

# Inflammation et nécrose dans les envenimations vipérines : le syndrome vipérin

J.-P. CHIPPAUX



Fonds Documentaire IRD

Cote : B \* 26120 Ex : unique

## Point essentiel

• La majorité des envenimations ophidiennes est consécutive à une morsure de Viperidae. Les envenimations vipérines se caractérisent par une symptomatologie locale largement prédominante. Celle-ci s'explique par la composition du venin, riche en enzymes protéolytiques responsables d'un syndrome inflammatoire caractéristique, puis d'une destruction des tissus plus ou moins extensive. Les gestes de premiers secours invasifs et la surinfection constituent des facteurs aggravants non négligeables. Le traitement doit être conservatoire. Entrepris en urgence, il favorisera l'approche médicale, tout particulièrement l'immunothérapie, et réservera la chirurgie à la cure des complications tardives, une fois qu'elles seront stabilisées.

Les Viperidae au sens large (Viperidae et Crotalidae) sont responsables de la très grande majorité des morsures de serpents dans le monde [1]. Dans certaines régions du globe, comme en Europe, ils constