d'hospitalisation des victimes est plus faible qu'en Europe.

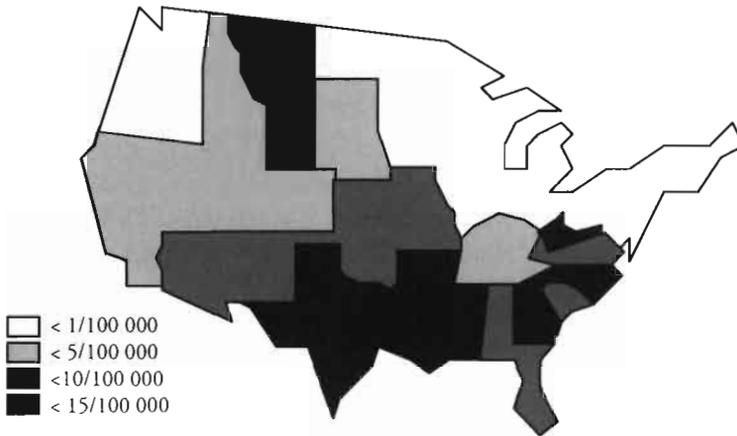
Amériques

Au Canada et aux États-Unis, l'incidence des morsures de serpent est peu différente de celle que l'on observe en Europe. Plus de 45 000 morsures de serpent surviennent chaque année en Amérique du Nord, sur lesquelles 10 000 environ sont dues à des espèces venimeuses et 6 500 nécessitent une intervention médicale. Les sujets de 15 à 30 ans représentent 50 % des patients envenimés. Dans 45 % des cas, la morsure est infligée au cours d'une activité agricole et 60 % des morsures concernent les pieds. Plus de 90 % d'entre elles surviennent le jour entre 6 et 20 heures. Le nombre des morsures induites y est l'un des plus élevés du monde. La létalité est faible si l'on tient compte de la grande toxicité du venin des espèces de *Crotalinae* rencontrés dans ces régions. Les États agricoles du Sud connaissent une morbidité beaucoup plus élevée que ceux du Nord, surtout lorsque ceux-ci sont industriels (fig. 45).

Ainsi, moins d'une quinzaine de décès sont signalés chaque année. Ces morts sont d'ailleurs généralement expliquées par une mise en route trop tardive du traitement ou, dans certaines communautés, par le refus de se faire traiter médicalement.

En Amérique centrale et en Amérique du Sud, la prévalence des morsures de serpent est significativement plus élevée. Les *Crotalinae* sont responsables de la majorité des

Figure 45
Morbidité ophidienne aux États-Unis (d'après PARRISH, 1980)



envenimations avec, notamment, le genre *Bothrops* dans toute l'Amérique du Sud, suivi par *Crotalus durissus durissus* en Amérique centrale et *Crotalus durissus terrificus* en Amérique du Sud. L'utilisation des sétums antivenimeux a nettement amélioré le pronostic des envenimations. Il faut mentionner l'effort particulier de développement des antivenins, tant en termes de tolérance que d'efficacité depuis une dizaine d'années.

Au Mexique, le nombre d'envenimations serait approximativement de 1 000 par an, ce qui traduit, d'une part, la forte urbanisation de ce pays et, d'autre part, une certaine sous-évaluation du phénomène. La morbidité est trois à quatre fois plus forte en zone rurale, ce qui reste faible. Moins de 10 décès annuels sont rapportés, ce qui semble également très sous-estimé. Le tiers des morsures se situe en été. Près de la moitié des victimes sont des cultivateurs mordus au cours de travaux agricoles. Trois quarts des morsures siègent aux membres inférieurs. Les crotales sont responsables de 45 % des envenimations et les *Bothrops* de 43 %. Le Mexique est une zone de scorpionisme hyperendémique avec une morbidité de 65 envenimations pour 100 000 habitants par an.

En Équateur, près de 4 000 cas d'envenimation sont hospitalisés chaque année et environ 200 d'entre eux meurent. Dans les régions forestières, l'incidence peut atteindre 1 000 morsures pour 100 000 Indiens.

Au Costa Rica, un peu plus de 1 000 envenimations sont déclarées, dont 30 à 40 décèdent. L'incidence maximale est observée dans les régions pluvieuses et agricoles. Près du quart des décès surviennent chez les sujets entre 10 et 19 ans. La majorité des envenimations concernent les hommes jeunes au cours des activités agricoles. La mortalité s'est réduite de 5 pour 100 000 habitants en 1950 à moins de 1 pour 100 000 en 1990, grâce à une hospitalisation plus fréquente et plus précoce et à une amélioration des antivenins.

En Colombie, on recense environ 4 000 envenimations par an, soit près de 30 envenimations pour 100 000 habitants en milieu rural, avec 200 morts et 250 patients souffrant de séquelles, en majorité des nécroses. Les *Bothrops* sont incriminés dans 95 % des cas, notamment *B. asper*.

Au Brésil, alors que 25 000 envenimations sont notifiées chaque année pour l'ensemble du pays, l'incidence observée dans les États d'Amazonie est comprise entre 350 et 450 morsures pour 100 000 habitants. La morbidité peut y atteindre 200 envenimations pour 100 000 habitants par an. La mortalité est de 0,4 décès pour 100 000 habitants dans le sud du pays contre près de 5 pour 100 000 dans certaines régions du nord du Brésil. De même, la létalité est inférieure à 1 % dans le sud du pays (0,3 % à Sao Paulo, 0,7 % au Ceara), mais peut atteindre 6,5 % dans le Nord forestier. À Bahia, l'incidence varie entre 25 et 120 morsures pour 100 000 habitants, dont 60 % en zone rurale. Les agriculteurs représentent 65 % des victimes. À Belo Horizonte, la fréquence des morsures est quinze fois plus élevée à la campagne qu'en périphérie urbaine, et sept fois plus importante au cours des travaux agricoles que pour les autres activités.

En Guyane française, on signale 110 à 120 envenimations par an qui sont hospitalisées et 2 ou 3 décès. L'incidence est comprise entre 45 et 590 morsures pour 100 000 habitants par an selon la région.

Au total, on estime l'incidence des morsures de serpent en Amérique latine à 300 000 accidents annuels pour 400 millions d'habitants. La moitié présente une envenimation nécessitant un traitement approprié dont probablement moins des deux tiers des victimes bénéficient réellement. Le nombre annuel de morts par envenimation dépasse probablement 5 000.

Afrique

En Afrique du Nord, la morbidité est voisine de 15 envenimations ophidiennes pour 100 000 habitants, ce qui est négligeable par rapport aux piqûres de scorpions qui

s'élèvent à 550 pour 100 000 habitants par an. Les envenimations vipérines sont les plus fréquentes (*Macrovipera lebetina*, *Echis pyramidum*, *Cerastes cerastes* et *C. vipera*) et les morsures de *Naja haje* et *Walterinnesia aegyptia* sont exceptionnelles.

En Afrique sub-saharienne, la prévalence des morsures de serpent est fortement sous-estimée par les autorités sanitaires. La raison est double : d'une part, le système de déclaration des cas n'est pas approprié et, d'autre part, une grande partie des victimes ne consultent pas dans les centres de santé modernes. La plupart des études épidémiologiques sont focales et, compte tenu de l'hétérogénéité des situations observées sur le continent, ne permettent pas une évaluation d'ensemble de la morbidité.

De nombreuses espèces venimeuses sont rencontrées en Afrique. Parmi les Viperidae, il faut mentionner *Echis ocellatus* et *E. leucogaster*, responsables de près de 90 % des envenimations en zone de savane et sahélienne. Les vipères du genre *Bitis*, en savane *B. arietans* et en forêt *B. nasicornis* et *B. gabonica*, sont incriminées dans un nombre faible d'accidents, mais toujours graves. En forêt comme en savane, *Causus maculatus* est une petite vipère peu dangereuse mais fréquemment en cause en raison de son comportement agressif et ubiquiste. Les Elapidae, appartenant aux genres *Naja* et *Dendroaspis*, les premiers autant en savane qu'en forêt et les seconds davantage en forêt, occasionnent moins de morsures, mais celles-ci sont généralement sévères et exigent un traitement rapide. En zone de savane, pendant la saison des pluies, 10 à 20 % des malades hospitalisés sont admis pour une morsure de serpent. Les villes ne sont pas épargnées par le phénomène puisque, même dans les plus grandes d'entre elles, on observe une incidence de plus de 10 morsures pour 100 000 habitants par an.

Au Sénégal, il existe une grande disparité d'incidence en fonction des régions. Dans le Sud forestier, l'incidence est probablement supérieure à 200 morsures pour 100 000 habitants par an. Dans les régions sahéliennes, surtout lorsqu'elles sont densément peuplées, l'incidence annuelle est de l'ordre de 25 morsures pour 100 000 habitants. La létalité est forte partout, environ 7 %. Le recours à la médecine traditionnelle est systématique dans les zones rurales. En pays Sereer, 95 % des victimes consultent un tradipraticien avant ou à la place du dispensaire médical. La mortalité peut être élevée localement : elle atteint 14 pour 100 000 habitants dans le sud du pays, en Casamance.

En Gambie, où la morbidité est sans doute voisine de celle de la Casamance, la létalité chez les enfants est de 14 %. Le délai moyen de consultation est supérieur à 10 heures après la morsure.

En Guinée, la morbidité est comprise entre 100 et 150 envenimations pour 100 000 habitants par an, avec une létalité de 18 % et 2 % d'amputations. L'incidence est certainement sous-évaluée. Dans la zone forestière du Sud, les syndromes cobraïques représentent 35 % des cas et les syndromes inflammatoires ou vipérins près de 30 %.

Au Liberia, dans les plantations d'hévéas, l'incidence annuelle est de 420 morsures pour 100 000 manœuvres et la morbidité de 170. Toutefois, la létalité est inférieure à 1 %.

Dans le sud de la Côte d'Ivoire, la morbidité annuelle est comprise entre 200 et 400 envenimations pour 100 000 habitants avec une létalité de 2 %. La région des lagunes connaît une morbidité voisine de 100 envenimations pour 100 000 habitants par an ; en forêt, la morbidité est supérieure à 200 envenimations par an, de même qu'en zone montagneuse. Plus de 80 % des victimes sont âgées de 15 à 50 ans. Dans le nord du pays, en savane, la morbidité est de 230 envenimations pour 100 000 habitants par an avec une létalité de 3 à 5 %. Les agriculteurs sont plus particulièrement touchés, notamment dans les plantations industrielles où 25 % des morsures concernent 1,5 % de la population. L'incidence peut y atteindre 3 000 morsures pour 100 000 manœuvres, soit dix fois plus que celle des plantations vivrières environnantes.

Dans le sud du Ghana, la morbidité est de 20 envenimations pour 100 000 habitants avec une létalité de 0,2 %. Ces chiffres, relativement anciens, traduisent certainement une sous-évaluation du nombre réel de cas.

Au Togo, les services de santé enregistrent une moyenne de 5 000 cas par an avec 150 à 200 morts.

Au Bénin, 4 500 envenimations sont recensées par les formations sanitaires publiques avec plus de 650 décès. La disparité géographique est importante. Dans le Sud, la morbidité est comprise entre 20 et 450 envenimations pour 100 000 habitants avec une létalité de 3 % à 10 %. Au nord, l'incidence est comprise entre 210 et 650 cas pour 100 000 habitants, avec une morbidité pouvant atteindre 300 envenimations pour 100 000 habitants et une létalité de près de 5 %. Dans les plantations industrielles de canne à sucre, l'incidence est de 1 300 morsures par an pour 100 000 ouvriers avec une létalité inférieure à 1,5 %. En milieu rural, l'incidence annuelle moyenne est de 430 morsures pour 100 000 habitants, y compris les morsures sèches. La majorité des morsures survient pendant la saison des pluies. Moins

du tiers des patients mordus par un serpent consulte dans les hôpitaux, 80 % des patients s'adressant à la médecine traditionnelle en première intention. La population à risque est essentiellement composée des hommes actifs. Les hommes sont deux fois plus atteints que les femmes et plus de 60 % des sujets ont entre 21 et 50 ans. La fréquence des syndromes inflammatoires est de 66 %, celle des syndromes hémorragiques de 12 % et les nécroses représentent 5 % des cas.

Au Mali, la morbidité est voisine de 100. La létalité moyenne est de 7 % des cas hospitalisés avec des pics dans certaines régions.

Au Burkina Faso, la morbidité dépasse 100 cas pour 100 000 habitants avec une létalité de 2 à 12 % selon les moyens thérapeutiques mis en œuvre. La morbidité à Ouagadougou, capitale du Burkina Faso qui compte 750 000 habitants environ, est de 7,5 envenimations pour 100 000 habitants, la plupart survenant dans la ceinture périphérique de la ville, zone encore mal et irrégulièrement assainie. En zone rurale, l'incidence est nettement supérieure. Le sex-ratio est de 1,5 homme pour 1 femme. Plus de 40 % des victimes ont plus de 15 ans. Certaines enquêtes effectuées dans la région de Ouagadougou (pays Mossi) révèlent qu'elle pourrait atteindre 500, voire 700 morsures pour 100 000 habitants. La morbidité rapportée par le système de santé est comprise entre 35 et 120 envenimations pour 100 000 habitants, soit entre 7 000 et 10 000 envenimations annuelles occasionnant 200 décès répertoriés par les services de santé nationaux. Plusieurs études sur le recours thérapeutique ont montré que moins du tiers des morsures consultaient dans les centres de santé. Il en découle que les statistiques sanitaires ne reflètent que 35 % des envenimations et à peine 20 % des décès. En outre, la moitié de ceux-ci surviendraient avant tout recours thérapeutique. Le délai moyen séparant la morsure de la consultation dans un centre de santé est, en effet, supérieur à 50 heures. Cela n'empêche pas qu'en saison des pluies, plus de 15 % des lits hospitaliers soient occupés par des envenimations ophidiennes.

Au Niger, l'incidence semble relativement faible en raison probablement des faibles densités tant humaines qu'ophidiennes, qui limitent les rencontres. En revanche, la létalité est élevée (5 à 6 % des envenimations) en raison du très faible recours aux centres de santé modernes et de leur sous-équipement. La majorité des morsures surviennent au cours de la saison des pluies. Presque 3 victimes sur 4 sont de sexe masculin et l'âge moyen des patients est de 28 ans. Ce sont en majorité des agriculteurs mordus pendant les travaux des champs.

Au Nigeria, une enquête auprès des ménages et des centres de santé de six États du pays a été menée en 1993. L'incidence est de 155 morsures de serpent pour 100 000 habitants, soit près de 200 000 morsures annuelles. Dans les États connaissant une forte incidence, celle-ci est comprise entre 250 et 400, alors que dans les autres, l'incidence varie entre 10 et 70 morsures. La létalité générale est de 9,8 %. Dans plus de la moitié des cas, les victimes ont recours aux tradipraticiens ; dans certains États, cette proportion peut atteindre et même dépasser 90 %. Au total, un tiers des patients consulte dans un centre de santé où le traitement privilégié est le sérum antivenimeux lorsqu'il est disponible. Une sérothérapie est administrée à 60 % des patients envenimés. Ce sont probablement les cas les plus sévères qui en bénéficient, ce qui n'empêche pas une létalité hospitalière très élevée : elle est de 27 % en moyenne avec des extrêmes de 4,8 et 41,6 % selon les États. Dans la vallée de la Bénoué, au nord-est du Nigeria, l'incidence annuelle des morsures de serpent peut dépasser 600 cas pour 100 000 habitants. La morbidité est supérieure à 150 envenimations pour 100 000 habitants et la létalité est voisine de 15 % en l'absence de traitement antivenimeux spécifique ; elle est essentiellement due aux morsures d'*Echis ocellatus*, comme dans tout le nord du Nigeria. La majorité des sujets mordus sont des adultes jeunes de sexe masculin pratiquant l'agriculture ou la chasse. Les syndromes inflammatoires (douleur et œdème) sont observés dans 80 % des cas, et les saignements locaux ou systémiques chez près de 60 % des patients.

Au Cameroun, dans la province du Nord qui prolonge la vallée de la Bénoué, une incidence similaire, comprise entre 200 et 300 envenimations pour 100 000 habitants, a été observée. La létalité y est également voisine de 10 % en l'absence de traitement antivenimeux. *Echis ocellatus* représente plus de 85 % des serpents responsables de morsures identifiées. Un traitement spécifique standardisé a fait régresser la létalité à 1,5 % des envenimations. La population à risque est composée de sujets dont l'âge est compris entre 15 et 44 ans, en majorité des hommes. Les travaux agricoles sont à l'origine de la majorité des morsures. Dans la zone cotonnière, 40 % des envenimations surviennent pendant les trois mois de préparation des champs et de semences du coton.

Au Gabon, une centaine d'envenimations sont traitées chaque année. La morbidité est faible, mais la létalité est de 2,5 %.

Au Congo, en forêt, l'incidence est comprise entre 120 et 450 morsures de serpent pour 100 000 habitants par an. En milieu urbain, elle est de 11,5 morsures pour

100 000 habitants. Curieusement, la morbidité est de 20 envenimations pour 100 000 habitants et la létalité varie de 1 à 7 %. La plupart des patients consultent des thérapeutes traditionnels et il est probable qu'un nombre non négligeable de morsures graves ne parvient pas à l'hôpital.

Au Kenya, en zone rurale, l'incidence est de 150 morsures pour 100 000 habitants par an et la morbidité est comprise entre 5 et 70 envenimations. À peine 20 % des morsures sont symptomatiques et 70 % des morsures sont traitées à l'aide de médicaments traditionnelles. La létalité hospitalière est de 3,6 %, mais peut atteindre 9,5 % en l'absence de traitement approprié. La mortalité varie entre 0,5 et 6,7 pour 100 000 habitants par an selon les régions. Moins de la moitié des victimes consultent dans un centre de santé moderne. Parmi ces dernières, 70 % ont d'abord reçu un traitement traditionnel.

Au Zimbabwe, la morbidité serait de 3,5 envenimations pour 100 000 habitants, ce qui paraît très sous-estimé, avec une létalité hospitalière comprise entre 1,8 et 5 %. Autant d'hommes que de femmes sont traités et l'âge moyen est compris entre 21 et 30 ans.

Au Natal, la morbidité est évaluée à 100 envenimations pour 100 000 habitants par an. Plus de 90 % des victimes soignées au centre de santé ont été auparavant traitées par un tradipraticien.

En Afrique du Sud, la morbidité annuelle générale est de 35 pour 100 000 habitants avec une létalité qui peut atteindre 5 %. La mortalité moyenne est estimée à 0,5 pour 100 000 habitants par an. Les enfants de moins de 10 ans, essentiellement dans la population noire, représentent 40 % des morsures. À Johannesburg, depuis les années 1970, plus de la moitié des envenimations traitées dans les hôpitaux sont des morsures induites.

La désorganisation des services de santé dans de nombreux pays, du fait de la crise économique ou de l'insécurité civile et militaire, rend particulièrement difficile la prise en charge des patients. Cela explique, en partie, que moins de 30 % des patients soient traités en centre de santé.

Ainsi, pour une population de 750 millions de personnes, un million de morsures de serpent surviennent chaque année en Afrique. Les 500 000 envenimations qui en résultent occasionnent 20 000 décès, sur lesquels la moitié seulement est connue des services de santé. En effet, on estime à moins de 40 % la proportion de victimes qui, à la suite d'une morsure de serpent, viennent consulter dans un centre de santé.

Asie

En Asie, il existe une grande variété de situations en raison de la diversité des activités humaines et des espèces ophidiennes concernées. La fréquence des morsures d'Elapidae (*Naja*, *Bungarus*) est généralement plus élevée qu'en Afrique. Les Viperidae sont représentés à la fois par les Viperinae (*Daboia*, *Echis*, *Vipera*) et par les Crotalinae (*Protothrops*, *Deinagkistrodon*, *Trimeresurus*, *Calloselasma*, *Gloydius*, *Hypnale*).

Au Japon, l'incidence générale des morsures de serpent est très faible, approximativement de 1 cas pour 100 000 habitants. Toutefois, la morbidité est beaucoup plus importante dans les archipels au sud du pays, du fait de leur situation tropicale et de l'économie agricole prépondérante. Près de 350 morsures de serpent pour 100 000 habitants par an y sont signalées avec une létalité de 0,7 %. Les variations entre les îles sont importantes et essentiellement liées à la surface cultivée et aux techniques agricoles employées. La morbidité est de 35 envenimations pour 100 000 habitants à Okinawa, 130 à Amamioshima et 580 à Tokunoshima. Près de 40 % des envenimations surviennent dans les plantations de canne à sucre. La morbidité est d'environ 120 envenimations pour 100 000 habitants. Dans ce pays, comme à Taiwan, en Thaïlande et dans le sud de la Chine ou de la Corée, les *Trimeresurus* et les *Protothrops*, notamment *P. flavoviridis*, sont responsables de la plupart des accidents.

En Corée, la létalité hospitalière est de 5 % des envenimations.

À Taiwan, 15 000 à 20 000 morsures sont recensées chaque année, entraînant près de 500 décès. Plus de 60 % des morsures surviennent au cours des activités agricoles.

En Chine continentale, où les statistiques sanitaires ne sont pas accessibles en dehors de rares publications médicales, la létalité hospitalière est d'environ 1 %.

En Thaïlande, on dénombre annuellement environ 10 000 envenimations, ce qui semble très sous-évalué. *Calloselasma rhodostoma* serait responsable de 35 à 40 % des morsures, *Trimeresurus albolabris* de 25 à 30 %, *Daboia russelii* de 15 %, *Naja atra* de 10 %, *N. kaouthia* de 5 à 10 % et *Bungarus candidus* de 1 %. *Trimeresurus macrops* pourrait être localement impliqué dans un pourcentage élevé de morsures, mais il est généralement considéré comme relativement rare. Le sex-ratio est équilibré et la population à risque est composée pour 70 % par des adultes actifs. Plus de 60 % des morsures surviennent entre 12 heures et minuit, avec un pic crépusculaire. La moitié des morsures sont localisées dans les maisons ou à proximité de celles-ci. La létalité a été réduite de 90 % avec l'utilisation du sérum antivenimeux et la standardisation du protocole thérapeutique.

En Malaisie, l'incidence est de 450 morsures pour 100 000 habitants par an et la morbidité est comprise entre 130 et 300 envenimations pour 100 000 habitants. La létalité hospitalière est inférieure à 0,5 %. Les morsures sont dues à *Calloselasma rhodostoma* pour la moitié des envenimations hospitalisées.

Aux Philippines, il a été signalé une mortalité très élevée chez les cultivateurs de riz. La morbidité et la mortalité sont inconnues pour l'ensemble de la population.

Au Myanmar, l'incidence est comprise entre 35 et 200 morsures pour 100 000 habitants avec une morbidité, certainement très sous-évaluée, de 35 envenimations pour 100 000 habitants par an. La mortalité est la plus forte du monde : 35 décès pour 100 000 habitants par an. *Daboia russelii* est crédité de 60 à 70 % des envenimations, de même que dans certaines provinces orientales de l'Inde. Dans ces régions, où moins de 40 % des patients consultent dans les centres de santé, l'incidence est comprise entre 200 et 500 morsures pour 100 000 habitants par an, avec une morbidité de 100 à 200 envenimations et une mortalité comprise entre 2 et 20 morts pour 100 000 habitants.

Au Népal, plus de 20 000 morsures sont traitées chaque année par les services de santé et plus de 1 000 morts sont recensés. La moitié des morsures surviennent pendant les quatre à cinq mois de mousson. Les accidents concernent en majorité les actifs jeunes. La létalité est comprise entre 3,8 et 5 % et la mortalité est estimée à 5,6 décès pour 100 000 habitants par an. Les morsures d'Elapidae représentent 20 % des envenimations.

En Inde, l'incidence varie de 60 à 165 morsures pour 100 000 habitants par an. La morbidité atteint 70 envenimations pour 100 000 habitants dans les régions à forte économie rurale, comme au Maharashtra où la mortalité est de 2,4 pour 100 000 habitants par an. La létalité hospitalière est comprise entre 1,5 et 20 %. Les morsures de Viperidae sont deux fois plus fréquentes que celles d'Elapidae. Les premières ont lieu l'après-midi et en début de soirée, entre les mois de juin et novembre. Les secondes sont réparties dans tout le nyctémère, avec une recrudescence nocturne, et pendant toute l'année avec un pic en juin. Les morsures d'Elapidae sont plus nombreuses en ville et dans les zones très peuplées, alors que les Viperidae mordent surtout en régions rurales au cours des activités agricoles. La létalité est de 25 % pour les envenimations par Elapidae et 6 % pour les Viperidae.

Au Pakistan, la létalité hospitalière est de 0,5 %. Les envenimations représentent 65 % des morsures et concernent le membre inférieur dans 85 % des cas.

Au Sri Lanka, l'incidence est de 250 morsures pour 100 000 habitants par an et la mortalité approche 6 pour 100 000 habitants, avec des pointes de 18 pour 100 000 habitants par endroit. Toutefois, moins de 20 % des patients consultent dans les hôpitaux pour recevoir un traitement. *Daboia russelii* et *Naja naja*, avec respectivement 40 % et 35 % des décès, sont les espèces les plus dangereuses. *Echis carinatus* est présent au Sri Lanka mais semble peu impliqué dans les accidents, alors qu'en Inde et au Pakistan, il serait responsable de 80 à 95 % des envenimations. En Asie, où l'on recense environ 3 milliards d'habitants, l'incidence des morsures de serpent est estimée à 4 millions d'accidents par an, sur lesquels la moitié présente une envenimation. Le nombre de décès serait de 100 000 par an.

Australie et Océanie

En Australie, on compte environ 3 000 morsures chaque année. L'incidence des morsures de serpent est de 5 à 20 pour 100 000 habitants. La mortalité moyenne est de 0,03 pour 100 000 habitants, soit quatre décès annuels. La plupart des morsures sont infligées par les espèces du genre *Pseudonaja*, qui entraînent environ la moitié des décès, suivi par *Notechis* et *Oxyuranus*.

En Papouasie-Nouvelle-Guinée, l'incidence varie entre 200 et 525 morsures pour 100 000 habitants. La morbidité est de 50 à 80 envenimations pour 100 000 habitants et la mortalité de 8 pour 100 000. Les envenimations représentent 1,1 % de tous les décès et plus de 20 % des morts par mort violente, accident ou suicide.

Le reste du Pacifique est exempt de serpents venimeux, à l'exception des serpents marins dont le venin est neurotoxique mais qui, en raison de leur habitat et de leur manque d'agressivité, sont responsables d'un nombre très faible d'accidents.

Pour une population de 20 millions d'habitants, l'Océanie compte 10 000 morsures de serpent et 3 000 envenimations par an qui entraînent environ 200 décès.

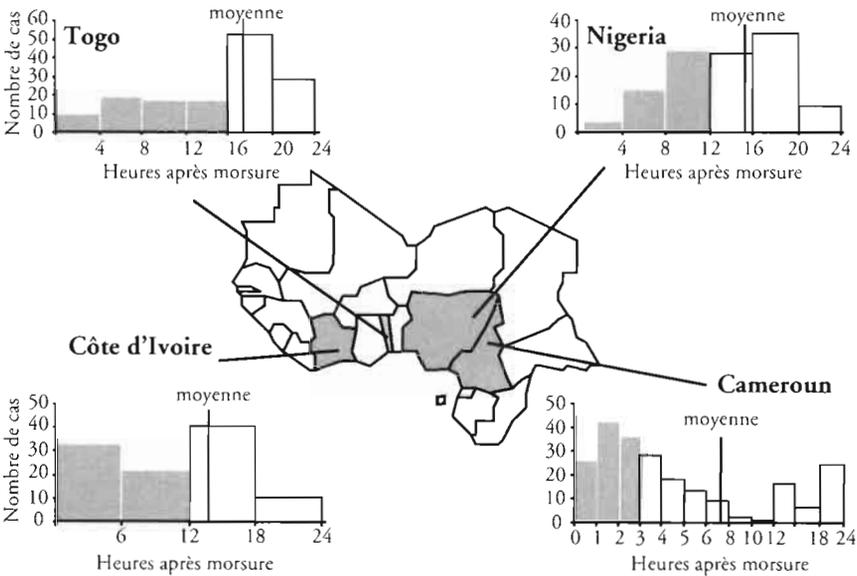
Prise en charge des morsures de serpent

La prise en charge des morsures de serpent pose deux types de problèmes : la rapidité d'intervention et l'efficacité des soins.

Dans les pays industrialisés, il existe des services de soins intensifs ainsi que des banques de données sur les envenimations. Elles sont régulièrement mises à jour au niveau des centres antipoison – ou l'équivalent selon les pays – et permettent d'informer et de conseiller le praticien.

Dans les pays en développement, la médiocrité de l'offre de soins et la dispersion des centres de santé ne permettent pas une hospitalisation rapide de la victime, à supposer que sa démarche initiale soit de se rendre dans un dispensaire (fig. 46). Le délai moyen de consultation est de 16 à 48 heures au Nigeria selon les études et les districts, de 12 heures au Nord-Cameroun et de 7 heures au Brésil. En France, il est largement inférieur à 2 heures.

Figure 46
Délais de consultation après morsure de serpent en Afrique de l'Ouest



L'accessibilité du centre de soins, la concurrence du thérapeute traditionnel, le coût du traitement moderne (un à deux mois du revenu familial moyen en Afrique), rarement pris en charge par la collectivité ou le secteur institutionnel, les ressources thérapeutiques disponibles dans le centre de santé et la gravité de l'envenimation sont les principaux critères qui fondent le choix de la victime ou de son entourage.

Clinique et traitement des envenimations

Les morsures de serpent constituent une urgence médico-chirurgicale dont la fréquence peut, dans certains pays, représenter un véritable problème de santé publique. Il se pose différemment selon la nature de la faune ophidienne et l'état des structures sanitaires.

En outre, l'approche thérapeutique des envenimations a évolué depuis quelques décennies : le pronostic vital n'est plus le seul à être pris en considération. Une attention croissante est aujourd'hui accordée aux complications loco-régionales et à la durée du traitement.

SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE DES ENVENIMATIONS

Syndromes neuro-musculaires

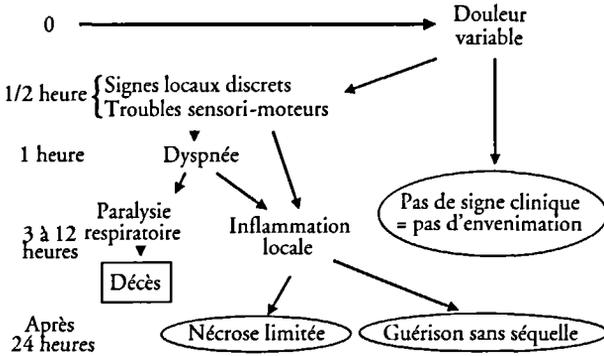
L'injection de venin est en principe indolore. Il y a des exceptions, comme les morsures de *Dendroaspis* ou de certains *Naja*. L'apparition d'une symptomatologie neuro-musculaire est précoce et va évoluer rapidement vers l'un des syndromes caractéristiques de l'envenimation par Elapidae (fig. 47).

Souvent, surtout au début de l'envenimation, ces signes cliniques peu spécifiques sont considérés comme des réactions d'angoisse et égarent le diagnostic d'un praticien peu habitué aux morsures de serpent. Les formes aiguës du stress peuvent, en effet, être confondues avec une envenimation cobraïque débutante, et réciproquement. En fait, la discrétion et l'aggravation lente et progressive des symptômes orienteront vers un diagnostic d'envenimation plutôt que de stress sans envenimation, pour lequel la symptomatologie est généralement d'emblée sévère et complète.

Syndrome muscarinique

Le syndrome muscarinique, décrit après la morsure de *Dendroaspis* (Elapidae africain), s'accompagne de signes objectifs permettant le diagnostic positif précoce. Il est

Figure 47
Chronologie d'une envenimation par Elapidae



lié aux dendrotoxines ou toxines facilitatrices qui favorisent la libération d'acétylcholine, donc le passage de l'influx nerveux.

Chez les *Dendroaspis* et certains *Naja*, l'injection de venin est, paradoxalement, parfois douloureuse. Avant que ne se développe le syndrome cobraïque décrit ci-dessous, le patient va se plaindre de troubles sensoriels diffus. Cela commence généralement par des sueurs diffuses, « froides », associées à des larmoiements et à un abondant écoulement de salive. Une dysphagie apparaît ensuite, décrite comme une « boule dans la gorge » et qui empêche le malade d'avaler la salive. Les nausées, accompagnées d'une douleur épigastrique, plus exceptionnellement de vomissements ou de diarrhées, apparaîtront rapidement. Les troubles visuels – mouches volantes, brefs éclairs de lumière ou éblouissements plus longs – puis impression de voir double à cause d'une difficulté d'accommodation vont suivre avec des sensations auditives, bourdonnements ou sifflements d'oreille ; ces symptômes sans réelle gravité créent une forte angoisse chez la victime. L'examen du patient révèle une constriction serrée de la pupille, ou myosis et, parfois, un trismus qui se traduit par une contracture des mâchoires spontanée ou déclenchée par une stimulation du palais avec un instrument (abaisse-langue, par exemple).

Syndrome convulsif des fasciculines

Les fasciculines inhibent la cholinestérase qui dégrade l'acétylcholine et interrompt la transmission de l'influx nerveux. Elles agissent en synergie avec les dendrotoxines pour provoquer des troubles moteurs particuliers. Ils débutent par des frissons superficiels qui ont pour origine le siège de la morsure et qui remontent le long du membre mordu

jusqu'au tronc. Ces trémulations cèdent la place à des tremblements qui empruntent le même trajet. Ils se transforment progressivement en crampes puis en contractures. L'évolution vers des convulsions ou des crises épileptiques n'a jamais été mentionnée chez l'homme et semble improbable compte tenu de la faible concentration de ces toxines.

Syndrome cobraïque ou curarisant

Le syndrome cobraïque est la suite logique des signes évoqués ci-dessus. Les neurotoxines bloquant la transmission de l'influx nerveux vont induire une paralysie motrice. Le tableau clinique est celui d'une curarisation plus ou moins pure et rapide selon la spécificité et le mode d'action de la neurotoxine en cause.

L'envenimation cobraïque est d'invasion rapide. Précédée ou non des symptômes décrits ci-dessus, et que l'on peut observer sous une forme fruste après une morsure de tout Elapidae, elle correspond à une résolution progressive de tous les signes neuro-musculaires.

Après un cortège de paresthésies partant de la morsure et irradiant vers le tronc et la tête, essentiellement sensorielles (anesthésie, picotements, fourmillements, frissons) et peu accessibles à un examen objectif, le premier symptôme physique nettement visible est la ptôse palpébrale bilatérale et symétrique qui est une fermeture irrépressible des paupières. Presque simultanément, on observe l'apparition d'un trismus, contracture des mâchoires, spontané ou déclenché par la stimulation du palais avec un abaisse-langue que mord avec force le patient. Ce signe de l'abaisse-langue captif est également observé dans le tétanos, dont l'étiopathogénie est très similaire. Le patient perd lentement toute possibilité de communication. La voix s'enroue puis s'éteint. L'hypotension, qui évolue parfois vers un état de choc, est nette. La dyspnée apparaît ; elle se traduit par un ralentissement du rythme respiratoire accompagné d'une « soif d'air ». Une somnolence s'installe et la victime répond de moins en moins aux sollicitations extérieures. Coupé de son entourage faute de pouvoir communiquer, le patient donne l'impression d'être comateux. Il est pourtant conscient et comprend tout ce qui est dit autour de lui sans toutefois pouvoir réagir. Il a de plus en plus de difficulté à respirer et il s'asphyxie progressivement, jusqu'à la mort par arrêt des muscles respiratoires. L'évolution vers le stade terminal peut prendre de deux à dix heures selon la quantité de venin injectée et la taille de la victime.

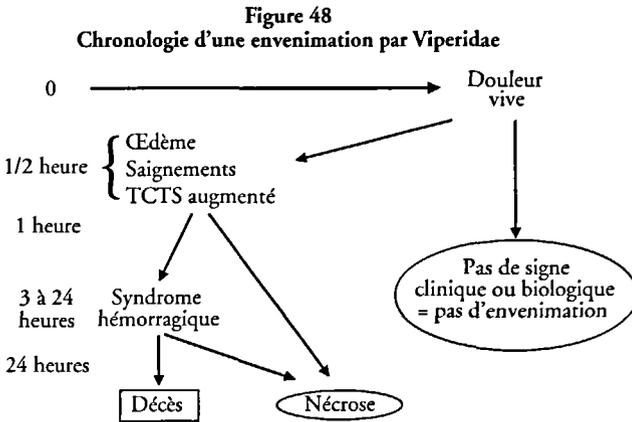
Ce syndrome ne s'accompagne d'aucune lésion neuro-musculaire ou cérébrale. Le coma terminal est un coma calme au cours duquel la conscience n'est jamais altérée et qui n'est que la traduction de la paralysie motrice sans atteinte sensorielle.

L'envenimation causée par les serpents possédant une neurotoxine présynaptique de type β -bungarotoxine s'accompagne souvent, en plus du syndrome cobraïque décrit ci-dessus, d'une myotoxicité entraînant une destruction musculaire. Les examens biologiques montrent une myoglobinurie et une augmentation des créatine-phosphokinases, enzymes intracellulaires traduisant la destruction des fibres musculaires striées. Parfois, une insuffisance rénale aiguë complique le tableau clinique.

Certains Elapidae australiens sont de plus responsables de troubles hématologiques sévères.

Syndrome vipérin

Le syndrome vipérin, parfois scindé en syndromes inflammatoire et nécrotique, associe douleur, œdème, troubles cutanés et nécrose. Les troubles hématologiques sont souvent présents, mais ils constituent une entité bien distincte tant au plan étiologique qu'évolutif (fig. 48).



La douleur est immédiate. Elle traduit la pénétration du venin. Elle est toujours vive, transfixiante, parfois syncopale. Elle irradie rapidement vers la racine du membre et précède les autres symptômes inflammatoires. D'abord probablement d'origine mécanique (injection du venin visqueux sous pression et en profondeur), sa persistance est ensuite liée aux mécanismes complexes de l'inflammation, notamment à la présence de bradykinine.

L'œdème apparaît moins d'une demi-heure après la morsure. C'est le premier signe objectif d'envenimation et, à ce titre, il doit être suivi avec une grande attention. Il est volumineux, dur et tendu. Il s'étendra le long du membre mordu et augmentera de volume au cours des premières heures pour se stabiliser en 2 à 6 heures. Une classification simple permet de surveiller l'évolution et de moduler le traitement (tabl. XV).

Tableau XV
Score clinique de gravité

Niveau de gravité (score)	Œdème	Saignements
stade 0	absent	absent
stade 1	remonte à la jambe ou à l'avant-bras sans atteindre le genou ou le coude	persistance pendant plus d'une heure d'un saignement au point de morsure
stade 2	atteint le genou ou le coude	saignements au niveau de lésions cutanées autre que le point de morsure (scarification, plaie)
stade 3	dépasse le coude ou le genou sans atteindre la racine du membre	saignement au niveau d'une muqueuse saine
stade 4	atteint la racine du membre	saignement au niveau de la peau non lésée
stade 5	dépasse la racine du membre	extériorisation d'une hémorragie interne (hémoptysie, hématomèse, méléna)

L'œdème présente une grande inertie : il décroît très lentement, ce qui en fait un médiocre indicateur d'amélioration clinique et de guérison. Pour une espèce donnée, l'importance de l'œdème est proportionnelle à la quantité de venin injectée et donc à la sévérité de l'envenimation. Paradoxalement, la pression intracompartimentale reste modérée, même en cas d'augmentation spectaculaire de volume de l'œdème. La compression musculaire est limitée aux faisceaux musculaires dans lesquels le venin a été injecté. Les conséquences fonctionnelles sont généralement relativement favorables. La mesure de la pression intracompartimentale permet d'évaluer le risque

d'une anoxie tissulaire par compression vasculaire (syndrome de Volkmann) et d'instaurer un traitement chirurgical dont l'opportunité est très controversée.

Les troubles cutanés sont essentiellement liés à l'importance de l'œdème et à l'existence d'un syndrome hémorragique. La peau perd son élasticité, se tend et se craquelle, entraînant des fissures généralement superficielles mais sources de surinfections et d'hémorragies. Les signes hémorragiques (ecchymoses, pétéchies, purpura, phlyctènes) apparaissent plus tardivement. Les ecchymoses constituent un signe prédictif de gravité.

La nécrose est progressive. Débutant par un point noir qui peut être visible une heure après la morsure, l'extension se fait à la fois au niveau des plans superficiel et profond. Elle se poursuit tant que le venin reste présent dans l'organisme. Par la suite, et en l'absence de surinfection qui pourrait évoluer vers une gangrène, la zone nécrosée se dessèche et se momifie. La sévérité dépend de la composition du venin et de la quantité inoculée. Certains venins, comme celui de *Bothrops brazili*, crotale forestier sud-américain, ont un fort potentiel protéolytique qui se traduit par une nécrose musculaire profonde sans signe lytique cutané. Dans tous les cas, la nécrose se traduit par une augmentation considérable des créatine-phosphokinases musculaires. L'augmentation de ces enzymes cytoplasmiques au-delà du seuil pathologique est observée chez 75 % des patients présentant un syndrome vipérin complet ou partiel, c'est-à-dire un œdème important associé ou non à une nécrose. Cette élévation de créatine-phosphokinases est précoce et se normalise dans les trois jours qui suivent le début de la régression de l'œdème.

La gangrène est une complication secondaire à l'anoxie tissulaire, elle est généralement consécutive au maintien d'un garrot trop serré pendant trop longtemps ou à d'autres manœuvres locales. Elle ne présente pas de différence clinique notable par rapport à la classique gangrène gazeuse.

Il est important de distinguer une envenimation sous-cutanée, dont l'extension n'est pas accompagnée d'une pression intracompartimentale, d'une envenimation intramusculaire, qui peut se compliquer d'un syndrome de Volkmann entraînant une anoxie tissulaire étendue et un risque élevé de gangrène.

Nécrose par cytolyse ou syndrome cytolytique

Le diagnostic différentiel entre le syndrome vipérin et la nécrose due au venin de certains Elapidae (*Naja nigricollis*, *N. mossambica* notamment) peut être délicat. Le

syndrome inflammatoire engendré par les venins d'Elapidae est généralement absent ou fruste. Les phospholipases A₂, qui abondent dans les venins d'Elapidae, ont des substrats différents et un tropisme davantage neuro-musculaire. L'absence d'enzyme protéolytique qui agit sur les structures tissulaires ou sur certains systèmes métaboliques comme la coagulation ou la synthèse de la bradykinine réduit considérablement les symptômes inflammatoires, notamment douleur et œdème. Les venins d'Elapidae sont généralement responsables de nécroses d'évolution plus lente et d'extension plus limitée que ceux des Viperidae. La nécrose est sèche. Elle se momifiera rapidement, le lambeau nécrosé tombant spontanément s'il n'est pas enlevé chirurgicalement lors de la stabilisation de la plaie.

Syndrome hémorragique et troubles de l'hémostase

Les morsures de vipères ou de crotales se manifestent cliniquement par un syndrome hémorragique, que celui-ci soit primitif (cas le plus rare) ou qu'il succède à un syndrome thrombotique patent ou passé inaperçu en raison du caractère instable du caillot. Le diagnostic étiologique du syndrome hémorragique n'est jamais simple, même avec l'aide d'un laboratoire spécialisé. Dans la plupart des cas toutefois, il s'agit d'une afibrinogénémie rapide due essentiellement aux enzymes thrombiniques ou aux activateurs de prothrombine.

Diagnostic clinique

Le syndrome thrombotique inaugural est rare, sauf chez certaines espèces (*Bothrops lanceolatus* et peut-être *B. brazili*). Le venin de ces crotales respectivement martiniquais et amazonien provoque une brutale coagulation du sang à l'intérieur des vaisseaux. Même si les caillots formés sont anormaux et instables, ils suffisent à entraîner des embolies et des infarctus disséminés dans l'organisme et qui peuvent concerner n'importe quel organe, comme le cœur (infarctus du myocarde), le cerveau (accident vasculaire cérébral), les reins, le poumon ou d'autres viscères vitaux. La mort ou des séquelles graves peuvent être observées. Outre les lésions cardiaques et cérébrales de sombre pronostic, les atteintes rénales sont les plus fréquentes. Les complications viscérales et les séquelles qu'elles peuvent entraîner sont détaillées plus loin.

L'installation du syndrome hémorragique est plus souvent insidieuse. Il débute généralement par un écoulement sanguin discret et permanent par les perforations pro-

voquées par les crochets venimeux. La victime présente cet écoulement à son arrivée, ce qui peut *a priori* ne pas intriguer le praticien non averti. Il est important de tenir compte du délai séparant la morsure de l'arrivée au centre de soins pour mesurer la durée de l'épanchement sanguin. La persistance de ce signe atteste d'une hypocoagulabilité sanguine au moins locale. À ce stade, les hémorragies du venin peuvent expliquer à elles seules ce saignement en nappe d'apparence insignifiante. Ce tableau peut rester stable pendant plusieurs heures, voire plusieurs jours.

Les saignements peuvent apparaître à distance de la morsure, au niveau d'une plaie récente occasionnée par une manœuvre à visée thérapeutique, comme des scarifications, des incisions ou le débridement d'un œdème volumineux. La plaie peut également être spontanée et résulter d'une brutale augmentation de volume des téguments qui se distendent et se fissurent.

Les ecchymoses sont des suffusions sous-cutanées de sang. Elles apparaissent en 24 ou 48 heures et constituent le premier signe d'extériorisation du syndrome hémorragique systémique. Elles traduisent la gravité de l'envenimation et sont de pronostic sombre avec une sensibilité de 85 % et une spécificité de 100 %.

À un stade plus avancé, les saignements peuvent survenir sur une ancienne cicatrice de plaie réputée guérie.

Enfin, les hémorragies se manifestent sur une muqueuse ou une peau saine, non lésée auparavant. Le défaut de coagulation va provoquer l'irruption du sang hors des vaisseaux – ou extravasation –, ce qui se traduira par un purpura (éruption due à des hémorragies intradermiques), par des saignements incoercibles du nez et de la bouche, du sang dans les crachats, les urines ou les selles, voire par des hémorragies cérébrales ou viscérales profondes. L'évolution vers une anémie sévère ou un choc hypovolémique peut entraîner la mort du patient en quelques jours.

Diagnostic biologique *Examens complémentaires*

Il existe souvent une discordance entre la biologie et la clinique. L'apparition des signes cliniques peut être considérablement retardée par rapport aux troubles biologiques. Au plan biologique, les troubles hémorragiques sont brutaux, dans les minutes ou les heures qui suivent la morsure ; la consommation du fibrinogène est précoce et une fibrinolyse peut rapidement compliquer le tableau. Dans certains cas, morsure d'*Echis* par exemple, l'extériorisation du syndrome hémorragique peut

n'apparaître que plusieurs jours après la morsure. Souvent, un saignement persistant au niveau de la morsure ou des scarifications pratiquées à la suite de l'accident constitue la seule manifestation clinique du syndrome hémorragique.

Partout où cela est possible, un bilan hématologique complet, comprenant hémogramme pour évaluer l'importance de l'anémie ainsi que tests de coagulation, sera pratiqué avant et après chaque intervention thérapeutique : sérum antivenimeux ou traitements symptomatiques. La plupart des accidents d'envenimation surviennent loin des centres de santé équipés d'un laboratoire ; quelques examens biologiques simples, effectués au lit du malade, peuvent être très utiles pour guider le traitement et effectuer une surveillance.

Le temps de coagulation sur tube sec confirme le syndrome hémorragique et permet d'apprécier la qualité du caillot s'il se forme. Ce test est simple, rapide et très fiable (fig. 49).

Figure 49
Test de coagulation sur tube sec

1. Prélever environ 5 ml de sang veineux dans un tube de verre propre et sec



2. Laisser reposer sans agiter sur une pailleasse pendant 20 à 30 minutes

3. Observer le caillot sanguin :



Caillot normal :
pas de syndrome hémorragique



Caillot anormal, fragmenté ou absent :
risque de syndrome hémorragique



Cinq millilitres de sang veineux sont prélevés à la seringue et versés dans un tube en verre sec, ne contenant aucun anticoagulant, et si possible neuf, c'est-à-dire n'ayant jamais été en contact avec un savon ou un détergent, ou soigneusement lavé, rincé et séché. Le tube est placé sur une pailleasse stable pendant 30 minutes. Après ce temps d'incubation, le contenu du tube est observé : s'il ne contient pas de caillot ou si le caillot est incomplet, friable ou rapidement dissous lors d'une agitation douce du

tube, il existe un trouble de la coagulation. Cet examen peut être répété au cours de la surveillance ; il renseignera sur l'évolution du syndrome hémorragique.

Les autres tests hématologiques, lorsqu'ils sont possibles, permettent un diagnostic plus précis des mécanismes de la coagulopathie. Le taux de fibrinogène est effondré dans la totalité des cas. Le temps de prothrombine et le temps de céphaline informent sur la formation du caillot et son état. La mesure des produits de dégradation de la fibrine (PDF) permet de détecter une fibrinolyse. L'identification précise des fragments conduira à distinguer une fibrinolyse réactionnelle (PDF_r), résultat d'une destruction de la fibrine stabilisée du caillot normal, d'une fibrinolyse primitive ou de la dégradation d'un caillot anormal constitué par de la fibrine soluble traduisant l'intervention du venin (PDF_v). Plusieurs tests sont utilisés pour évaluer l'intensité de la fibrinolyse (temps de lyse d'un caillot de sang dilué, test de von Kaulla, ou temps de lyse du caillot des euglobulines, mesure de l'activité protéasique du plasma, test des plaques d'Astrup, etc.). Ils sont parfois difficiles à interpréter dans le contexte particulier de la présence d'enzymes protéolytiques nombreuses et variées dans le plasma du patient. La numération des plaquettes est abaissée dans les cas de coagulopathie intravasculaire disséminée (CIVD), ce qui est un diagnostic fréquent dans les envenimations vipérines dues à des espèces dont le venin est dépourvu d'enzymes thrombiniques, et rare dans les autres cas. Les morsures d'*Echis ocellatus*, dont le venin contient une enzyme prothrombinique, entraînent une CIVD chez 62 % des patients, tandis que la fibrinolyse isolée est constatée chez 20 % et l'afibrinogénémie chez 15 % d'entre eux.

La mesure de la pression intracompartimentale permet de suivre la progression de l'œdème et de poser une éventuelle indication chirurgicale.

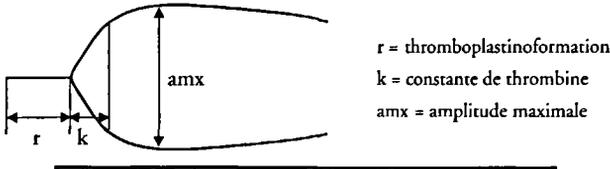
L'échographie est également très utile pour l'évaluation et la surveillance de l'œdème ainsi que pour la modulation du traitement. L'augmentation de l'échogénicité des muscles traduit une défaillance circulatoire et une hausse de la pression intracompartimentale.

Plus récemment, il a été montré que l'imagerie par résonance magnétique facilite le diagnostic topographique des lésions (œdème, nécrose) et l'évaluation de leur extension.

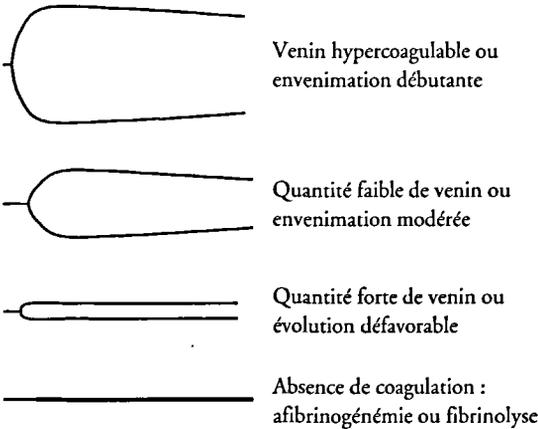
Les perturbations du thromboélastogramme sont précoces et sensibles (fig. 50). Elles anticipent le risque de syndrome hémorragique sans toutefois identifier formellement son étiologie. La longueur des segments r et k du thromboélastogramme informe sur la thromboplastinofornation, c'est-à-dire sur le délai d'apparition du caillot et sa qualité. L'amplitude des deux branches du diapason (amx) renseigne sur la structure du caillot et sa stabilité. Dans le cas d'une envenimation vipérine débu-

Figure 50
Diagnostic des troubles hémorragiques par thromboélastographie

Thromboélastogramme normal



Thromboélastogrammes pathologiques



tante, r et k sont fortement raccourcis et amx augmenté. Par la suite, du fait de la consommation des facteurs de l'hémostase et de l'incoagulabilité sanguine, amx se réduit pour disparaître complètement. Toutefois, le thromboélastogramme ne permet pas le diagnostic étiologique du syndrome hémorragique observé ; il est surtout utile pour sa mise en évidence puis pour sa surveillance.

L'anémie est rapide. Les patients présentant un syndrome hémorragique perdent 25 % de leur hémoglobine en quelques heures. Il s'agit d'une anémie hypovolémique par déperdition sanguine, proportionnelle à la durée et l'importance du syndrome hémorragique.

Le nombre de globules blancs s'élève dans la plupart des envenimations, sauf les envenimations par les *Elapidae* australiens pour lesquelles les leucocytes diminuent.

L'élévation est de l'ordre de 20 à 30 % et affecte principalement les polynucléaires neutrophiles et éosinophiles. La normalisation intervient rapidement après la guérison.

Le bilan rénal comprend une recherche systématique et répétée, au moins les premiers jours, de la protéinurie, de l'hématurie, de l'urémie et de la créatininémie ainsi que de la N-acétyl- β -D-glucosaminidase sanguine, qui est une enzyme cytoplasmique dont l'augmentation traduit la destruction des cellules du tissu rénal. Cette enzyme peut augmenter isolément bien avant l'apparition d'une insuffisance rénale aiguë.

La recherche de sang dans les urines, simplement à l'aide d'une bandelette pour dépister une hématurie débutante, la mesure de l'hématocrite avec un capillaire hépariné pour évaluer l'hémodilution et le temps de coagulation sur tube sec sont d'un grand secours dans les centres de santé isolés.

Hémolyse

Le syndrome hémolytique est en général infra-clinique. L'anémie reste discrète ; il est exceptionnel de constater un ictère, et la guérison est spontanée. Il n'est pas impossible toutefois que certaines complications viscérales, rénales notamment, soient liées à l'hémolyse. D'autres facteurs expliquent également de telles évolutions qui surviennent plusieurs jours ou semaines après l'accident.

Complications viscérales

Complications des envenimations par Elapidae

Les envenimations par Elapidae africains n'altèrent aucune autre fonction que la respiration. Il n'a jamais été décrit de séquelles neurologiques, cardio-vasculaires ou rénales à la suite d'envenimations correctement traitées.

La projection du venin de cobra cracheur dans les yeux provoque une conjonctivite sévère, généralement sans séquelle. Toutefois, un traitement trop tardif ou trop agressif peut entraîner des lésions cornéennes définitives avec une baisse d'acuité visuelle, voire une cécité.

Les complications sont donc le plus souvent iatrogènes ou nosocomiales.

Complications des envenimations par Viperidae

Les séquelles représentent 1 à 10 % des envenimations vipérines. Elles sont liées à la nécrose qui peut, à terme, nécessiter une amputation, ou au syndrome thrombo-

sique susceptible d'entraîner un infarctus viscéral à distance du siège de la morsure. Ce tableau est fréquent au cours des envenimations par *Bothrops lanceolatus* en Martinique, pour lesquelles on observe 30 % de thromboses contre 3 % de syndromes hémorragiques. En outre, cette espèce est responsable de 5 % de nécroses.

Deux étiologies expliquent la néphrotoxicité des envenimations vipérines. Leur traduction clinique est bien différente et permet d'orienter le traitement.

■ Une néphrotoxicité directe est observée dans 25 % des morsures de certains Viperidae, par *Bothrops moojeni* ou *Daboia russelii* notamment, immédiatement après la morsure. Elle peut apparaître en l'absence d'envenimation systémique patente. Les troubles fonctionnels sont retardés, parfois même restent frustes et seule la réduction de filtration glomérulaire détectée par l'apparition de N-acétyl- β -D-glucosaminidase dans les urines permet d'établir le diagnostic dans les heures qui suivent la morsure. Les autres paramètres biochimiques restent longtemps normaux (protéine, urée, créatinine). Histologiquement, l'épithélium du tubule proximal est détruit dans sa partie superficielle. Les lésions sont similaires à celles que l'on observe dans le syndrome néphrotique. Elles concernent les cellules épithéliales du néphron, l'unité fonctionnelle responsable de la filtration urinaire, et les fibres de structure qui assurent leur soutien, mais jamais la membrane basale. Ces lésions sont probablement dues à l'activité enzymatique des protéases et des phospholipases A₂ du venin qui agissent au niveau des cellules épithéliales du tubule proximal. L'immunothérapie permet d'obtenir une guérison, en trois à cinq jours, avec réparation tissulaire intégrale. En revanche, l'insuffisance rénale aiguë, lorsqu'elle survient, est responsable de 5 % des décès occasionnés par *D. russelii*.

■ Une néphrotoxicité non spécifique est observée avec les venins de nombreux Viperidae. L'apparition des symptômes est plus tardive, progressive mais toujours cliniquement manifeste. En revanche, les signes biologiques sont relativement précoces, nombreux et de dépistage simple, même dans les pays en développement (protéinurie, urémie, créatininurie et créatininémie, hématurie). Les lésions histologiques sont distribuées aléatoirement le long du tubule et ou du glomérule, conduisant à leur destruction complète. La membrane basale est toujours atteinte. Ce mécanisme est totalement indépendant d'une réaction immunopathologique, comme en atteste l'absence de dépôt d'immunoglobuline ou de complément sur le glomérule. Il serait plus vraisemblablement lié au syndrome hémorragique, coagulation intravasculaire disséminée notamment, et à l'hémolyse qui provoquent une ischémie durable au niveau des capillaires sanguins du parenchyme rénal et un dépôt

de fibrine sur l'endothélium vasculaire. Un spasme vasculaire a parfois été incriminé, notamment lors des envenimations par *Bothrops*.

Ce type de complication est également rencontré à la suite de morsures d'*Atractaspis* et de *Bitis gabonica*. En revanche, à notre connaissance, les complications rénales ne sont pas observées après une envenimation par *Echis*, en dehors de celles qui peuvent accompagner un syndrome hémorragique ou allergique.

La néphrotoxicité d'une réaction immuno-allergique, notamment iatrogène, n'est pas exclue mais elle est exceptionnelle et semble improbable avec les antivenins hautement purifiés actuellement fabriqués.

Complications cardio-vasculaires

Les *Atractaspis*, serpents africains et proche-orientaux, possèdent un venin à forte cardiotoxicité due aux sarafotoxines. Ces peptides présentent une augmentation de la force des contractions cardiaques (inotropicité positive) et entraînent une vasoconstriction avec bloc auriculo-ventriculaire. Cliniquement, l'envenimation se caractérise par une hypertension transitoire avec augmentation de la pression diastolique et des troubles caractéristiques de l'électrocardiogramme : allongement du segment PQ de plus de 0,25 seconde, onde T aplatie puis inversée dans certaines dérivations. La bradycardie est régulière et régressive en trois jours, sauf complications pouvant entraîner le décès du patient.

La taicatoxine du venin de certains Elapidae australiens (*Oxyuranus*) provoque une bradycardie sinusale avec bloc atrio-ventriculaire et une inversion de l'onde T chez le tiers des patients.

Atteintes oculaires par les serpents cracheurs

La projection du venin dans les yeux est fréquente. Elle est le fait des cracheurs africains (*Naja nigricollis*, *N. katiensis*, *N. mossambica*, *N. pallida*, *N. crawshayi* et *Hemachatus haemachatus*) et de certaines populations de cobra asiatique (*N. sputatrix*). Le venin est projeté avec force sous forme de fines gouttelettes. Il peut atteindre une cible située à deux mètres de distance. Lorsque les yeux sont touchés, la brûlure est immédiate et vive, comme dans une conjonctivite. Un traitement symptomatique local, antalgique, anti-inflammatoire et antiseptique est suffisant s'il est appliqué à temps et après un rinçage abondant des yeux avec de l'eau, du sérum physiologique (solution salée à 9 g.l⁻¹) ou des larmes artificielles.

Identification et dosage du venin

Le dosage du venin circulant dans l'organisme d'une victime de morsure de serpent fait depuis longtemps l'objet de recherches (tabl. XVI). L'intérêt réside moins dans le diagnostic spécifique de l'espèce incriminée que dans la mesure précise de la quantité de venin en circulation et de sa diminution sous l'effet du traitement. Elle permet de surveiller l'évolution de l'envenimation et le monitoring du traitement.

Tableau XVI
Principe et rendement des techniques de détection et de dosage des venins dans les tissus biologiques

Date	Nom et principe	Sensibilité ($\mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$)	Délai de réponse	Remarques
1950	test biologique : mesure de la DL_{50} à partir du sang ou des tissus de la victime	500	24 h	ne permet pas l'identification du venin
1965	immunodiffusion : précipitation du complexe antigène/anticorps en gélose	100	24 h	technique simple ne nécessitant ni appareillage ni réactifs compliqués
1970	agglutination : agglutination d'hématies ou de particules de latex sur lesquelles du venin est fixé	50	2 h	réactifs demandant une préparation préalable
1975	radio-immuno-Essai : réaction immunologique détectée par radio-isotopes	< 1	20 h	réactif et appareillage coûteux et complexes
1975	ELISA : méthode immuno-enzymatique	2	2h	technique simple et relativement bon marché ; nécessite des réactifs préparés à l'avance
1980	EIA : méthode immuno-enzymatique associée à une révélation du complexe immun par réaction colorée	0,5	1h	sensibilisation de la méthode précédente grâce à une réaction colorée
1990	spectrométrie de masse : mesure de la masse moléculaire après ionisation et volatilisation sous vide de l'échantillon	< 10^{-6}	2h	technique se prêtant mal au dosage ; nécessite un étalon spécifique marqué par un isotope

Les premières méthodes manquaient de sensibilité et de précision. Le sang de la victime, un broyat de tissus provenant du siège de la morsure ou du sérum physiologique dans lequel des organes de la victime avaient préalablement été mis à incuber pour en extraire le venin, était injecté à une souris pour évaluer la toxicité de l'extrait ; en fonction de la symptomatologie présentée par la souris, on pouvait déduire la nature du toxique.

Les méthodes immunologiques ont remplacé ces techniques rudimentaires. Elles consistent à utiliser l'affinité d'un anticorps pour l'antigène qui lui a donné naissance. Cette spécificité et cette sensibilité de réaction ont d'abord été mises à profit dans les réactions de précipitation (techniques d'Ouchterlony et dérivées). Les échantillons, sang ou extrait de tissus de la victime (contenant les antigènes), sont déposés dans un gel à proximité des anticorps. Lors de leur migration à travers le gel, les deux substances vont se rencontrer et se combiner pour former un complexe insoluble qui va précipiter dans le gel et devenir visible à l'œil nu. Cette réaction de précipitation marquée par un arc opaque dessiné dans la gélose translucide permet de confirmer la présence du venin et d'en identifier l'origine.

Cette propriété a été sensibilisée par diverses méthodes. La fixation de l'anticorps sur des particules, comme les globules rouges ou des billes de latex microscopique, facilite la révélation du phénomène en dehors de la gélose. L'utilisation de radio-isotopes marquant l'anticorps permet de détecter des complexes antigène-anticorps invisibles. Les techniques immuno-enzymatiques, (*enzyme linked immunosorbent assay*, ELISA, ou *enzyme immuno assay*, EIA) utilisent la spécificité d'une réaction enzymatique pour améliorer la détection de la réaction grâce à la mesure de la quantité de substrat libéré par la réaction et générant une coloration particulière (cf. fig. 31). Ces différentes réactions sont suffisamment sensibles pour être proportionnelles à la concentration de venin, ce qui permet une mesure à la fois spécifique et précise. La spectrométrie de masse pourrait améliorer la sensibilité mais reste une technique peu adaptée au diagnostic.

Les méthodes immuno-enzymatiques sont aujourd'hui appliquées pour évaluer l'élimination du venin au cours du traitement. Il est désormais possible de suivre la courbe d'épuration du venin et d'adapter l'immunothérapie en fonction des résultats.

TRAITEMENT DES ENVENIMATIONS

La sévérité d'une envenimation se manifeste par l'intervention de composants toxiques dont la chronologie est la suivante :

- Les neurotoxines postsynaptiques agissent les premières et provoquent un arrêt respiratoire après un délai compris entre 30 minutes et 8 heures après la morsure.
- Les neurotoxines présynaptiques sont plus lentes mais produisent une symptomatologie similaire conduisant à la paralysie respiratoire en 1 à 12 heures.
- Le choc hypovolémique dû à certains venins de Viperidae est également très précoce et survient entre 30 minutes et 2 heures.
- L'action cardiotoxique de certains venins d'Elapidae australiens ou d'*Atractaspis* survient entre 2 et 12 heures.
- Le syndrome hémorragique, sauf exception, est retardé de plusieurs heures ou jours ; le décès survient par anémie ou choc hypovolémique dans un délai compris entre 8 heures et 6 jours après la morsure.
- La nécrose ou la gangrène sont beaucoup plus tardives et s'observent entre 3 jours et 1 mois après la morsure.
- Les complications viscérales apparaissent 15 jours à 2 mois après la morsure, sauf celles liées au syndrome thrombotique de *Bothrops lanceolatus*, qui surviennent en quelques heures.

L'injection intraveineuse de venin est rare mais elle a des répercussions particulièrement graves en raison de la rapidité d'apparition des symptômes (30 minutes à 1 heure) et de leur sévérité (cardiotoxicité des cytotoxines et des phospholipases).

Premiers secours

Il s'agit des interventions immédiates, sur le lieu de la morsure, et qu'il conviendrait de recommander aux dispensaires périphériques ou d'entreprises et aux centres de santé peu équipés (tabl. XVII). Il importe avant tout d'éviter les manœuvres agressives pouvant hypothéquer le pronostic vital ou fonctionnel. Garrot, incisions, cautérisation, qui n'ont pas fait la preuve de leurs avantages ou de leur efficacité, sont à l'origine de complications parfois redoutables.

Tableau XVII
Premiers soins après morsure de serpent

Calmer la victime et rassurer l'entourage

Désinfecter la plaie

Immobiliser le membre mordu

Traitement médical adjuvant :

- douleur = antalgique
- œdème = anti-inflammatoire
- saignements = hémostatiques
- troubles neuromusculaires = antihistaminiques
- troubles respiratoires = respiration artificielle

Évacuer le patient vers un centre de santé

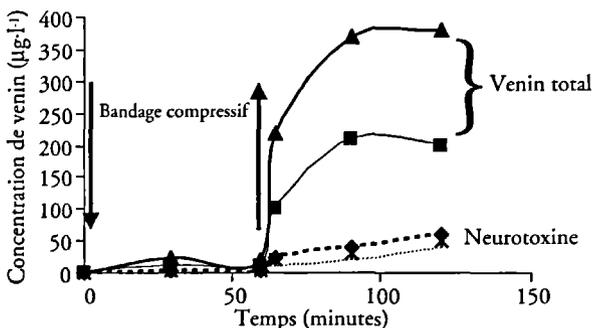
Le nettoyage soigneux de la plaie et l'organisation de l'évacuation doivent être entrepris immédiatement.

Si la pose d'un garrot est à proscrire en raison des risques de complications toxiques et septiques, il a été montré, expérimentalement puis cliniquement, que l'interruption de la circulation lymphatique drainant le membre mordu réduisait significativement la diffusion du venin (fig. 51). Longtemps, cette pratique a été réservée aux envenimations neurotoxiques

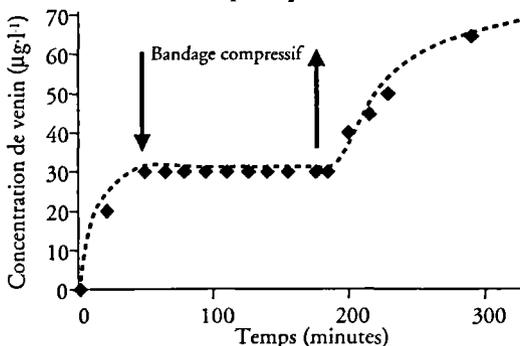
dues aux Elapidae pour lesquelles ce protocole semble avoir fait ses preuves. Il a été objecté que, dans le cas des morsures de Viperidae, l'œdème augmentant rapidement sous le bandage, cela pouvait empêcher la circulation sanguine et provoquer une anoxie comme s'il s'était agi d'un garrot. La pratique semble infirmer ces craintes (fig. 51) et, sous réserve d'une surveillance soigneuse, la pose d'un bandage est désormais préconisée dans toutes les morsures de serpent. La tension de la bande de crêpe sera d'autant plus faible que l'œdème sera important. En conséquence, de nombreux spécialistes recommandent d'appliquer un bandage serré avec une bande de crêpe et d'immobiliser le membre pendant toute l'évacuation jusqu'au centre de santé.

Figure 51
Effet d'un bandage compressif sur la diffusion du venin

Envenimation expérimentale par Elapidae (SUTHERLAND *et al.*, 1979)



Envenimation par Viperidae (TUN-PE *et al.*, 1995)



Toutefois, la libération du venin peut être tout aussi brutale que lors d'une levée de garrot. Cela impose d'avoir un traitement spécifique prêt à l'emploi au moment du retrait du bandage afin de neutraliser le venin brutalement libéré dans l'organisme.

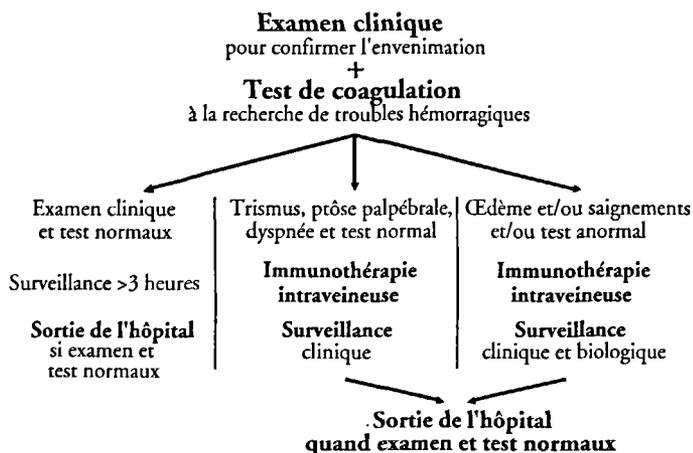
En présence de troubles neurotoxiques (paresthésies, fasciculations), l'injection de corticoïdes et, en présence de signes locaux importants, l'administration d'un antalgique associé à un anti-inflammatoire peuvent se concevoir, à condition de ne pas retarder davantage l'évacuation.

À ce niveau logistique, la disponibilité du sérum antivenimeux, *a fortiori* d'une unité de réanimation, paraît illusoire. Leur proximité n'est envisageable que dans les pays industrialisés.

Accueil et traitement adjuvant

L'accueil doit avoir pour double objectif de rassurer la victime et de faire le plus rapidement possible un bilan de son état (fig. 52).

Figure 52
Algorithme simplifié du diagnostic, de la surveillance
et du traitement des morsures de serpent



L'examen clinique permet en principe de distinguer immédiatement une envenimation vipérine à symptomatologie locale bruyante – douleur, inflammation, saigne-

ments, voire nécrose – d'une envenimation cobraïque dominée par les troubles neuromusculaires. Cette distinction est théorique car on observe parfois des inflammations et des nécroses, voire des syndromes hémorragiques, après morsures d'Elapidae et des paralysies lors d'envenimations vipérines. Ces syndromes paradoxaux sont toutefois plus limités et leur expression clinique très différente sera décrite plus loin.

L'interrogatoire évalue le délai séparant la morsure de l'arrivée au centre de soins et identifie les traitements et mesures thérapeutiques déjà effectués.

Le test de coagulation sur tube sec, décrit ci-dessus (cf. fig. 49), est, dans les pays où la présence de Viperidae est connue, une précaution utile qui ne présente aucune contre-indication. Il a un intérêt pour le diagnostic et la surveillance ultérieure de l'évolution en cas de syndrome hémorragique.

La pose d'une voie veineuse devrait être systématique.

L'administration d'un antihistaminique de type H¹ (chlorphéniramine : Polaramine®) peut être justifiée, d'une part, pour son action sédatrice qui « rassure la victime » et, d'autre part, en raison de ses actions antitoxiques et potentialisatrices de l'immunothérapie qui, bien que non expliquées, sont confirmées par de multiples expérimentations et observations cliniques.

Immunothérapie

Elle conserve une place de choix. Seule thérapeutique étiologique, elle doit être instaurée le plus tôt possible, à dose suffisante et par voie veineuse. Le principe a été développé dans un chapitre précédent où nous avons montré que l'immunothérapie devait être considérée comme un traitement global de l'envenimation et non plus seulement comme un antidote des seuls effets létaux du venin, lesquels sont souvent aléatoires.

L'indication de l'immunothérapie doit être posée devant toute envenimation symptomatique, quelle que soit la gravité supposée de celle-ci (tabl. XVIII).

En effet, les effets secondaires, de type allergique, mis en avant par certains praticiens sont devenus exceptionnels depuis l'avènement des fragments d'immunoglobulines antivenimeuses purifiées. Ces effets secondaires sont d'ailleurs plus faciles à traiter que les envenimations graves. En outre, l'évolution d'une envenimation est souvent imprévisible. Enfin, il a été montré que, même lors d'envenimations bénignes, l'immunothérapie réduisait significativement le temps d'hospitalisation.

Tableau XVIII
Indications de l'immunothérapie

1. Serpent venimeux identifié avec certitude

2. Envenimation clinique confirmée :

- douleur intense
- œdème extensif
- choc cardio-vasculaire ou chute de la pression artérielle
- troubles respiratoires
- troubles neuromusculaires (ptôsis, tremblements, contractions, paralysies)
- saignements locaux persistants ou hémorragies spontanées

3. Test de coagulation positif

L'immunothérapie est d'autant plus efficace qu'elle est instituée précocement. Cependant, un long délai entre la morsure et l'instauration du traitement ne doit pas conduire à l'exclure car il n'est pas possible de fixer une limite de temps au-delà de laquelle l'immunothérapie n'est plus active. Toutefois, la posologie tiendra compte du retard pris dans la mise en route du traitement.

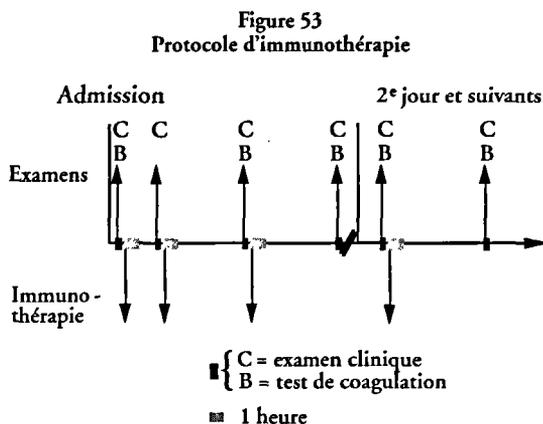
La voie veineuse est de toute évidence la plus appropriée car elle est la plus rapide et celle qui conduit à un maximum d'efficacité.

La perfusion lente d'antivenin dilué dans du sérum glucosé ou salé a ses partisans : la diffusion des anticorps est constante et prolongée. En outre, elle peut être arrêtée en cas d'effets indésirables. En revanche, l'injection directe permet d'obtenir rapidement une forte concentration sanguine d'anticorps. Le bénéfice de l'une ou l'autre technique n'a jamais fait l'objet d'études précises. On peut penser que, en présence d'une envenimation sévère, l'injection intraveineuse directe aura une action plus rapide et peut-être décisive. Les risques d'effets indésirables ne seront pas majorés par ce traitement : quel que soit le mode d'administration, les effets indésirables sévères restent inférieurs à 0,5 % et les effets indésirables bénins sont de l'ordre de 5 %. Dans un cas comme dans l'autre, les antigènes du venin seront attirés vers le compartiment sanguin où se trouvent les anticorps. Ils se lieront ensemble pour former les complexes immuns que l'organisme détruira au niveau des organes immunitaires. Dans les pays en développement, l'injection directe présente, de plus, l'avantage d'abaisser le coût du traitement en réduisant le matériel d'injection.

On recommande à présent l'administration de la quantité d'anticorps neutralisant le nombre de DL₅₀ contenu en moyenne dans les glandes à venins du serpent agres-

seur, soit 5 ml en cas de morsure de *Vipera aspis*, 10 ml pour une morsure de *Vipera ammodytes* et 20 ml dans la plupart des autres cas. Cette dose sera renouvelée, en fonction de l'évolution : deux heures après en cas d'aggravation ou d'absence d'amélioration, six heures

après la première administration en cas de persistance de signes cliniques ou biologiques inquiétants, neuromusculaires ou hémorragiques. Le renouvellement toutes les six à huit heures le premier jour puis en fonction de l'évolution les jours suivants est décidé par l'équipe médicale selon son expérience et l'état du patient (fig. 53).



Traitement médical

Traitement des syndromes cobraïque et muscarinique

L'apparition d'une dyspnée, *a fortiori* d'une paralysie respiratoire (envenimation cobraïque sévère), impose une respiration artificielle, éventuellement avec une intubation endotrachéale. Celle-ci devra être maintenue tant que la respiration spontanée n'a pas repris, ce qui peut exiger plusieurs jours, voire plusieurs semaines. La trachéotomie doit être évitée autant que possible : elle est rarement nécessaire et évolue fréquemment vers des complications mécaniques ou infectieuses graves et invalidantes, surtout dans les pays en développement.

Certains auteurs administrent de la néostigmine, qui semble potentialiser l'action du sérum antivenimeux. La Prostigmine® peut être administrée en comprimé ou en injection à la dose de 80 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$. La néostigmine et surtout l'édrophonium (133 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$), qui est un anticholinestérasique à courte durée d'action, sont d'autant plus efficaces que leur administration est fractionnée. L'administration intraveineuse lente d'atropine (0,6 mg chez l'adulte ou 50 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ chez l'enfant) suivie par de l'édrophonium

(Tensilon® : 10 mg chez l'adulte ou 0,25 µg·kg⁻¹ chez l'enfant) permet de déceler l'action d'une acétylcholinestérase présente dans le venin. Le traitement consistera en l'administration d'une anticholinestérase rémanente comme la néostigmine.

L'atropine s'est révélée expérimentalement très efficace contre le venin de mamba. L'action de l'atropine, à la dose de 8 µg·kg⁻¹, est lente mais durable et le risque de surdosage est important. L'administration peut se faire *per os* lors d'une envenimation légère ou par voie parentérale : 10 mg puis 1 mg toutes les 5 mn jusqu'à disparition des symptômes. La scopolamine peut également être utilisée, de même que les dérivés synthétiques qui n'ont pas fait la preuve d'une plus grande efficacité ou souplesse d'utilisation. L'atropine potentialise l'action curarisante des neurotoxines et son emploi est très risqué lors des envenimations cobraïques.

Expérimentalement, la 3,4-diaminopyridine administrée à la dose de 2 µg·kg⁻¹ en intraveineuse, qui favorise la libération de l'acétylcholine de la membrane présynaptique en bloquant les canaux potassium et laissant ouvert les canaux calcium, a été utilisée avec succès pour traiter la neurotoxicité de certaines neurotoxines-β, notamment celle de *Bungarus fasciatus*.

La trypsine a été préconisée en injection locale dans le but de détruire le venin. Elle semble expérimentalement active contre les venins d'Elapidae, à condition d'être administrée moins de 10 minutes après la pénétration du venin.

La chlorpromazine (Largactil®) permet d'obtenir une action sédatrice puissante.

Traitement des troubles de l'hémostase

La survenue d'un syndrome hémorragique au cours d'une envenimation est de sombre pronostic.

Thérapeutiques substitutives

Le traitement transfusionnel (sang complet, plasma, PPSB, fibrinogène) ne constitue qu'une solution illusoire tant que le venin est présent dans l'organisme puisque l'apport de substrats frais relance l'activité enzymatique du venin. En conséquence, il ne peut être justifié, sous forme de transfusion exclusivement, qu'en toute dernière extrémité pour compenser des pertes excessives, lorsqu'elles constituent un risque majeur. La transfusion sanguine peut également être envisagée en cas d'hémolyse massive, ce qui est exceptionnel, même en cas d'envenimation par Elapidae dont les venins sont riches en phospholipases. Dans tous les cas, une telle thérapeutique ne peut se concevoir isolément.

L'injection de vitamines K ne présente aucun intérêt dans le traitement d'urgence. À plus long terme, elle favorise la restauration des facteurs du complexe prothrombique et, à ce titre, trouve sa justification thérapeutique en période de convalescence.

Inhibition chimique du venin

Les inhibiteurs enzymatiques constituent une ressource parfois efficace mais qu'il convient de manipuler avec beaucoup de précautions.

L'héparine a connu, en France surtout, une grande renommée à la suite de travaux expérimentaux et de succès thérapeutiques isolés et probablement mal évalués. L'héparine, associée à l'antithrombine III, exerce une action inhibitrice sur les sérineprotéases participant à la coagulation. Elle intervient donc à toutes les phases de la coagulation : thrombinoformation et fibrinoformation. De plus, elle permet la libération de l'activateur tissulaire du plasminogène et favorise ainsi la fibrinolyse. À faible dose, l'héparine inhibe essentiellement le facteur Stuart. L'inhibition de la thrombine n'apparaît que pour des doses cinq à dix fois supérieures. De même, les héparines de bas poids moléculaire n'ont pratiquement pas d'effet inhibiteur sur la thrombine. L'action inhibitrice sur la thrombine, recherchée lors du traitement des syndromes de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), requiert donc des doses relativement élevées d'héparine de haut poids moléculaire. Généralement considéré comme une CIVD, le syndrome hémorragique observé au cours des envenimations ophidiennes paraissait justiciable d'une héparinothérapie.

En pratique, nous avons vu que le pouvoir inhibiteur de l'héparine sur la plupart des enzymes thrombiniques est faible ou nul. Par ailleurs, il est actuellement admis que la plupart des envenimations sont provoquées par une afibrinogénémie, parfois associée à une fibrinolyse et non par une CIVD. L'héparinothérapie a donc perdu beaucoup de ses défenseurs et son utilisation dans le traitement des morsures de serpents exotiques a considérablement diminué.

L'activité inhibitrice des antifibrinolytiques sur les enzymes contenues dans les venins de Viperidae n'est pas explorée expérimentalement. Ces traitements (aprotinine, acide ϵ -amino-caproïque et acide tranexamique) sont peu utilisés dans le traitement des morsures de serpent. Leur intérêt mériterait d'être évalué avec plus de précision.

Traitement du syndrome vipérin

Le traitement doit être considéré dans sa globalité. Le pronostic vital, souvent au premier plan, ne doit pas faire négliger les risques importants de séquelles graves liées

au syndrome vipérin. L'objectif sera donc, aussi, de limiter les risques de complication, notamment nécrose et gangrène, afin de préserver le devenir fonctionnel.

Les premiers secours proscrirent donc impérativement tout geste agressif et dangereux comme la pose d'un garrot serré, les incisions locales, l'utilisation d'agents physiques ou chimiques destinés à détruire le venin ou retarder sa diffusion. Encore trop fréquemment observées, ces thérapeutiques héroïques sont probablement responsables de la majorité des séquelles.

En revanche, il est essentiel de désinfecter soigneusement la plaie, le plus tôt possible après la morsure, puis régulièrement deux fois par jour avec une solution antiseptique (ammonium quaternaire, solution de Dakin) en bain prolongé. L'utilisation préventive d'antibiotiques à large spectre a ses partisans, mais n'a jamais fait la preuve de son utilité.

L'oxygénothérapie hyperbare se révèle décevante mais, lorsqu'elle est possible, peut prévenir ou contenir une gangrène gazeuse.

Le débridement, souvent préconisé par les chirurgiens, ne prévient pas la nécrose. Son intérêt prophylactique d'une complication de type Volkmann n'est sensible que dans le cas d'une hausse de la pression intracompartimentale. Cette dernière est d'ailleurs bien contrôlée par l'immunothérapie précoce à posologie élevée. En conséquence, l'indication majeure du débridement est l'augmentation anormale de pression dans un compartiment musculaire. Cette éventualité reste rare face aux lésions causées par le venin lui-même dont la seule thérapeutique est l'immunothérapie. Sans parler du risque de l'acte chirurgical dans le cas d'une morsure de Viperidae, le contrôle de la nécrose semble désormais mieux assuré par l'immunothérapie précoce. En outre, pour limiter l'action nécrosante du venin, sous réserve d'une bonne neutralisation du venin par les fragments d'immunoglobulines antivenimeuses, la posologie nécessaire est souvent beaucoup plus importante que celle recommandée pour éliminer le risque léthal. Toutefois, le protocole thérapeutique n'a pas été codifié et reste encore très largement empirique. On peut simplement espérer que l'excès d'anticorps en circulation aura raison des enzymes présentes dans l'organisme.

Les thérapeutiques symptomatiques conservent toute leur importance, ne serait-ce que pour soulager le patient.

La douleur est souvent rebelle à toute thérapeutique classique. Le recours à des analgésiques narcotiques ou à une anesthésie loco-régionale peut être nécessaire, au moins les premiers jours. Les salicylés sont contre-indiqués en raison du risque

hémorragique. Les corticoïdes, qui présentent des risques analogues, pourront toutefois être utilisés si la coagulation sanguine est contrôlée, en raison de leur effet inhibiteur sur de nombreuses enzymes contenues dans les venins. L'œdème pourra aussi être combattu par des diurétiques, dont l'intérêt est également de favoriser l'élimination du venin. Il conviendra de s'assurer de l'équilibre hydro-électrolytique en fonction des apports (immunothérapie en perfusion) et des pertes éventuelles. Une telle surveillance est évidemment très difficile dans les centres de santé périphériques des pays tropicaux.

L'utilisation en application locale d'inhibiteurs d'enzymes, EDTA notamment, peut être proposée. Leur administration par voie générale reste encore au stade expérimental.

La complexité étiologique du syndrome vipérin, l'absence de pression intracompartimentale excessive, les risques hémorragiques et la menace de surinfection, surtout en milieu tropical, militent en faveur d'une expectative armée. Les incisions de décharge ou la fasciotomie de décompression n'ont jamais fait leurs preuves et se compliquent souvent. L'excision des zones nécrosées se solde par des interventions itératives mal supportées et démoralisantes en raison de leur évidente inefficacité. La chirurgie retrouvera tous ses droits lorsque l'on aura éliminé totalement le venin de l'organisme et que les lésions seront stabilisées, ce qui peut prendre plusieurs semaines. Quelques cas faisant suspecter un processus de lyse musculaire en profondeur (morsure de *Bothrops brazili* notamment) peuvent justifier une exploration et un éventuel drainage des lésions tissulaires profondes.

Traitement des complications

En dehors de la nécrose, dont le traitement a été envisagé plus haut, les deux principales complications survenant au décours d'une envenimation vipérine sont l'hémorragie cérébro-méningée, cause probable d'une grande partie des décès, et l'insuffisance rénale.

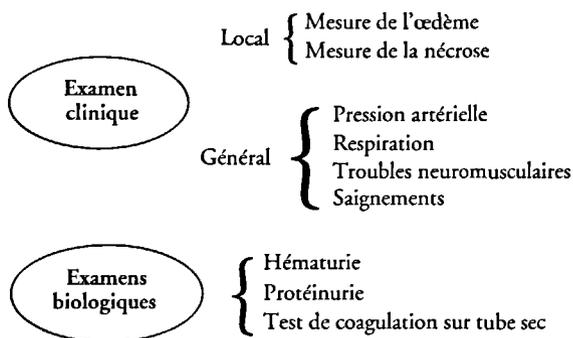
La première, difficilement évitable si l'on ne peut convenablement traiter le syndrome hémorragique initial, pourra bénéficier d'une corticothérapie associée à du mannitol.

La seconde peut être prévenue par la relance précoce de la diurèse et son maintien, autour de 50 ml par heure, pendant toute la durée de l'envenimation. La recherche régulière d'une protéinurie et d'une hématurie microscopique est indispensable. Le traitement de l'insuffisance rénale relève d'une dialyse péritonéale d'autant plus efficace qu'elle sera précoce.

Surveillance

Celle-ci doit être poursuivie jusqu'à la guérison complète. Son organisation comprend des examens cliniques et biologiques standardisés dont l'importance et la précision dépendront de l'infrastructure et des moyens du centre de santé (cf. fig. 52 et 54).

Figure 54
Principes de la surveillance clinique
des envenimations ophidiennes



La surveillance de l'évolution locale (œdème et nécrose notamment) sera biquotidienne, de même que l'examen clinique et biologique des appareils neurologique (réflexes), respiratoire (rythme), cardio-vasculaire (pression artérielle) et rénal (quantité et qualité des urines).

ÉVALUATION DE LA DISPONIBILITÉ EN SÉRUMS ANTIVENIMEUX ET AMÉLIORATION DE LEUR DISTRIBUTION

L'efficacité du sérum antivenimeux, seul traitement spécifique des envenimations, n'empêche pas de constater une sous-utilisation paradoxale, notamment dans les pays où il y en a le plus besoin : les pays en développement. Les récentes études menées dans ces pays, y compris en Asie où la situation est pourtant plus favorable, montrent que la consommation en sérums antivenimeux est actuellement inférieure à 10 % des besoins réels, voire inférieure à 1 % dans certains pays d'Afrique sub-saharienne. Cette différence importante peut avoir quatre causes, d'ailleurs non exclusives :

■ **une méconnaissance des besoins**, faute d'informations épidémiologiques pertinentes et d'une détermination précise du problème médical ;

- **une offre insuffisante**, en raison à la fois d'une quantité de fabrication trop faible et d'une carence de la distribution ;
- **une consommation présentant des particularités mal analysées** telles que l'incapacité des structures sanitaires à intervenir sur les envenimations ophidiennes, le refus de la part de certains usagers d'utiliser la médecine occidentale ou une opposition à l'utilisation du produit, soit de la part de la victime ou de son entourage, soit du fait du personnel soignant ;
- **un coût élevé du produit**, dont le prix d'achat représente parfois plusieurs mois du revenu d'un ménage de paysans.

Analyse des besoins, de l'offre et de la consommation

Il faut bien distinguer la demande du besoin, qui se définit par l'écart entre l'état de santé constaté et l'état de santé souhaité. Ce dernier correspond à un compromis entre les aspirations d'une population cherchant à exclure le risque et un objectif raisonnable compte tenu des moyens disponibles, notamment dans les pays en développement.

Concernant le sérum antivenimeux, le problème de l'offre se situe à deux niveaux : le producteur et le prescripteur. Le premier, contrairement à ce qui est observé habituellement dans la distribution pharmaceutique, fait preuve d'une excessive prudence dans la distribution de son produit. Le producteur met en avant le coût élevé de production de l'antivenin, surtout pour les fragments d'immunoglobulines antivenimeuses hautement purifiées, par rapport à un marché restreint et/ou non solvable. Les difficultés à appréhender les besoins du marché ont conduit la plupart des producteurs soit à abandonner ce type de produits, soit à réduire considérablement le volume de la production pour s'adapter à une demande en nette régression. Ainsi, des 64 producteurs qui fabriquaient 158 antivenins contre les serpents dans les années 1970, il n'en reste plus que 22 en 2000, qui commercialisent 73 antivenins.

Le prescripteur, quant à lui, est soumis à des contraintes, réelles ou supposées, qui limitent considérablement ses commandes. Parmi les raisons invoquées par le personnel de santé pour limiter la constitution de stocks, on peut citer le prix élevé du produit, sa conservation difficile dans les conditions climatiques des pays tropicaux et sa rapidité de péremption.

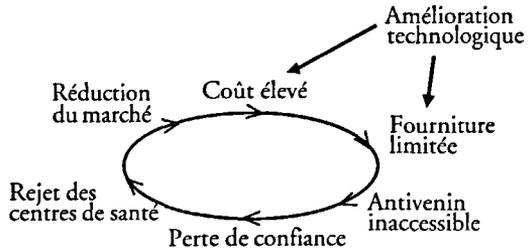
La consommation répond à une approche complexe liée à la représentation de l'envenimation par le public, aux choix thérapeutiques et à la pertinence de la réponse du système de soins.

L'envenimation n'est pas toujours ressentie comme une pathologie naturelle ou accidentelle. Dans bien des communautés, elle est perçue comme une punition ou une vengeance que l'on doit détourner par des méthodes traditionnelles plus que par des médicaments modernes. Dans de nombreux pays

en développement, le recours thérapeutique initial, et souvent unique, est la médecine traditionnelle. Ce choix est souvent accentué par les difficultés d'accès aux centres de santé ou par l'état de délabrement des structures sanitaires. Enfin, le manque de formation et la faible disponibilité du personnel de santé sont responsables d'une sous-utilisation chronique des sérums antivenimeux.

Cette situation alimente un cercle vicieux (fig. 55) qui illustre la complexité du problème.

Figure 55
Cercle vicieux alimentant
la mauvaise disponibilité des antivenins



Amélioration de la disponibilité et de l'utilisation des antivenins

Les études épidémiologiques doivent conduire à préciser les besoins en antivenin. Encore faut-il qu'elles soient conduites rigoureusement et selon une méthode appropriée.

La réponse aux carences de l'offre semble plus complexe. Contrairement à ce qui est généralement avancé, ce n'est pas l'amélioration du produit lui-même qui est en cause. On peut considérer aujourd'hui que le niveau technologique atteint est suffisant. Un effort doit encore être fait pour réduire les prix du sérum antivenimeux en simplifiant le conditionnement et l'emballage, par exemple, ou en délocalisant et en rationalisant la fabrication. En outre, on peut proposer des modes de financement nouveaux : subventions de l'État ou des collectivités, participation des entreprises agricoles, contributions privées, recouvrement des coûts ou adhésion au protocole de médicaments orphelins qui consiste à soutenir la recherche et la production, à développer les investissements et la fabrication du produit, à aider les réseaux de distribution et à contribuer à la formation du personnel de santé.

Le point essentiel paraît être l'amélioration de la distribution, en particulier en zone rurale. Le positionnement des stocks et les quantités nécessaires doivent répondre aux besoins lorsqu'ils seront précisés. Il peut également être nécessaire de proposer des pratiques commerciales nouvelles (échange gratuit des ampoules périmées, surveillance des intermédiaires, encadrement des prix).

La formation du personnel de santé en vue d'une amélioration de la prise en charge et du traitement des patients reste essentielle.

PRÉVENTION DES ENVENIMATIONS

La prévention a pour but de réduire, d'une part, le nombre de morsures de serpent et, d'autre part, la sévérité des envenimations et la mortalité. Elle peut s'organiser à trois niveaux. On peut lutter contre les serpents, empêcher les morsures, du moins tenter d'en limiter la fréquence, ou organiser la prise en charge des envenimations, ce qui devrait constituer un objectif prioritaire dans les pays en développement.

Lutte contre les serpents

Plusieurs stratégies ont été proposées pour contrôler les populations de serpents avec des succès divers. Il faut toutefois se souvenir que les serpents contribuent à l'équilibre de l'environnement et que leur contrôle peut entraîner une pullulation de leurs proies habituelles, notamment les rongeurs qui sont également des nuisibles.

Protection territoriale et contrôle par des moyens physiques

Une politique de capture de serpents encouragée par une prime a été pratiquée au Brésil au début de ce siècle avec un succès mitigé ; elle aurait permis la capture de 120 000 serpents en 1926, ce qui est peu à l'échelle de ce pays, d'autant plus que l'on n'a pas l'identification des spécimens recueillis. En Martinique, cette stratégie a été employée à l'encontre de *Bothrops lanceolatus*, seul venimeux de l'île. Elle a été rapidement abandonnée, plus probablement en raison de son inefficacité que parce qu'elle était, comme on l'a rapporté, source de pratiques frauduleuses consistant à élever des femelles pour livrer les nombreux vipéreaux mis bas chaque année : une

grande femelle peut mettre bas jusqu'à une cinquantaine de petits. La remarquable fécondité du *Bothrops* et sa tolérance écologique suffisent à expliquer cet échec.

Dans certaines métropoles nord-américaines, les pompiers sont chargés de récolter les serpents signalés par les usagers et de les éloigner. Cette méthode aurait l'avantage de protéger à la fois les humains et les animaux... Outre le coût élevé d'une telle stratégie, son efficacité est loin d'être confirmée.

L'élevage de chiens dressés à la détection de serpents a également été proposé au Japon, de même qu'ici ou là, il a été utilisé des volailles (poules, dindons, canards) pour prévenir de la présence de reptiles.

La mise en place de dispositifs de protection (fossés à bords lisses entourant la plantation, filets en nylon) a été expérimentée au Japon. L'utilisation de barrières électriques a permis de réduire la densité de serpents de 50 % à l'intérieur de la zone délimitée. Le piégeage nécessite un très grand nombre de dispositifs et une dispersion méthodique : il a été calculé dans les îles Amami, au sud du Japon, qu'au moins 200 pièges par hectare étaient nécessaires pour éradiquer les serpents en six mois. Mais ces techniques, coûteuses en investissement et en fonctionnement, nécessitent des conditions topographiques particulières pour être vraiment efficaces.

Contrôle écologique

La modification de l'environnement intervient sur les peuplement ophidiens, soit en favorisant le développement de certaines populations, soit au contraire en limitant leur conservation.

Le remembrement des parcelles, qui a autorisé une agriculture extensive fortement mécanisée, est à l'origine de la diminution de la morbidité ophidienne dans de nombreux pays industrialisés.

La destruction de certains habitats (murs de pierres sèches, débroussaillage, chablis), permet de réduire la densité de population ophidienne dans certaines zones. Cette méthode semble avoir donné d'excellents résultats dans les îles tropicales du Japon.

Contrôle biologique

Les mangoustes, notamment la mangouste indienne (*Herpetes edwardsi*) réputée prédatrice de serpents, ont été introduites dans plusieurs régions tropicales pour lutter contre les serpents. Leur régime alimentaire carnivore très large a été confirmé aux îles Amami, à Trinidad et Porto Rico où l'on peut même observer une relative compétition entre cer-

tains serpents venimeux et les mangoustes. Les serpents représentent de toute façon moins de 10 % des proies capturées par les mangoustes. De plus, ces dernières chassent de jour et leur rencontre avec des serpents venimeux, très souvent nocturnes, est très aléatoire. Enfin, on peut objecter que l'action de la mangouste s'exerce également sur l'ensemble des vertébrés, ce qui peut entraîner des effets nuisibles sur l'environnement. Plusieurs chercheurs ont expérimenté l'impact de zoonoses, parasitaires, bactériennes ou virales, sur les populations de serpents. Les hémogregarines (*Haemogregarina* sp. ou *Hepatozoon* sp.), parasites sanguins des reptiles, infectent plus de la moitié des serpents capturés en forêt primaire équatoriale sans avoir de répercussion visible sur leur santé ni sur leur abondance. Les amibes (*Entamoeba invadens*) constituent un pathogène reconnu, mais il n'est pas aisé de contaminer les serpents sans risques pour la faune non cible.

Contrôle chimique

Cette stratégie a été proposée depuis longtemps mais avec un succès très modeste. L'utilisation d'eau ou de proies empoisonnées, notamment par de la nicotine ou de la strychnine, a permis d'obtenir des résultats intéressants en Amérique du Nord ou au Japon avant les années 1960. Les effets néfastes sur l'environnement et les risques de telles pratiques les ont fait abandonner.

L'utilisation de répulsifs ou de pesticides – organochlorés, association de naphthaline et de soufre (Snake-A-Way[®], commercialisé aux États-Unis), pyrèthrynoïdes (delta-méthrine, insecticide toxique pour les animaux à sang froid : K-Othrine[®], Décis[®]) – nécessite des doses élevées, ce qui est coûteux et dangereux pour l'environnement. La fumigation à l'aide de bromure de méthyle est efficace mais représente un risque de destruction non négligeable de la couche d'ozone. Certaines plantes semblent capables d'éloigner les serpents sans risque pour les autres vertébrés. *Securidaca longepedunculata*, antivenimeux africain très réputé, *Sansevieria* sp., Liliacée ornementale tropicale, et *Ipomoea carnea*, arbuste américain répandu du Texas à l'Argentine, passent pour être de puissants répulsifs naturels. Tout récemment, un produit dont la composition n'est pas connue a été commercialisé en Europe comme répulsif spécifique contre les serpents (Vivert[®]).

Protection contre les morsures

L'un des moyens les plus simples et les moins onéreux est constitué par les habits de protection. Le port de bottes et de gants épais réduit très significativement le risque

de morsures. Les chapeaux à large bord protègent contre les serpents arboricoles qui peuvent tomber sur la victime ou mordre au niveau de la tête. Il faut proscrire certains gestes dangereux ou prendre des précautions avant de les entreprendre : sonder les cavités avec un bâton, utiliser un outil ou se protéger la main. Enfin, la mécanisation de l'agriculture est également un facteur de réduction important du risque en limitant le contact direct homme/serpent.

La prévention individuelle repose surtout sur une information large du public portant sur les modalités des accidents, l'écologie des espèces dangereuses et les premiers secours en cas de morsure. Les conseils sont diffusés en milieu scolaire, par voie de presse ou d'affiche. Sans avoir vraiment fait la preuve de son efficacité, cette méthode a le mérite d'être peu coûteuse.

Organisation de la prise en charge médicale

La rapidité d'intervention et la mise en route du traitement correct sont les points essentiels.

Il faut éviter l'affolement, qui conduit souvent à des gestes néfastes. Les premiers secours doivent rester simples, ce qui nécessite l'information adéquate du public que l'on doit inciter à consulter un centre de santé au plus vite. Par ailleurs, l'organisation du système de santé doit satisfaire l'attente du public et ses besoins.

La réponse que l'on peut apporter aux envenimations ophidiennes n'est pas seulement technologique, mais surtout pragmatique et opérationnelle. Le constat d'une sous-utilisation des antivenins, malgré leur efficacité, avec pour conséquence le maintien de la morbidité et de la létalité à un niveau inacceptable, conduit à élargir l'analyse que l'on faisait de ce problème.

Deux problèmes apparaissent comme majeurs. D'une part, l'indisponibilité de l'antivenin, dont la responsabilité est partagée entre le producteur, le prescripteur et le bénéficiaire — la raison essentielle semble être le prix du produit, qui dépasse le pouvoir d'achat moyen des patients. D'autre part, l'utilisation du produit, faute de protocole précis et d'une formation adéquate, est déficiente.

Enfin, une politique commerciale, financière et pédagogique pourrait conduire à une amélioration de la situation et abaisser la mortalité significativement.

Bibliographie

ANGEL F., 1950
Vie et mœurs des serpents. Paris, Payot, 319 p.

ARBONNIER M., 2000
Arbres, arbustes et lianes des zones sèches d'Afrique de l'Ouest. Montpellier et Paris, Cirad/MNHN/UICN, 542 p.

**AUDEBERT F., SORKINE M.,
ROBBE-VINCENT A., BON C., 1994**
Viper bites in France: Clinical and biological evaluation; kinetics of envenomations. *Hum. Exp. Toxicol.* 13 : 683-888.

BAILAY G. S., 1998
Enzymes from snake venom. Fort Collins, Alaken Inc., 736 p.

BARBAULT R., 1971
Les peuplements d'ophidiens des savanes de Lamto (Côte d'Ivoire). *Ann. Univ. Abidjan, sér. E*, 4 : 133-193.

BAUCHOT R., 1994
Les serpents. Paris, Bordas, 239 p.

BELLAIRS A., 1971
Les reptiles. Paris, Bordas, coll. La grande encyclopédie de la nature, vol. X, 767 p.

BJARNASON J. B., FOX J. W., 1994
Hemorrhagic metalloproteinases from snake venoms. *Pharmac. Ther.*, 62 : 325-372.

BON C., 1992
Les neurotoxines phospholipases A₂ de venins de serpents. *Ann. IP/l'actualité*, 3 : 45-54.

BON C., GOYFFON M., 1996
Envenomings and their treatments. Lyon, Fond. Marcel Mérieux éd., 343 p.

BOQUET P., 1948
Venins de serpents et antivenins. Paris, Flammarion, coll. de l'Institut Pasteur, 157 p.

BOUJOT C., 2001
Le venin. Paris, Stock, coll. Un ordre d'idées, 232 p.

BOULAIN J.-C., MENEZ A., 1982
Neurotoxin-specific immunoglobulins accelerate dissociation of the neurotoxin-acetylcholine receptor complex. *Science*, 217 : 732-733.

BRAUD S., WISNER A., BON C., 1999
Venins de serpent et hémostase. *Ann. IP/l'actualité*, 10 : 195-206.

**BÜCHERL W., BUCKLEY E.,
DEULOFEU V., 1968**
Venomous animals and their venoms. New York, Academic Press, vol. I, 707 p. et vol. II, 687 p.

CALMETTE A., 1907
Les venins. Les animaux venimeux et la sérothérapie antivenimeuse. Paris, Masson et Cie, 396 p.

CHIPPAUX J.-P., 1986
Les serpents de la Guyane française. Paris, Orstom, coll. Faune tropicale XXVII, 165 p.

CHIPPAUX J.-P., 1998
Snake-bites: appraisal of the global situation. *Bull. WHO*, 76 : 515-524.

- CHIPPAUX J.-P., 1999**
L'envenimation ophidienne en Afrique : épidémiologie, clinique et traitement. *Ann. IP/actualités*, 10 : 161-171.
- CHIPPAUX J.-P., 2001**
Les serpent d'Afrique occidentale et centrale. Paris, IRD, coll. Faune et flore tropicales 35, 292 p.
- CHIPPAUX J.-P., GOYFFON M., 1989**
Les morsures accidentelles de serpent en France métropolitaine. *Nouvelle Presse médicale*, 18 : 794-795.
- CHIPPAUX J.-P., GOYFFON M., 1998**
Venoms, antivenoms and immunotherapy. *Toxicon*, 36 : 823-846.
- CHIPPAUX J.-P., GOYFFON M., 2002**
Les envenimations et leur traitement en Afrique. Numéro spécial *Bull. Soc. Path. Exo.*, 95 : 129-224.
- CHIPPAUX J.-P., WILLIAMS V., WHITE J., 1991**
Snake venom variability: methods of study, results and interpretation. *Toxicon*, 29 : 1271-1303.
- CURRAN C., KAUFFELD C., 1951**
Les serpents. Paris, Payot, 275 p.
- DALTRY J. C., WUSTER W., THORPE R. S., 1996**
Diet and snake venom evolution. *Nature*, 379 : 537-540.
- DAVID P., INEICH I., 1999**
Les serpents venimeux du monde : systématique et répartition. *Dumérilia*, 3 : 7-499.
- DUCANCEL F., WERY M., HAYASHI A. F., MULLER B. H., STÖCKLIN R., MÉNEZ A., 1999**
Les sarafotoxines de venins de serpent. *Ann IP/actualités*, 10 : 183-194.
- DUCELLMAN W. E., 1979**
The South American herpetofauna: its origin, evolution, and dispersal. Lawrence, Univ. Kansas print., Monograph Mus. Nat. Hist. n° 9, 485 p.
- FRETEY J., 1989**
Guide des reptiles de France. Paris, Hatier, 255 p.
- GOIN C. J., GOIN O. B., ZUG G. R., 1978**
Introduction to herpetology. San Francisco, W. H. Freeman & Co., 378 p.
- GOYFFON M., CHIPPAUX J.-P., 1990**
Animaux venimeux terrestres. Encycl. méd.-chir., Paris, Intoxications, 16078 A¹⁰, 14 p.
- GOYFFON M., HEURTAULT J., 1995**
La fonction venimeuse. Paris, Masson, 284 p.
- GRASSÉ P.-P., 1970**
Traité de zoologie. Paris, Masson, vol. XIV, fasc. 2, 680 p. et fasc. 3, 1 428 p.
- GRIGG G., SHINE R., EHMANN H., 1985**
Biology of Australasian frogs and reptiles. Surrey Beatty & Sons Pty Limited, Chipping Norton, 527 p.
- GRZIMEK B., 1992**
Le monde animal. VI. Les Reptiles. Zurich, Stauffacher S. A. éd., vol. VI, 585 p.
- HARRIS J. B., 1986**
Natural toxins, Animal, plant, and microbial. Oxford, Clarendon Press, 353 p.
- HARVEY A. L., 1991**
Snake toxins. New York, Pergamon Press Inc., 460 p.
- HEATWOLE H. F., TAYLOR J., 1987**
Ecology of reptiles. Chipping Norton, Surrey Beatty & Sons Pty Limited, 325 p.

- HOLMAN J. A., 2000**
Fossil snakes of North America. Origin, evolution, distribution, paleoecology Bloomington, Indiana University Press ed., 357 p.
- HOUGHTON P. J., OSIBOGUN I. M., 1993**
 Flowering plants used against snakebite. *J. Ethnopharmacol.*, 39 : 1-29.
- HUTTON R. A., WARREL D. A., 1993**
 Action of snake venom components on the haemostatic system. *Blood Rev.*, 7 : 176-189.
- ISMAIL M., ALY M. H. M.,
 ABD-ELSALAM M. A., MORAD A. M., 1996**
 A three-compartment open pharmacokinetic model can explain variable toxicities of cobra venoms and their toxins. *Toxicon*, 34 : 1011-1026.
- IVANOV M., RAGE J.-C.,
 SZYNDLAR Z., VENCZEL M., 2000**
 Histoire et origine des faunes de serpents en Europe. *Bull. Soc. Herp. Fr.*, 96 : 15-24.
- KINI R. M., EVANS H. J., 1990**
 Effects of snake venom proteins on blood platelets. *Toxicon*, 28 : 1387-1422.
- KOCHVA E., 1987**
 The origin of snakes and evolution of the venom apparatus. *Toxicon*, 25 : 65-106.
- LEE C. V., 1979**
 "Snake venoms". In : *Handbook of Experimental Pharmacology*, vol. 52, Berlin, Springer-Verlag, 1 130 p.
- MARKLAND F. S. JR., 1998**
 Snake venoms and the hemostatic system. *Toxicon*, 36 : 1749-1800.
- MARTZ W., 1992**
 Plants with a reputation against snakebite. *Toxicon*, 30 : 1131-1142.
- MATZ G., WEBER D., 1998**
Guide des amphibiens et reptiles d'Europe. Lausanne, Delachaux & Niestlé, 292 p.
- MEIER J., WHITE J., 1995**
Handbook of clinical toxicology of animal venoms and poisons. Boca Raton, CRC Press Inc., 752 p.
- MÉNEZ A., 1987**
 Les venins de serpents. *La Recherche*, 190 : 886-893.
- MÉNEZ A., 1993**
 Les structures des toxines des animaux venimeux. *Pour la Science*, 190 : 34-40.
- MÉNEZ A., 2002**
Perspectives in molecular toxinology. Chichester, Wiley & Sons, Ltd, 485 p.
- MION G., GOYFFON M., 2000**
Les envenimations graves. Paris, Arnette éd., 164 p.
- MORRIS R., MORRIS D., 1965**
Des serpents et des hommes. Paris, Stock, coll. Les livres de la nature, 224 p.
- NAULLEAU G., 1997**
La vipère aspic. Angoulême, Éveil Nature éd., 72 p.
- NEWMAN E., HARTLINE P., 1982**
 La perception infrarouge des serpents. *Pour la Science*, 55 : 92-104.
- OWNBY C. L., ODELL G. V., 1989**
Natural toxins. Characterization, pharmacology and therapeutics. Oxford, Pergamon Press, 211 p.
- PARKER H. W., BELLAIRS A., 1971**
Les amphibiens et les reptiles. Paris, Bordas, coll. La grande encyclopédie de la nature vol. IX, 383 p.
- PARRISH H. M., 1980**
Poisonous snakebites in the United States. New York, Vantage Press, 472 p.

- PETERS J. A., 1964**
Dictionary of herpetology. New York, Hafner Publishing Co., 426 p.
- PHELPS T., 1981**
Poisonous snakes. Poole, Blandford Press Ltd., 237 p.
- PHISALIX M., 1918**
Animaux venimeux et venins. Paris, Masson, vol. I, 864 p., vol. II, 864 p.
- PIRKE F. S., MARKLAND F. S. JR., 1988**
Hemostasis and Animal Venoms. New York, Marcel Dekker Inc., 628 p.
- RAGE J.-C., 1982**
 L'histoire des serpents. *Pour la Science*, 54 : 16-27.
- RIVIÈRE G., BON C., 1999**
 Immunothérapie antivenimeuse des envenimations ophidiennes : vers une approche rationnelle d'un traitement empirique. *Ann. IP/lactualités*, 10 : 173-182.
- RIVIÈRE G., CHOMET V., AUDEBERT F., SABOURAUD A., DEBRAY M., SCHERRMANN J.-M., BON C., 1997**
 Effect of antivenom on venom pharmacokinetics in experimentally envenomed rabbits: towards an optimization of antivenom therapy. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 281 : 1-8.
- RODDA G. H., SAWAI Y., CHISZAR D., TANAKA H., 1999**
Problem snake management. The Habu and the Brown Treesnake. Ithaca, Comstock Publishing Associates, Cornell University Press, 534 p.
- ROSING J., TANS G., 1992**
 Structural and functional properties of snake venom prothrombin activators. *Toxicon*, 30 : 1515-1527.
- RUSSELL F. E., 1980**
Snake venom poisoning. Philadelphia, J. B. Lippincott Comp., 562 p.
- RUSSELL F. E., 1988**
 Snake venom immunology: historical and practical considerations. *J. Toxicol. Toxin Rev.*, 7 : 1-82.
- SAMAMA M., 1990**
Physiologie et exploration de l'hémostase. Paris, Doin, 233 p.
- SEIGEL R. A., COLLINS J. T., NOVAK S. S., 1987**
Snakes. Ecology and evolutionary biology. New York, McGraw-Hill Publishing Company, 529 p.
- SEIGEL R. A., HUNT L. E., KNIGHT J. L., MALARET L. ZUSCHLAG N. L., 1984**
Vertebrate ecology and systematics. Lawrence, Univ of Kansas, 278 p.
- SMITH S. C., BRINKOUS K. M., 1991**
 Inventory of exogenous platelet-aggregating agents derived from venoms. *Thromb. Haemost.*, 66 : 259-263.
- STOCKER K., 1994**
 Inventory of exogenous hemostatic factors affecting the prothrombin activating pathways. *Thromb. Haemost.*, 71 : 257-260.
- STOCKER K. F., 1990**
Medical use of Snake Venoms. Proteins. Boca Raton, CRC Press, 272 p.
- SUTHERLAND S. K., COULTER A. R., HARRIS R. D., 1979**
 Rationalisation of first-aid measures for elapid snake bite. *Lancet*, 1 : 183-186.
- TIPTON K. F., DAJAS E., 1994**
Neurotoxins in neurobiology, their action and applications. New York, Ellis Horwood ed., coll. Neuroscience, 196 p.

TU A. T., 1982
Rattlesnake venoms, their actions and treatment.
New York, Marcel Dekker, Inc., 393 p.

TU A. T., 1991
Reptile Venoms and Toxins. New York, Marcel Dekker Inc., Handbook of natural toxins, vol. V, 827 p.

TU A. T., 1988
Venoms: Chemistry and Molecular Biology. New York, John Wiley and Sons, 560 p.

TUN-PE, AYE-AYE-MYINT, KHIN-EI-HAN, THI-HA, TIN-NU-SWE, 1995
Local compression pads as a first-aid measure for victims of bites by Russell's viper (*Daboia russelii siamensis*) in Myanmar. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 89 : 293-295.

VISSER J., CHAPMAN D. S., 1982
Snakes and snakebites. Venomous snakes and management of snakebite in Southern Africa. Cape Town, Purnell ed., 152 p.

WEINSTEIN S. A., KARDONG K. V., 1994
Properties of Duvernoy's secretions from opisthophagous and aglyphous colubrid snakes. *Toxicon*, 32 : 1161-1185.

ZINGALI R. B., BON C., 1991
Les protéines de venins de serpents agissant sur les plaquettes sanguines. *Ann. IP/Actualités*, 4 : 267-276.

ZUG G. R., 1993
Herpetology. An introductory biology of Amphibians and Reptiles. San Diego, Academic Press, 527 p.

WILDE H., THIPKONG P., SITPRIJA V., CHAYABUTR N., 1996
Heterologous antisera and antivenins are essential biologicals: perspectives on a world wide crisis. *Ann. Intern. Med.*, 125 : 233-236.

Annexes

1/ MESURE PRATIQUE DE LA DL₅₀ PAR LA MÉTHODE DE SPEARMAN-KÄRBER

Conditions

- Valeur constante de d (= logarithme du rapport entre 2 doses successives)
- couverture de la totalité de l'intervalle de réponse entre 0 % et 100 %
- distribution symétrique des réponses
- au moins 5 animaux pour chaque dilution
- observation pendant 48 heures (certains préconisent 24 heures)
- 5 animaux témoins (injection de solvant sans venin)

Technique

- faire les dilutions de venins en partant de la plus faible concentration à la plus forte
- injecter les doses à toutes les souris par la même voie, sous le même volume au cours de la même manipulation
- compter les souris mortes après le délai requis
- appliquer la formule suivante :

$$\log DL_{50} = x_{100} \pm \frac{d}{n} (\Sigma r - n/2)$$

- la variance est égale à :

$$V(m) = \frac{d^2}{n^2 (n-1)} \Sigma [r (n-r)]$$

où : x_{100} est le logarithme de la dose la plus faible entraînant 100 % de mortalité
n le nombre d'animaux éprouvés pour chaque dilution
r le nombre d'animaux morts pour chaque dilution
 $t = 2,20$ pour $p = 0,05$ avec d.d.l. = $\Sigma (n-1)$ comprenant tous les lots d'animaux compris entre x_0 et x_{100} , ces deux valeurs étant exclues.

Exemple

Dose de venin (mg)	0,28	0,35	0,44	0,55	0,69	0,86	1,07
Nombre de décès	0/5	1/5	1/5	3/5	4/5	5/5	5/5

$$d = \log 1,25 = 0,223$$

$$x_{100} = \log 0,86 = - 0,151$$

$$x_0 = \log 0,28 = - 1,273$$

$$n = 5$$

$$\text{d.d.l.} = 6$$

$$DL_{50} = - 0,151 \pm \frac{0,223}{5} [0 + 1 + 1 + 3 + 4 + 5 - (5/2)] =$$

$$- 0,151 \pm \frac{0,223}{5} (11,5) = - 0,151 \pm 0,513$$

Les deux valeurs possibles de la DL_{50} sont antilog (- 0,664) et antilog (0,362), cette dernière valeur étant par définition inappropriée.

$$V(m) = \frac{0,223^2}{5^2(5-1)} [(0 \times 5) + (1 \times 4) + (1 \times 4) + (3 \times 2) + (4 \times 0)] = \frac{0,0497}{100} 14 = 0,00696$$

La DL_{50} est donc de 0,51 mg (IC = 0,43 - 0,62)

(C) = cataplasme ; (D) = décoction ; (I) = infusion ; (M) = macération ; ? non précisée

2/ ACTION SYMPTOMATIQUE
DE CERTAINES PLANTES

Plante	Antalgique	Anti-inflammatoire	Antiseptique	Cicatrisante	Hémostatique	Diurétique	Stimulant	Sédatif	Spécifique
<i>Acacia albida</i> (kade)			écorce (C)	racine (C)			écorce		
<i>Acacia dudgeoni</i>			racine	feuille					racine ?
<i>Acacia erythrocalyx</i>			écorce						feuille
<i>Acacia macrostacya</i>				fruit (C)	fruit (C)		racine (I)		racine
<i>Acacia nilotica</i>									
<i>Acacia polyacantha</i>		racine ¹ écorce ¹ racine ¹			écorce				écorce
<i>Acacia sieberiana</i>							plante (D) feuille	graine ⁴	
<i>Achyranthes aspera</i>	feuille, graine	écorce, feuille	gomme	fruit					
<i>Adansonia digitata</i> (baobab)			feuille (C)						
<i>Ageratum conyzoides</i> (herbe à sorcier)									
<i>Aloe vera</i> (aloes)		gel		gel	gel ²				
<i>Anacardium occidentale</i> (cajou)		écorce	plante			fruit	fruit	feuille	
<i>Ananas comosus</i> (ananas)		tige, fruit ³		tige, fruit ⁵					
<i>Annona senegalensis</i> (pomme canelle)				gomme					racine, écorce
<i>Aphania senegalensis</i> (cerisier du cayor)				feuille					écorce
<i>Azadirachta indica</i> (neem)		écorce, feuille (D) fruit (C) ¹	jeune feuille, graine (S)			écorce (D)	racine, fleur feuille		racine
<i>Balanites aegyptica</i> (dattier du désert)									
<i>Boerhavia diffusa</i>					racine ⁶	racine			

¹ anti-œdémateux ; ² anti-agrégant plaquettaire ; ³ plasmine-like = thrombolytique ; ⁴ tonocardiaque ; ⁵ anti-nécrotique (protéolyse) ; ⁶ antifibrinolytique.

(C) = cataplasme ; (D) = décoction ; (I) = infusion ; (M) = macération ; ? non précisée

Plante	Antalgique	Anti-inflammatoire	Antiseptique	Cicatrisante	Hémostatique	Diurétique	Stimulant	Sédatif	Spécifique
<i>Borassus aethiopum</i> (rônier)				fleur					
<i>Borreria verticillata</i>			feuille (C)	feuille (C)		racine (M)			
<i>Boswellia dalzielii</i> (arbre à encens)									racine + écorce
<i>Bridelia micrantha</i>		écorce + feuille ¹	Racine, rameau						
<i>Burtyrospermum parkii</i> (karité)		beurre (C)		beurre (C)	beurre (C)				graine
<i>Calotropis procera</i> (pomme sode)						racine	écorce	?	
<i>Capparis tomentosa</i>	racine					?			racine, feuille
<i>Carica papaya</i> (papayer)			graine (C)	latex (C)	fruit (C), latex (C)	racine, feuille			
<i>Cassia alata</i> (dartrier)		rameau ¹	feuille (C)						
<i>Cassia occidentalis</i> (café nègre)			graine (C)			racine, feuille (M, D)	racine, graine		
<i>C. sieberiana</i>									
<i>Casuarina equisetifolia</i> (filao)	?								
<i>Celtis integrifolia</i> (microcoulier)		feuille ¹	feuille	feuille					
<i>Centella asiatica</i>				feuille (C)		?			
<i>Chrysanthelum indicum</i>					plante (D)				
<i>Cissus populnea</i>		racine ¹ , tige							feuille (cendre)

¹ anti-œdémateux

(C) = cataplasme ; (D) = décoction ; (I) = infusion ; (M) = macération ; ? non précisée

Plante	Antalgique	Anti-inflammatoire	Antiseptique	Cicatrisante	Hémostatique	Diurétique	Stimulant	Sédatif	Spécifique
<i>Cochlospermum tinctorium</i>		racine ¹ (D)			?	?			?
<i>Combretum</i> sp. (kinkéliba)		feuille ¹ (D)	feuille (D)	graine (C)	feuille (D)	feuille (D)			
<i>Commiphora africana</i> (myrrhe)	feuille, écorce		résine	feuille, écorce					
<i>Costus afer</i>	racine (D)	feuille ¹							
<i>Crateva adansonii</i>		racine ¹ (C), écorce							
<i>Crescentia cujete</i> (calebassier)				feuille, fruit	feuille			fruit	graine (cendre)
<i>Crossopterix febrifuga</i>	racine	racine						racine	
<i>Daniellia oliveri</i>				écorce, stipule	écorce	racine			écorce
<i>Datura metel</i>		feuille (C)						feuille	
<i>Dichrostachys cinerea</i> (mimosa)		écorce (I)				feuille, racine			feuille, fruit, écorce
<i>Dombeya quinqueseta</i>							racine		
<i>Entada africana</i>									
<i>Erythrina senegalensis</i> (corail)	écorce, feuille, graine			feuille, racine					
<i>Erythrophleum suaveolens</i>									écorce
<i>Euphorbia balsamifera</i>	latex (C)		latex (C), rameau	latex					latex, rameau
<i>Euphorbia tirucalli</i>			latex						racine

¹ anti-cedèmateux

(C) = cataplasme ; (D) = décoction ; (I) = infusion ; (M) = macération ; ? non précisée

Plante	Antalgique	Anti-inflammatoire	Antiseptique	Cicatisante	Hémostatique	Diurétique	Stimulant	Sédatif	Spécifique
<i>Feretia apodanthera</i>									racine, feuille, fleur
<i>Ficus capensis</i>		racine ¹				?			
<i>Ficus natalensis</i>								racine	racine
<i>Ficus sycomorus</i>	latex								feuille
<i>Gardenia ternifolia</i>		écorce ¹		écorce (C)		racine	écorce		?
<i>Grewia bicolor</i>						écorce		écorce	racine
<i>Guiera senegalensis</i> (nger)	feuille, racine (D)	feuille ¹ , racine (D)		feuille (C)	feuille (C)	feuille (I), galle			
<i>Hibiscus esculentus</i> (gombo)			feuille (C)						
<i>Hibiscus sabdariffa</i> (bisap)			fleur (C)			fleur, feuille (D, I)	fleur (D, I)		
<i>Holarrhena floribonda</i>					feuille (C)	écorce, racine, feuille (D,M)			
<i>Hoslundia opposita</i>		feuille ¹	feuille	racine		feuille			feuille (préventif et curatif)
<i>Jatropha curcas</i> (pignon d'inde)	feuille	feuille ¹		latex	latex				latex
<i>Kalanchoe pinnata</i>		feuille (C)	feuille (C)						
<i>Kigelia africana</i> (saucissonnier)				écorce					racine
<i>Lannea schimperi</i>									écorce

¹ anti-cedémateux

(C) = cataplasme ; (D) = décoction ; (I) = infusion ; (M) = macération ; ? non précisée

Plante	Antalgique	Anti-inflammatoire	Antiseptique	Cicatisante	Hémostatique	Diurétique	Stimulant	Sédatif	Spécifique
<i>Lawsonia inermis</i> (henné)			feuille (C)	feuille (C)	feuille (C)	racine			
<i>Leptadenia hastata</i>				latex		racine			fleur
<i>Macrosphyra longistyla</i>					écorce	racine		fleur	
<i>Mangifera indica</i> (manguier)					feuille (D, I), amande	feuille (D, I)			
<i>Maytenus senegalensis</i>		feuille, écorce		racine, écorce			écorce		racine
<i>Mimosa pigra</i>							racine (I)		racine
<i>Mirragyna inermis</i>				écorce		feuille, écorce			
<i>Moringa oleifera</i> (ben gum)	racine (C)		plante	racine (C)	gomme	gomme, feuille	gomme ⁴		
<i>Olax subscorpioides</i>									feuille
<i>Parinari curatellifolia</i>									feuille, écorce
<i>Parkia biglobosa</i> (néré)				écorce					rameau
<i>Pavetta crassipes</i>									écorce
<i>Pericopsis laxiflora</i>		écorce, feuille							écorce, feuille
<i>Piliostigma reticulatum</i> (semellier)		écorce, feuille (C)	écorce	écorce, feuille (C)	écorce, feuille (C)			feuille	
<i>Piliostigma thonningii</i>			écorce, feuille feuille (C)	fruit					feuille (cracheur)
<i>Psidium guajava</i> (goyavier)									
<i>Psorospermum senegalense</i>				écorce + gomme				feuille	racine

⁴ tonocardiaque

(C) = cataplasme ; (D) = décoction ; (I) = infusion ; (M) = macération ; ? non précisée

Plante	Antalgique	Anti-inflammatoire	Antiseptique	Cicatisante	Hémostatique	Diurétique	Stimulant	Sédatif	Spécifique
<i>Ricinus communis</i> (ricin)	feuille (C)	feuille (C)	graine	écorce	graine				
<i>Saba comorensis</i>					latex				écorce
<i>Sarcocephalus latifolius</i> (pêcher africain)		racine, feuille			racine, feuille	feuille			
<i>Sclerocarya birrea</i>	rameau	écorce					graine		écorce
<i>Securidaca longepedunculata</i>	racine (C)	racine (C)						racine (D)	racine, rameau, feuille
<i>Smilax anceps</i>						racine			feuille
<i>Sterculia setigera</i>						racine			Usage vétérinaire
<i>Stereospermum kunthianum</i>				écorce, feuille	écorce	racine	feuille		écorce
<i>Strychnos innocua</i>	racine, feuille	racine							racine
<i>Strychnos spinosa</i>	feuille		racine	racine		racine		racine	feuille racine
<i>Swartzia madagascariensis</i>									
<i>Tabernanthe iboga</i>							racine		
<i>Tamarindus indica</i> (tamarinier)		fruit, feuille (C) ¹	feuille (C)	écorce (C)		écorce	écorce, rameau		
<i>Terminalia avicennioides</i>		racine, écorce	racine, écorce	racine, écorce	racine, écorce				
<i>Terminalia macroptera</i>				racine, écorce	racine (C), écorce	feuille, racine	racine		écorce
<i>Tetracera alnifolia</i>								rameau	racine, feuille

¹ anti-œdémateux

(C) = cataplasme ; (D) = décoction ; (I) = infusion ; (M) = macération ; ? non précisée

Plante	Antalgique	Anti-inflammatoire	Antiseptique	Cicatrisante	Hémostatique	Diurétique	Stimulant	Sédatif	Spécifique
<i>Thevetia nerifolia</i>							graine, fruit		racine
<i>Tinospora bakis</i> <i>Trema guineensis</i>	feuille	racine ¹ feuille (D)				racine feuille (D)			racine rameau, feuille
<i>Uvaria chamae</i>				feuille	racine, écorce, feuille				
<i>Vetiveria nigriflora</i> (vétiver)			racine (C)	racine (C)					
<i>Vitex doniana</i> <i>Vitex simplicifolia</i>			écorce, feuille, fruit écorce	feuille (C)			feuille (D) écorce		Usage vétérinaire racine (cendre)
<i>Ximenia americana</i> (citron de mer)		racine ¹	racine (C)	feuille (C)	feuille, racine (C)				
<i>Xylopia aethiopica</i> (poivrier d'Éthiopie)			écorce, fruit (C)						
<i>Zanthoxylum zanthoxyloides</i>	feuille	racine, écorce ¹		racine, feuille					racine
<i>Ziziphus mauritiana</i> (jubier)		fruit, feuille ¹			écorce (C)	fruit			
<i>Ziziphus spina-christi</i>				épines (C), feuille				feuille	épine

¹ anti-oedémateux

3/ LISTE DES SÉRUMS ANTIVENIMEUX
PRODUITS DANS LE MONDE

EUROPE

Fabricant	Nom du produit	Venin neutralisé	Animal utilisé	Méthode de purification	Description et présentation du produit
Aventis Pasteur 2 Avenue Pont Pasteur, 69367 Lyon cedex 07, FRANCE	Viperfav	<i>Vipera aspis</i> , <i>V. berus</i> , <i>V. ammodytes</i>	Cheval	Précipitation Digestion pepsique Adsorption sur gel Chromatographie	Forme liquide Seringue de 2 ml 1 ml neutralise 250 DL ₅₀ de <i>V. aspis</i> et <i>V. ammodytes</i> et 125 DL ₅₀ de <i>V. berus</i>
	Favirept	<i>Bitis arietans</i> <i>Echis leucogaster</i> <i>Naja haje</i> , <i>N. nigricollis</i> <i>Cerastes cerastes</i> <i>Macrovipera deserti</i>	Cheval	Précipitation Digestion pepsique Adsorption sur gel Chromatographie	Forme liquide Ampoule de 10 ml 1 ml neutralise 25 DL ₅₀ de <i>B. arietans</i> , <i>E. leucogaster</i> et <i>N. haje</i> et 20 DL ₅₀ des autres venins
	Favafrigue	<i>Bitis arietans</i> , <i>B. gabonica</i> , <i>B. nasicornis</i> <i>Echis leucogaster</i> , <i>E. ocellatus</i> <i>Naja haje</i> , <i>N. melanoleuca</i> , <i>N. nigricollis</i> <i>Dendroaspis jamesoni</i> , <i>D. polylepis</i> , <i>D. viridis</i>	Cheval	Précipitation Digestion pepsique Adsorption sur gel Chromatographie	Forme liquide Ampoule de 10 ml 1 ml neutralise 25 DL ₅₀ de <i>Bitis</i> , <i>Echis</i> , <i>Dendroaspis</i> et <i>N. haje</i> et 20 DL ₅₀ de <i>N. melanoleuca</i> et <i>N. nigricollis</i>
	Bothrofav	<i>Bothrops lanceolatus</i>	Cheval	Précipitation Digestion pepsique Adsorption sur gel Chromatographie	Forme liquide Ampoule de 10 ml 1 ml neutralise 25 DL ₅₀

264

Fabricant	Nom du produit	Venin neutralisé	Animal utilisé	Méthode de purification	Description et présentation du produit
Institute de Immunology, Inc, Rockefeller str. 2, Zagreb, CROATIA	European Viper Venin Antiserum	<i>Vipera ammodytes</i> , <i>V. aspis</i> , <i>V. berus</i> , <i>V. lebetina</i> , <i>V. xanthina</i> , <i>V. ursinii</i>	Cheval	Précipitation Digestion pepsique	Forme liquide Ampoule de 10 ml 1 ml neutralise 100 LD ₅₀ de <i>V. ammodytes</i> & <i>V. aspis</i> , 50 LD ₅₀ de venins des autres vipères
	Snake Antivenin	<i>Naja naja sputatrix</i>	Chèvre	Précipitation Digestion pepsique Purification	Forme liquide 1 ml contient 100 mg de protéines max. Ampoule de 10 ml
	National Antivenin et Vaccine Production Centre, National Guard Health Affairs, Riyadh, Kingdom de SAUDI ARABIA	Polyvalent Snake Antivenin Bivalent Snake Antivenin Bivalent Atractaspis/Walterinnesia	<i>Bitis arietans</i> <i>Cerastes cerastes</i> <i>Echis carinatus</i> , <i>E. coloratus</i> <i>Naja haje</i> <i>Walterinnesia aegyptia</i> <i>Naja haje</i> <i>Walterinnesia aegyptia</i> <i>Walterinnesia aegyptia</i> <i>Atractaspis microlepidota</i> <i>A. engaddensis</i>	Cheval ou chèvre Cheval Cheval	Précipitation Digestion pepsique Adsorption sur gel Précipitation Digestion pepsique Adsorption sur gel Précipitation Digestion pepsique Adsorption sur gel

EUROPE suite

ASIE

Fabricant	Nom du produit	Venin neutralisé	Animal utilisé	Méthode de purification	Description et présentation du produit
Razi Vaccine & Serum Research Institute, P.O. Box 11365, 1558 Tehran, IRAN	Antisnake Bite Serum	<i>Naja naja oxiana</i> , <i>Macrovipera lebetina</i> , <i>Vipera albicornuta</i> <i>Echis carinatus</i> <i>Pseudocerastes persicus</i> <i>Gloydius halys</i>	Cheval	Précipitation Digestion pepsique	Forme liquide Ampoule de 10 ml
	Antisnake Bite Serum (monovalent)	<i>Naja naja oxiana</i>	Cheval	Précipitation Digestion pepsique	Forme liquide Ampoule de 10 ml
	Antisnake Bite Serum (monovalent)	<i>Macrovipera lebetina</i>	Cheval	Précipitation Digestion pepsique	Forme liquide Ampoule de 10 ml
	Antisnake Bite Serum (monovalent)	<i>Echis carinatus</i>	Cheval	Précipitation Digestion pepsique	Forme liquide Ampoule de 10 ml
PT Bio Farma, Jl. Pasteur 28, P.O. Box 47, Bandung 40161, INDONESIA	Polyvalent antisnake venin	<i>Calloselasma rhodostoma</i> <i>Bungarus fasciatus</i> <i>Naja sputatrix</i>	Cheval	Précipitation	Forme liquide Ampoule de 5 ml
Thai Government Pharmaceutical Organization, 75/1 Rama VI Rd, Bangkok 10400, THAILAND	Cobra antivenin	<i>Naja naja kaouthia</i>	Cheval	Précipitation Enzyme digestion	Forme liquide 1 ml neutralise 0,6 mg de venin
	Malayan Pit Viper Antivenin	<i>Calloselasma rhodostoma</i>	Cheval	Précipitation Enzyme digestion	Forme liquide 1 ml neutralise 1,6 mg de venin

ASIE suite

Fabricant	Nom du produit	Venin neutralisé	Animal utilisé	Méthode de purification	Description et présentation du produit
Thai Government Pharmaceutical Organization, 75/1 Rama VI Rd, Bangkok 10400, THAILAND	Russell's Viper Antivenin	<i>Daboia russelii</i>	Cheval	Précipitation Enzyme digestion	Forme liquide 1 ml neutralise 0,6 mg de venin
Central Research Institute, Simla Hills, H. P. Kasauli, INDIA	Polyvalent Antisnake Venin Serum, IP	<i>Naja naja</i> <i>Bungarus caeruleus</i> <i>Daboia russelii</i> <i>Echis carinatus</i>	Mule/ Cheval	Précipitation Digestion pepsique Filtration	Formes liquide et lyophilisée 1 ml neutralise 0,6 mg de <i>Naja & Vipera</i> , 0,45 mg de <i>Bungarus & Echis</i>
Haffkine Bio-Pharmaceutical Corpn. Ltd., Acharya Donde Marg, Parel, Mumbai 400012 INDIA	Snake antivenin IP	<i>Naja naja</i> <i>Daboia russelii</i> <i>Bungarus caeruleus</i> <i>Echis carinatus</i>	Cheval	Enzyme digestion Précipitation Dialyse	Formes liquide et lyophilisée (10 ml)
Serum Institute de India Ltd, 212/2, Hadapsar, Pune - 411 028 INDIA	Snake Antivenin Serum IP SII Polyvalent Antisnake Venin Serum	<i>Naja naja</i> <i>Bungarus caeruleus</i> <i>Daboia russelii</i> <i>Echis carinatus</i>	Cheval	Précipitation Diafiltration	Forme lyophilisée (équivalent de 10 ml) 1 ml neutralise 0,6 mg de <i>Naja & Vipera</i> , 0,45 mg de <i>Bungarus & Echis</i>
	Snake Venin Anti-sera	<i>Dendroaspis polylepsis</i> <i>Bitis gabonica</i> <i>Daboia russelii</i> <i>Echis carinatus</i>	Cheval	Précipitation Diafiltration	Forme lyophilisée (équivalent de 10 ml) 1 ml neutralise 0,6 mg de <i>Bitis & Vipera</i> , 0,45 mg de <i>Dendroaspis & Echis</i>

ASIE suite

Fabricant	Nom du produit	Venin neutralisé	Animal utilisé	Méthode de purification	Description et présentation du produit
Biologicals Production Service, Filinvest Corporate City, Alabang, Muntinlupa, PHILIPPINES	Cobra Antivenin	<i>Naja naja philippinensis</i>	Cheval	Précipitation Digestion pepsique Filtration sur membrane	Forme liquide
Shanghai Institute of Biological Products, 1262 Yang An Road (W), Shanghai 200052, CHINA	Purified Agkistrodon Acutus Antivenin	<i>Deinagkistrodon acutus</i>	Cheval	Précipitation Digestion pepsique Filtration sur gel	Forme liquide
	Purified Agkistrodon Halys Antivenin	<i>Gloydius halys</i> <i>Protobothrops mucrosquamatus,</i> <i>Trimeresurus stejnegeri</i>	Cheval	Précipitation Digestion pepsique Filtration sur gel	Forme liquide
	Purified Bungarus Multicinctus Antiv.	<i>Bungarus multicinctus</i> <i>Ophiophagus hannah</i>	Cheval	Précipitation Digestion pepsique Filtration sur gel	Forme liquide
	Purified Naja Antivenin	<i>Naja naja</i>	Cheval	Précipitation Digestion pepsique Filtration sur gel	Forme liquide
	Purified Vipera Russelli Antivenin	<i>Daboia russelii</i>	Cheval	Précipitation Digestion pepsique Filtration sur gel	Forme liquide

Fabricant	Nom du produit	Venin neutralisé	Animal utilisé	Méthode de purification	Description et présentation du produit
The Thai Red Cross Society, Queen Saovabha Memorial Institute, Bangkok, THAILAND	Cobra Antivenin	<i>Naja naja kaouthia</i>	Cheval	Précipitation Digestion enzymatique	Forme lyophilisée (équivalent de 10 ml)
	King Cobra Antivenin	<i>Ophiophagus hannah</i>	Cheval	Précipitation Digestion enzymatique	Forme lyophilisée (équivalent de 10 ml)
	Banded Krait Antivenin	<i>Bungarus fasciatus</i>	Cheval	Précipitation Digestion enzymatique	Forme lyophilisée (équivalent de 10 ml)
	Russell's Viper Antivenin	<i>Daboia russelli siamensis</i>	Cheval	Précipitation Digestion enzymatique	Forme lyophilisée (équivalent de 10 ml)
	Malayan Pit Viper Antivenin	<i>Calloselasma rhodostoma</i>	Cheval	Précipitation Digestion enzymatique	Forme lyophilisée (équivalent de 10 ml)
	Green Pit Viper Antivenin	<i>Trimeresurus albolabris</i>	Cheval	Précipitation Digestion enzymatique	Forme lyophilisée (équivalent de 10 ml)
Takeda Chemical Industries Ltd, Osaka, JAPAN	Freeze-Dried Mamushi Antivenin	<i>Gloydius habys</i>	Cheval	Non disponible	Forme lyophilisée

Fabricant	Nom du produit	Venin neutralisé	Animal utilisé	Méthode de purification	Description et présentation du produit
Institut Pasteur d'Algérie Rue du Docteur-Laveran, Alger, ALGÉRIE	Sérum Antivipéрин	<i>Cerastes cerastes</i> <i>Macrovipera lebetina</i>	Cheval	Précipitation Digestion pepsique Filtration & dialyse	Forme liquide 1 ml neutralise 40 LD ₅₀ de <i>Vipera</i> venin et 20 LD ₅₀ de <i>Cerastes</i> venin Ampoule de 10 ml
South African Vaccine Fabricants (Pty) Ltd, PO Box 28999, Sandringham 2131, SOUTH AFRICA	Polyvalent Snake Antivenin	<i>Bitis arietans,</i> <i>B. gabonica</i> <i>Hemachatus haemachatus</i> <i>Dendroaspis angusticeps,</i> <i>D. jamesoni,</i> <i>D. polylepis</i> <i>Naja nivea,</i> <i>N. melanoleuca,</i> <i>N. annulifera,</i> <i>N. mossambica</i>	Cheval	Précipitation Chauffage (56°) Digestion pepsique Dialyse Filtration échangeuse d'ions	Forme liquide Ampoule de 10 ml
	Boomslang Antivenin	<i>Dispholidus typus</i>	Cheval	Idem	Forme liquide Ampoule de 10 ml
	Echis Antivenin	<i>Echis ocellatus</i>	Cheval	Idem	Pas de stock
Wyeth Laboratories Inc. Marletta, PA 17547 USA	North American Coral Snake Antivenin	<i>Micrurus fulvius</i>	Cheval		Forme lyophilisée (équivalent de 10 ml) 1 ml neutralise 2 mg ou 25 DL ₅₀ de <i>M. fulvius</i> venin

AFRIQUE

AMÉRIQUES

Fabricant	Nom du produit	Venin neutralisé	Animal utilisé	Méthode de purification	Description et présentation du produit
Wyeth Laboratories Inc. Marletta, PA 17547 USA	Antivenin Polyvalent	<i>Crotalus adamanteus</i> <i>C. atrox</i> <i>C. durissus terrificus</i> <i>Bothrops atrox</i>	Cheval		Forme lyophilisée (équivalent de 10 ml) Large paraspécificité pour les venins de Crotalidae d'Amérique et d'Asie
Therapeutic Antibodies Inc, 1207 17 th Avenue South, Suite 103, Nashville, TN 37212, USA	Vipera Tab	<i>Vipera berus</i> Réaction croisée avec <i>V. aspis</i> & <i>V. ammodytes</i>	Mouton	Précipitation Chauffage (56 °C) Digestion trypsique Chromatographie d'affinité	Forme lyophilisée Ampoules contenant 100 mg de protéines
	EchiTAB	<i>Echis ocellatus</i>	Mouton	Idem mais chromatographie échangeuse d'ions	Forme lyophilisée Ampoules contenant 500 mg de protéines
	CroTAB	<i>Crotalus atrox</i> , <i>C. adamanteus</i> , <i>C. scutulatus</i> & autres Crotalidae nord-américains	Mouton	Idem mais chromatographie d'affinité	Forme lyophilisée
	Prolonga TAB	<i>Daboia russelii</i>	Mouton	Idem mais chromatographie échangeuse d'ions	Forme lyophilisée

Fabricant	Nom du produit	Venin neutralisé	Animal utilisé	Méthode de purification	Description et présentation du produit
Gerencia Gal de Biologicos y Reactivos, Secretaria de Salud, Amores 1240, Colonia del Valle, Mexico 03100, D.F. MEXICO	Suero Antiviperino polivalente	<i>Crotalus basiliscus</i> <i>Bothrops asper</i>	Cheval	Précipitation	Forme lyophilisée (équivalent de 10 ml)
	Laboratorios Silanes S.A. de C.V. Amores #1304, Col. Del Valle C.P. 03100 México, DF MEXICO	Antivipmyn	<i>Crotalus terrificus</i> <i>Bothrops atrox</i>	Cheval	Précipitation Digestion pepsique
	Coralmyn	<i>Micrurus sp.</i>	Cheval	idem	Forme lyophilisée (équivalent 10 ml) 1 ampoule neutralise 450 DL ₅₀ de <i>Micrurus</i>
Instituto Clodomiro Picado, Univ. De Costa Rica, Ciudad Universitaria « Rodrigo Facio », San José, COSTA RICA	Polyvalent Antivenin	<i>Bothrops asper</i> <i>Crotalus durissus</i> <i>Lachesis muta</i> , <i>L. stenophys</i> , <i>L. melanocephala</i>	Cheval	Fractionnement par acide caprylique	Formes liquide et lyophilisée (équivalent de 10 ml)
	Anticoral Antivenin	<i>Micrurus nigrocinctus</i> , <i>M. fulvius</i> , <i>M. dumerilii</i> , <i>M. browni</i>	Cheval	Fractionnement par acide caprylique	Formes liquide et lyophilisée (équivalent de 10 ml)

Fabricant	Nom du produit	Venin neutralisé	Animal utilisé	Méthode de purification	Description et présentation du produit
Instituto Clodomiro Picado , Univ. De Costa Rica, Ciudad Universitaria « Rodrigo Facio », San José, COSTA RICA	Anti-M. Mipartitus Antivenin	<i>Micrurus mipartitus</i>	Cheval	Fractionnement par acide caprylique	Formes liquide et lyophilisée (équivalent de 10 ml)
Instituto Butantan , Avenue Vital Brasil, 1500 Sao Paulo, BRÉSIL	Soro Antibotopico	Principales espèces de <i>Bothrops</i> (<i>B. atrox</i> , <i>B. cotiara</i> , <i>B. jararaca</i> , <i>B. jararacussu</i> , <i>B. moojeni</i> , <i>B. neuwiedi</i>)	Cheval	Précipitation Digestion pepsique	Forme liquide Ampoule de 10 ml 1 ml neutralise 5 mg du venin de référence
	Soro Anticrotalico	<i>Crotalus durissus</i> , <i>C. terrificus</i> , <i>C. collineatus</i> , <i>C. cascavella</i>	Cheval	Précipitation Digestion pepsique	Forme liquide Ampoule de 10 ml 1 ml neutralise 1,5 mg du venin de référence
	Soro Antielapidico	<i>Micrurus corallinus</i> , <i>M. frontalis</i> , <i>M. ibiboboca</i> , <i>M. lemniscatus</i> , <i>M. spixii</i>	Cheval	Précipitation Digestion pepsique	Forme liquide Ampoule de 10 ml 1 ml neutralise 1,5 mg du venin de référence
	Soro Antibotopico- Crotalico	Cf. Antibotopico et Anticrotalico	Cheval	Précipitation Digestion pepsique	Forme liquide ; ampoule de 10 ml 1 ml neutralise 5 mg de <i>Bothrops</i> et 1,5 mg de <i>Crotalus</i>

Fabricant	Nom du produit	Venin neutralisé	Animal utilisé	Méthode de purification	Description et présentation du produit
Intituto Butantan, Avenue Vital Brasil, 1500 Sao Paulo, BRÉSIL	Antibotropico- Laquétrico	Cf. Antibotropico et <i>Lachesis muta</i>	Cheval	Précipitation Digestion pepsique	Forme liquide ; Ampoule de 10 ml 1 ml neutralise 5 mg de <i>Bothrops</i> et 3 mg de <i>Lachesis</i>
Commonwealth Serum Laboratories Ltd. Parkville, Melbourne AUSTRALIA	Brown snake	<i>Pseudonaja</i> sp.	Cheval	Précipitation, Digestion trypsique	Forme lyophilisée (équivalent de 10 ml)
	Tiger Snake	<i>Notechis</i> sp., <i>Tropidechis</i> sp., <i>Austrelaps</i> sp. et <i>Pseudechis</i> sp.	Cheval	Précipitation, Digestion trypsique	Forme lyophilisé (équivalent de 10 ml)
	Black Snake	<i>Pseudechis australis</i> , <i>P. butleri</i>	Cheval	Précipitation, Digestion trypsique	Forme lyophilisée (équivalent de 10 ml)
	Taipan	<i>Oxyuranus</i> sp.	Cheval	Précipitation, Digestion trypsique	Forme lyophilisée (équivalent de 10 ml)
	Death Adder	<i>Acanthophis</i> sp.	Cheval	Précipitation, Digestion trypsique	Forme lyophilisée (équivalent de 10 ml)

4/ LÉGISLATION FRANÇAISE RELATIVE À LA DÉTENTION D'ANIMAUX VENIMEUX

Dispositions générales

La responsabilité civile, impliquant une obligation de réparation, du propriétaire ou du gardien d'un animal, quel qu'il soit, est engagée dès lors qu'un préjudice est causé à un tiers. La responsabilité pénale, conduisant à une condamnation sous forme d'amende ou d'emprisonnement, peut également être prononcée dès lors qu'il y a une infraction commise.

Le préjudice peut ne pas être consécutif à un dommage ; il est toutefois indispensable que le plaignant fonde le préjudice qui peut être moral ou psychologique... Enfin, l'acte n'est pas nécessairement intentionnel : il peut s'agir d'une maladresse, d'une négligence ou d'une imprudence.

Protection de la nature

La convention de Washington (Convention sur le commerce international d'espèces de faune et flore sauvages menacées d'extinction, ou CITES) signée en 1973 classe les espèces en trois groupes ou annexes. L'annexe I concerne les espèces menacées d'extinction dont le commerce est interdit ; des autorisations au cas par cas peuvent être données pour des nécessité de recherche dûment justifiée. L'annexe II rassemble des espèces à protéger dont le commerce est autorisé sous réserve d'accords particuliers délivrés avant le transport par une autorité habilitée. L'annexe III vise les espèces protégées dans leur pays d'origine et reprend les dispositions de l'annexe II.

Ce texte est renforcé par le règlement n° 338/97 de la Commission européenne et dont la teneur est très voisine.

D'une manière générale, la capture, le transport, la détention, la cession et la destruction des animaux inscrits dans l'une des annexes de la convention de Washington sont réglementés.

Détention d'animaux dangereux

Il n'existe pas de définition claire de l'animal dangereux au regard des textes français. L'arrêté du 21 novembre 1997 les définit comme les animaux qui « présentent des

dangers ou des inconvénients graves ». Ils sont, le plus souvent, assimilés aux animaux non domestiques et relèvent du cadre réglementaire correspondant.

Leur divagation est donc interdite sous peine d'amende et de retrait de la garde avec placement dans un lieu approprié (fourrière ou, dans le cas des serpents, muséum d'histoire naturelle et parc zoologique).

Il existe un devoir de protection et de bon traitement concernant la nourriture, les soins, l'hébergement (cage adaptée à l'espèce) et la manipulation (excluant notamment des instruments offensifs).

Certificat de capacité et autorisation d'ouverture d'établissement

Le certificat de capacité reconnaît à son propriétaire la compétence nécessaire pour l'entretien d'animaux non domestiques. Il est délivré par la Direction des services vétérinaires et peut être remplacé par une exemption si les animaux sont conservés à titre privé sans présentation, visite ni vente au public.

L'autorisation d'ouverture est impérative pour tout établissement défini comme un élevage d'animaux non domestiques, quel que soit leur nombre, dont l'objectif est l'exposition, la vente ou la cession d'individus provenant de l'élevage, qu'ils y soient nés ou non. Les installations doivent assurer la sécurité des visiteurs et du personnel ainsi que la protection des animaux détenus. Le responsable de l'établissement doit détenir un certificat de capacité. De plus, un registre précisant l'origine de chaque animal et l'intégralité de ses mouvements doit être tenu à jour et présenté à toute réquisition. Les autres formalités administratives nécessaires pour toute entreprise doivent être également remplies.

Les contrôles sont exercés par des agents assermentés et commissionnés : officiers de police judiciaire, douaniers, agents de l'Office national des forêts, de l'Office national de la chasse ou du Conseil supérieur de la pêche. Toutefois, les visites intra-domiciliaires ne peuvent être effectuées qu'en cas d'enquête judiciaire suite à une plainte ou à une infraction dûment constatée.

Index

- Acanthophis* : 46, 76, 274
acétylcholine : 72, 75, 80, 93 à 99, 126, 139, 140, 167, 169, 217, 238
acétylcholinestérase : 72, 80, 93, 95, 96, 99, 128, 169, 170, 217, 238
acide arachidonique : 101, 115, 116, 118, 119, 127, 137
acide caproïque : 113, 170, 239
acide tranexamique : 170, 239
acutrombine : 110
acutine : 109, 110, 111
Adenorhinos : 51
adrénaline : 95, 164
afibrinogénémie : 107, 222, 225, 226, 239
Afronatrix : 186
aggrastat : 132
Agkistrodon : 25, 56, 70, 90, 109 à 115, 129, 131, 132, 180, 181, 268, 272
agkistrodotoxine : 77
agrégation plaquettaire : 43, 92, 102, 103, 107, 115, 116, 117, 132, 141
agrégoserpentine : 82, 116
agrétine : 82
Aipysurus : 49, 183
alboagrétine : 82
Aléthynophidien : 9, 20, 26, 27, 29, 40, 41, 64
ammodytoxine : 77
ancrod : 110, 111, 131
anémie : 223, 224, 226, 227, 232
angiotensine : 51, 82, 101, 125, 133
Anilius : 25, 29
Anomochilus : 29
antihistaminique : 137, 164, 171, 232, 235
antithrombine III : 106, 108, 109, 110, 112, 116, 171, 239
aprotinine : 239
Arvin® : 110, 131
asphyxie : 45, 46, 47, 49, 136, 218
Aspidelaps : 45
Aspivenin® : 143
Atheris : 4, 51
Attractaspis : 32, 44, 45, 68, 70, 81, 101, 203, 229, 232, 265
atropine : 99, 139, 170, 237, 238
atroxase : 114
Austrelaps : 274
Azemiops : 49
baltérobine : 110
basilase : 114
basiliscusfibrase : 114
Batimastat® : 171
batroxobine : 110, 128, 131, 132
bilinéobine : 110
Bitis : 25, 31, 51, 70, 77, 79, 81, 82, 101, 110, 111, 114, 133, 183, 185, 188, 207, 229, 264, 265, 267, 270
bitistatine : 81
Boa : 25, 30, 63, 178
Boiga : 31, 42, 43
bothrojaracine : 82, 85, 110, 115, 116, 117, 131
bothrombine : 110
bothropase® : 131
Bothrops : 43, 54, 70, 81, 82, 84, 85, 101, 107, 108, 110, 112, 114, 115, 116, 120, 125, 128, 129, 131, 133, 142, 155, 159, 170, 171, 185, 187, 188, 198, 205, 206, 221, 222, 228, 229, 232, 241, 245, 246, 264, 271 à 274

botrocétine : 82, 129, 130
 botroxostatine : 81
Boulengerina : 45, 46
 bradykinine : 101, 118, 119, 125, 133, 140, 219, 222
 brévinase : 110
 bungarotoxine : 76, 79, 98, 99, 126, 219
Bungarus : 45, 46, 70, 76, 79, 80, 142, 167, 171, 212, 238, 266, 267, 268, 269
Calliophis : 32, 45
Calloselasma : 56, 81, 82, 84, 85, 109, 110, 112, 114, 131, 133, 168, 185, 212, 213, 266, 269
 calobine : 110
 cardiotoxine : voir cytotoxine
 carinactivase : 109, 129
 catroxase : 114
 caudoxine : 77
Causus : 31, 49, 50, 70, 185, 186, 188, 189, 207
 cellule endothéliale : voir endothélium
 cérasase : 114
Cerastes : 51, 70, 110, 111, 112, 114, 116, 131, 203, 207, 264, 265, 270
 cérasatine : 116
 cérastobine : 110, 111, 116
 cérastocytine : 110, 116
 céruléotoxine : 76, 80
 choc : 44, 49, 51, 101, 136, 142, 144, 153, 162, 163, 218, 223, 232, 236
 Chromozyme TH® : 129
Clelia : 42, 44
 coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) : 107, 225, 228, 239
 cobra : voir *Naja*
 cobramine : 77
 cobratoxine : 76
 cobrotoxine : 77
 collapsus cardio-vasculaire : voir choc
Coluber : 25, 182
 complément : 71, 83, 118, 125, 133, 141, 147, 153, 157, 163, 168, 228
 contortrostatine : 132
 convulxine : 82
 corticoïde : 128, 137, 164, 170, 234, 240, 241
 créatine-phosphokinase (CPK) : 121, 219, 221
 crétaïc : 20, 21, 26, 27, 29, 30
 crotalase : 110
Crotalus : 25, 53, 54, 70, 77, 80, 81, 82, 84, 90, 109, 110, 114, 116, 120, 130, 154, 165, 167, 181, 205, 271, 272, 273
 crotamine : 81
Crotaphopeltis : 42
 crotoxine : 77, 80, 98, 154, 165, 167
 curare : 78, 95, 96, 139
Cylindrophis : 29
 cytokine : 118, 119, 141
 cytotoxine : 47, 64, 69, 76, 77, 79, 80, 90, 91, 92, 100, 120, 121, 139, 232
Daboia : 50, 51, 70, 77, 79, 107, 108, 128, 129, 141, 172, 212, 213, 214, 228, 253, 267, 268, 269, 271
 daboïatoxine : 77
 Défibrase® : 110, 111
Deinagkistrodon : 56, 70, 82, 109, 110, 113, 114, 115, 142, 212, 268
Dendroaspis : 4, 33, 45, 46, 66, 70, 76, 78, 80, 82, 83, 90, 122, 139, 147, 169, 185, 188, 207, 216, 217, 238, 264, 267, 270
 dendropeptine : 83, 102, 117
 dendrotoxine : 46, 76, 77, 80, 99, 126, 169, 217
 désintégrine : 74, 81, 92, 117, 132, 133
 DFP : 109, 110, 112, 113
Dispholidus : 42, 43, 66, 70, 108, 270
 d-tubocurarine : voire curare
 Duvernoy : 9, 42, 64, 65, 66, 67, 253
 écarine : 108, 109, 129
 ecchymose : 44, 221, 223
Echis : 51, 52, 67, 70, 81, 90, 92, 108, 109, 114, 115, 129, 132, 140, 154, 155, 160, 180, 188, 207, 209, 212, 214, 223, 225, 229, 264 à 267, 270, 271

échistatine : 81, 132
 édrophonium : 128, 237
 EDTA : 109, 110, 113, 171, 241
Elapsoidea : 45
 élégaxobine : 110
 endothélium : 9, 74, 81, 83, 100, 102, 103, 117, 118, 120, 121, 131, 138, 229
Enhydrina : 49, 76
 envenimation cobraïque : voir syndrome cobraïque
 cobraïque
 enzyme protéolytique : voir protéase
 enzyme thrombinique : 51, 55, 56, 74, 107, 109, 110 à 113, 128, 131, 132, 142, 170, 222, 225, 239
 éocène : 26, 27, 30
 érabutoxine : 76
Eristocophis : 50, 81, 92, 132
 éristostatine : 81, 132
 facteur de croissance des nerfs (NGF) : 81, 126
 facteur du venin de cobra (CVF) : 83, 133
 facteur IX : 107, 115, 128
 facteur stabilisant la fibrine : voir facteur XIII
 facteur stuart : voir facteur X
 facteur V : 103, 106 à 109, 111, 112, 129
 facteur VII : 107, 128
 facteur VIII : 106, 108, 109, 111, 112, 129, 130, 133
 facteur von Willebrandt : 103, 130
 facteur X : 43, 74, 82, 103, 107, 108, 109, 115, 128, 239
 facteur XIII : 105, 107, 108, 109, 111
 fasciculine : 46, 76, 77, 80, 99, 217
 fibrine : 43, 102, 104 à 107, 109, 111, 112, 113, 122, 128, 131, 132, 152, 225, 229
 fibrinogénase : 114
 fibrinogène : 43, 74, 89, 103 à 109, 111, 112, 113, 116, 117, 128, 131, 132, 142, 223, 225, 238
 fibrinolyse : 102, 103, 105, 106, 112, 114, 129, 223, 225, 226, 239
 fibrogénase : 114, 141
 fibrinogénolysine : 114
 fibrolase : 114, 132
 flavoviridine : 81
 flavoxobine : 110
 gabonase : 110, 111
 gangrène : 56, 119, 120, 137, 142, 143, 198, 221, 232, 240
 garrot : 120, 122, 142, 198, 221, 232, 233, 234, 240
Gloydus : 56, 57, 77, 79, 110, 111, 114, 212, 266, 268, 269
 grambine : 110
 gyroxine : 110
Hemachatus : 47, 76, 229, 270
 hémolyse : 72, 115, 125, 227, 228, 238
 hémorragie : voir syndrome hémorragique
 hémorragine : 74, 100, 120, 121, 130, 138, 223
 héparine : 108, 109, 110, 112, 116, 117, 128, 129, 131, 170, 239
 hirudine : 109, 110, 112, 116, 129
 histamine : 118, 119, 137, 163
 hyaluronidase : 66, 73, 118, 133
Hydrodynastes : 42
Hydrophis : 49, 76
 hydrophitoxine : 76
 hypersensibilité : 125, 162, 163, 167
Hypnale : 56, 57, 212
 immunoglobuline : 92, 141, 147 à 150, 152, 154 à 158, 163, 164, 168, 228, 235, 240, 243
 insuffisance rénale : 48, 49, 52, 54, 57, 98, 198, 219, 227, 228, 241
 jararafibrase : 114
 jurassique : 19
 kistomine : 114
 kistrine : 81
Lachesis : 54, 55, 70, 82, 110, 114, 185, 272, 274
 l-amino-acide oxydase : 73, 126
Lapemis : 49
Laticauda : 49, 76

lébécétine : 132
 lébétase : 114
 leucotriène : 118
Macrovipera : 50, 53, 114, 132, 207, 264, 266, 270
Malpolon : 42, 44, 66, 180
 mamba : voir *Dendroaspis*
Maticora : 32, 45
 métallo-protéase : 74, 100, 109, 117, 132, 171
Micruroides : 32, 45
Micrurus : 25, 32, 33, 45, 47, 70, 121, 270, 272, 273
 miocène : 28, 30, 31, 32, 33, 45
 myoglobulinurie : 98, 121, 219
 myotoxine : 43, 76, 81, 99, 100, 120, 121, 152
Naja : 4, 14, 25, 32, 33, 38, 45 à 48, 63, 69, 70, 76, 81, 83, 90, 114, 121, 122, 123, 125, 126, 127, 130, 131, 133, 135, 139, 142, 145, 154, 167, 168, 169, 178, 185, 188, 198, 203, 207, 208, 212, 214, 216, 217, 221, 227, 229, 264 à 270
Natrix : 25, 180
 nécrose : 14, 44, 45, 47, 48, 52, 53, 54, 56, 73, 81, 98, 119, 120, 121, 122, 136, 137, 195, 206, 209, 219, 221, 222, 225, 227, 228, 232, 235, 240, 241, 242
 néostigmine : 128, 139, 169, 237, 238
 neurotoxine : 44, 46 à 49, 64, 75, 76, 78, 79, 80, 90, 91, 95 à 99, 121, 125, 126, 127, 130, 131, 139, 140, 152, 154, 167 à 170, 218, 219, 232, 238, 249
Notechis : 33, 47, 48, 70, 77, 79, 108, 109, 131, 214, 274
 notexine : 77, 79, 131
 nucléotidase : 72, 73, 126
 œdème : 14, 44, 50, 100, 118 à 122, 133, 136, 137, 210, 219 à 223, 225, 232, 233, 234, 236, 241, 242
 okinaxobine : 110
 oligocène : 27, 29, 31
Ophiophagus : 45, 48, 77, 268, 269
 opisthogyphes : 10, 25, 31, 41, 42, 62, 63, 65, 66
Ovophis : 25, 54, 110, 114
Oxybelis : 42, 44
Oxyuranus : 48, 77, 79, 80, 101, 108, 109, 129, 171, 214, 229, 274
 paléocène : 27, 30
Palaeonaja : 32
 pallabine : 110
 paralysie : 44 à 49, 96, 98, 99, 126, 136, 139, 216, 218, 232, 235, 236, 237
Paranaja : 45
Pelamis : 49, 77
 pelamitoxine : 77
 pentosane : 170
Philodryas : 42, 43, 81, 114, 121
 phlyctène : 10, 100, 118, 138, 198, 221
 phospholipase : 46, 47, 53, 64, 66, 67, 71, 72, 79, 80, 91, 97, 98, 101, 106, 107, 108, 115 à 118, 120, 121, 122, 125, 127, 137, 167, 222, 228, 232, 238, 249
 pierre noire : 143
 plaquette sanguine : voir thrombocyte
 plasmine : 105, 106, 107, 112, 113, 118, 119, 131, 138, 257
 plasminogène : 82, 105, 106, 107, 112, 113, 131, 132, 239
 pléistocène : 26, 33
 pliocène : 28, 30
 PMSF : 109, 110, 112, 113
 produits de dégradation de la fibrine (PDF) : 106, 113, 225
Protychophis : 25, 31
 prostaglandine : 101, 115, 118, 119, 137
 Protac® : 112, 129
 protéase : 52, 55, 56, 64, 66, 73, 74, 104, 107, 112, 113, 118, 129, 222, 225, 228
 protéinase : voir protéase
 protéine C : 74, 106, 111, 112, 117, 129, 131
 protéroglyphe : 10, 45, 62, 63, 66

prothrombine : 42, 43, 48, 52, 74, 102, 103, 104, 107, 108, 109, 129, 222, 225
Protobothrops : 54, 55, 77, 81, 82, 110, 113, 114, 116, 142, 172, 180, 182, 187, 212, 268
Psammophis : 42
Pseudechis : 33, 48, 77, 79, 274
 pseudexine : 77
Pseudocerastes : 50, 203, 266
Pseudohaje : 45
Pseudonaja : 25, 33, 49, 77, 80, 85, 109, 129, 214, 274
 purpura : 11, 138, 221, 223
Python : 14, 25, 30, 63, 178, 185
 Reptilase® : 110, 111, 128, 131
Rhabdophis : 42, 43, 70, 108, 180, 182
 rythme cardiaque : 45, 48, 101, 229
 salicylé : 116, 170, 240
 sarafotoxine : 45, 64, 68, 81, 101, 229, 250
 Scolécophidien : 11, 20, 26, 28, 29, 37, 40, 65
 sérine-protéase : 42, 74, 104, 106, 107, 109, 111, 112, 113, 115, 116, 239
Sistrurus : 25, 31, 53, 54, 70, 90, 145, 272
 solénoglyphe : 11, 32, 44, 62, 63
 stejnobine : 110
 streptokinase : 171
 Stypven® : 128
 syndrome cobraïque : 45, 47, 48, 127, 169, 208, 217, 218, 219, 235, 237, 238
 syndrome hémorragique : 14, 43, 48, 49, 51, 52, 54, 56, 100, 106, 107, 109, 119, 170, 209, 221 à 226, 228, 229, 232, 235, 238, 239, 241
 syndrome inflammatoire : 42, 44, 51, 52, 53, 56, 100, 170, 208, 209, 210, 219, 222
 syndrome muscarinique : 47, 217, 237
 syndrome vipérin : 117, 118, 219, 221, 239, 240, 241
Tachymenis : 42, 43
 taicatoxine : 48, 101, 229
 taipoxine : 48, 77, 80
 test de coagulation sur tube sec (TCTS) : 224, 234, 235, 237, 242
 Textarine® : 129
 textilotoxine : 77, 80
Thamnophis : 25, 178, 181
Thelornis : 42, 43, 66, 70, 108, 109
 thrombine : 74, 82, 102 à 109, 111, 112, 115, 116, 117, 128, 129, 131, 132, 239
 thrombocyte : 82, 103, 107, 108, 109, 111, 115, 116, 117, 127, 130, 170, 225, 253
 thrombocytine : 108, 110, 116
 thrombolectine : 82, 116
 thromboxane : 103, 115, 118
 tigramine : 81
 Tirofiban® : 132
 tourniquet : voir garrot
Toxicodryas : 4, 42, 44
 trias : 19
Trimeresurus : 54, 56, 81, 82, 108, 110, 112, 113, 114, 132, 142, 185, 212, 268, 269
 trimucrotoxine : 77
 triwaglérine : 82, 116
Tropidechis : 274
Tropidolaemus : 54, 82, 116
 TSV-PA : 82, 132
Typhlops : 25, 29
 urokinase : 113, 171
 vénobine : 42
 venzyme : 110, 111, 112
Vipera : 25, 31, 32, 50, 51, 53, 70, 77, 79, 90, 107, 130, 168, 178, 181 à 184, 188, 202, 203, 212, 237, 264 à 268, 270, 271
 vipoxine : 79, 97
 Viprinex® : 110, 132
 vitamine K : 112, 129, 239
 Vivostat® : 132
Waglerophis : 42
Walterinnesia : 14, 45, 203, 207, 265

Table des matières

SOMMAIRE	5
AVANT-PROPOS	7
LEXIQUE	9
INTRODUCTION	13
PARTIE 1 : ZOOLOGIE	17
Zoologie des serpents	19
PALÉONTOLOGIE	19
Développement des serpents	19
Origine des familles actuelles	28
<i>Serpents primitifs ou Scolécophidiens</i>	28
<i>Aniliidae et familles voisines</i>	29
<i>Boidae et familles voisines</i>	29
<i>Acrochordidae</i>	30
<i>Colubridae</i>	30
<i>Viperidae</i>	31
<i>Atractaspididae</i>	32
<i>Elapidae</i>	32
ANATOMIE	33
Ostéologie	34
Organes internes	35
Organes reproducteurs	36
Organes sensoriels	36
<i>Ouïe</i>	36
<i>Vision</i>	37
<i>Odorat</i>	38
<i>Récepteurs thermosensibles</i>	39
SYSTÉMATIQUE DES OPHIDIENS	39
<i>Scolécophidiens</i>	40
<i>Aléthinoophidiens</i>	41
<i>Colubridae</i>	41
<i>Atractaspididae</i>	44

<i>Elapidae</i>	45
<i>Viperidae</i>	49
<i>Causinae</i>	50
<i>Viperinae</i>	50
<i>Crotalinae</i>	53
PARTIE 2 : VENINS	59
Appareil venimeux	61
ÉVOLUTION GÉNÉRALE DE L'APPAREIL VENIMEUX	61
Évolution du maxillaire	62
Évolution de la glande et du venin	62
ANATOMIE DE L'APPAREIL VENIMEUX	65
COMPOSITION DU VENIN	68
Synthèse du venin	69
Composition chimique du venin	71
<i>Enzymes</i>	71
Phospholipases	71
Acétylcholinestérase	72
Phosphoestérases	72
L-amino-acide-oxydase	73
Hyaluronidase	73
Protéases	73
Enzymes lytiques diverses	75
<i>Toxines</i>	75
Neurotoxines postsynaptiques	75
Cytotoxines	79
Neurotoxines présynaptiques	79
Dendrotoxines	80
Fasciculines	80
Myotoxines	81
Sarafotoxines	81
Désintégrines	81
<i>Autres composés</i>	81
Facteur de croissance des nerfs	81
Protéines actives sur les thrombocytes	82
Inhibiteurs et activateurs enzymatiques	82
Facteur du venin de cobra	83
Dendropeptine	83
Variabilité des venins	83
<i>Variations spécifiques</i>	84
<i>Variations ontogéniques et environnementales</i>	84

Toxicologie des venins	87
MESURE DE LA TOXICITÉ	87
ACTION SUR LES CELLULES	90
ACTION SUR LE SYSTÈME NERVEUX	92
Transmission de l'influx nerveux	93
<i>Propagation de l'influx nerveux le long de l'axone</i>	93
<i>Traversée de l'espace inter-synaptique</i>	94
Intervention des venins de serpent sur la conduction nerveuse	95
<i>Toxines postsynaptiques (toxines-α)</i>	95
Toxines nicotiniques	95
Toxines muscariniques	97
Toxines adrénérgiques	97
<i>Toxines présynaptiques paralysantes (toxines-β)</i>	97
<i>Toxines présynaptiques facilitatrices</i>	98
<i>Fasciculines</i>	99
<i>Myotoxines</i>	99
ACTION SUR L'APPAREIL CARDIO-VASCULAIRE	100
Hydrolyse des endothéliums	100
Action sur la pression sanguine	101
ACTION SUR L'HÉMOSTASE	102
Physiologie de l'hémostase	103
<i>Agrégation plaquettaire</i>	103
<i>Coagulation sanguine</i>	103
Thrombinoformation	103
Fibrinoformation	104
Fibrinolyse	105
<i>Mécanismes régulateurs de l'hémostase</i>	106
Régulation locale	106
Régulation systémique	106
Modes d'action des venins de serpent sur l'hémostase	106
<i>Facteurs coagulants</i>	107
Activateurs du facteur V	107
Activateurs de la prothrombine	108
Enzymes thrombiniques	109
<i>Actions anticoagulantes directes</i>	112
Activation de la protéine C	112
Fibrinolyse	112
Inhibition de la coagulation	113
Hydrolyse des phospholipides	115
Actions sur les plaquettes sanguines	115

<i>Activation de l'agrégation plaquettaire</i>	115
<i>Inhibition de l'activation plaquettaire</i>	116
ACTION NÉCROSANTE	117
Pathogénie du syndrome vipérin	118
<i>Action enzymatique non spécifique</i>	118
<i>Réponse inflammatoire</i>	118
<i>Facteurs infectieux</i>	120
<i>Facteurs iatrogènes</i>	120
<i>Myotoxicité spécifique</i>	120
Pathogénie des nécroses dues aux venins d'Elapidae	121
TOXICOCINÉTIQUE	122
UTILISATION DES VENINS EN RECHERCHE ET EN THÉRAPEUTIQUE	124
Utilisation en recherche fondamentale	125
Utilisation pour le diagnostic	127
Utilisation en thérapeutique	130
Antidotes et immunothérapie	134
MÉDECINE TRADITIONNELLE	134
Physionomie	134
Folklore	134
Effet répulsif	135
Effet symptomatique	135
<i>Action antalgique</i>	137
<i>Action anti-inflammatoire</i>	137
<i>Action locale : anti-œdémateuse, antiseptique et anti-nécrotique</i>	137
<i>Action sur l'hémostase</i>	137
<i>Action adjuvante indirecte : diurétique, tonocardiaque</i>	138
Effet antidote	138
<i>Antidotes systémiques</i>	138
Compétition	139
Antagonisme	139
Stimulation immunologique	141
<i>Antidotes spécifiques</i>	141
Inhibition par déformation moléculaire	142
Inhibition par modification chimique	142
Modification de l'environnement chimique	142
Traitements mécaniques	142
<i>Garrot</i>	142
<i>Aspiration</i>	143
<i>Dénaturation chimique</i>	144
<i>Dénaturation physique</i>	144

PRINCIPES ET MÉCANISMES DE L'IMMUNOTHÉRAPIE	145
Fabrication du sérum antivenimeux	146
<i>Immunisation de l'animal</i>	146
<i>Purification du sérum antivenimeux et contrôles de qualité</i>	147
<i>Stabilité des sérums antivenimeux</i>	153
Mode d'action des immunoglobulines spécifiques	154
<i>Liaison antigène-anticorps</i>	154
<i>Paraspécificité des sérums antivenimeux</i>	154
<i>Pharmacocinétique des anticorps</i>	155
Utilisation des immunoglobulines spécifiques	
Indications de l'immunothérapie	158
<i>Quantité de venin inoculée</i>	158
<i>Indications du sérum antivenimeux</i>	159
Optimisation du protocole thérapeutique	
et administration du sérum antivenimeux	160
<i>Délai d'administration</i>	160
<i>Voie d'administration</i>	160
<i>Posologie</i>	161
Effets indésirables dus au sérum antivenimeux	162
<i>Effets précoces</i>	163
<i>Effets tardifs</i>	163
Avenir de l'immunothérapie	164
<i>Amélioration de l'immunisation de l'animal</i>	164
Qualité des antigènes	164
Procédés d'immunisation	165
<i>Amélioration de la qualité des anticorps</i>	165
Purification des anticorps par immunoaffinité	165
Isolement des immunoglobulines spécifiques	166
Fragmentation des anticorps	166
Fabrication d'anticorps monoclonaux	166
Changement d'espèce animale	167
<i>Amélioration des protocoles thérapeutiques</i>	168
Adaptation de la posologie	168
Potentialisation du sérum antivenimeux	168
TRAITEMENT MÉDICAL	169
Traitement des troubles neurologiques	169
Traitement des signes locaux	170
Traitement du syndrome hémorragique	170
Traitements adjuvants	171
VACCINATION	172

PARTIE 3 : ENVENIMATIONS	173
Épidémiologie des envenimations	175
ÉCOLOGIE DES SERPENTS	175
Démographie	177
Abondance et densité apparente	178
Domaine vital	180
Déplacements et émergences	183
Composition des peuplements	185
COMPORTEMENTS HUMAINS	188
Activités agricoles et pastorales	188
Autres activités	190
Manipulation de serpents	190
ÉPIDÉMIOLOGIE DES MORSURES	191
Méthodes d'étude	191
Circonstances des morsures	193
<i>Activités lors de la morsure</i>	194
<i>Morsures induites</i>	194
Caractéristiques des morsures	195
Gravité des morsures	197
Distribution géographique des envenimations	199
<i>Europe</i>	202
<i>Proche-Orient et Moyen-Orient</i>	203
<i>Amériques</i>	204
<i>Afrique</i>	206
<i>Asie</i>	212
<i>Australie et Océanie</i>	214
Prise en charge des morsures de serpent	214
Clinique et traitement des envenimations	216
SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE DES ENVENIMATIONS	216
Syndromes neuro-musculaires	216
<i>Syndrome muscarinique</i>	217
<i>Syndrome convulsif des fasciculines</i>	217
<i>Syndrome cobraïque ou curarisant</i>	218
Syndrome vipérin	219
Nécrose par cytolysse ou syndrome cytolytique	221
Syndrome hémorragique et troubles de l'hémostase	222
<i>Diagnostic clinique</i>	222
<i>Diagnostic biologique – Examens complémentaires</i>	223

Hémolyse	227
Complications viscérales	227
<i>Complications des envenimations par Elapidae</i>	227
<i>Complications des envenimations par Viperidae</i>	227
<i>Complications cardio-vasculaires</i>	229
Atteintes oculaires par les serpents cracheurs	229
Identification et dosage du venin	230
TRAITEMENT DES ENVENIMATIONS	231
Premiers secours	232
Accueil et traitement adjuvant	234
Immunothérapie	235
Traitement médical	237
<i>Traitement des syndromes cobraïque et muscarinique</i>	237
<i>Traitement des troubles de l'hémostase</i>	238
Thérapeutiques substitutives	238
Inhibition chimique du venin	239
Traitement du syndrome vipérin	239
Traitement des complications	241
Surveillance	242
ÉVALUATION DE LA DISPONIBILITÉ EN SÉRUMS ANTIVENIMEUX ET AMÉLIORATION DE LEUR DISTRIBUTION	242
Analyse des besoins, de l'offre et de la consommation	243
Amélioration de la disponibilité et de l'utilisation des antivenins	244
PRÉVENTION DES ENVENIMATIONS	245
Lutte contre les serpents	245
<i>Protection territoriale et contrôle par des moyens physiques</i>	245
<i>Contrôle écologique</i>	246
<i>Contrôle biologique</i>	246
<i>Contrôle chimique</i>	247
Protection contre les morsures	247
Organisation de la prise en charge médicale	248
BIBLIOGRAPHIE	249
ANNEXES	255
1/ Mesure pratique de la DL ₅₀ par la méthode de Spearman-Kärber	255
2/ Action symptomatique de certaines plantes	257
3/ Liste des sérums antivenimeux produits dans le monde	264
4/ Législation française relative à la détention d'animaux venimeux	275
INDEX	277



Les serpents sont responsables d'envenimations sévères considérées comme un véritable problème de santé publique dans beaucoup de pays tropicaux. Cependant leur venin, composé de centaines de substances spécifiques, est de plus en plus utilisé en recherche biomédicale et à des fins diagnostiques ou thérapeutiques.

Cet ouvrage présente une synthèse des principales découvertes dans le domaine des venins et envenimations. La paléontologie et la systématique des Ophidiens ainsi que la biochimie et la toxicologie des venins font l'objet d'explications simples et précises pour appréhender les bases théoriques de l'envenimation et de son traitement. La biologie et les comportements des Ophidiens sont abordés dans la perspective de mieux identifier les circonstances de la morsure pour en favoriser la prévention. Des recommandations et des algorithmes de traitements sont proposés.

L'ouvrage est complété par la liste des sérums antivenimeux produits dans le monde ainsi que par celle des plantes médicinales antivenimeuses avec leurs propriétés thérapeutiques.

Cette mise à jour s'adresse aux scientifiques, médecins, naturalistes professionnels ou amateurs, étudiants et praticiens confrontés à des cas d'envenimation.

Jean-Philippe Chippaux,
médecin, directeur de recherche à l'IRD, mène des travaux sur les serpents et leurs venins depuis une trentaine d'années.

Il est l'auteur de nombreuses publications sur la biochimie des venins, la systématique des Ophidiens et l'épidémiologie des envenimations en Afrique, en Europe et en Amérique du Sud.



28 €

ISBN 2-7099-1507-3
ISSN 1142-2580



IRD
Editions

213, rue La Fayette
75480 Paris cedex 10
editions@paris.ird.fr

Diffusion
32, avenue Henri Varagnat
93143 Bondy cedex
diffusion@bondy.ird.fr
www.ird.fr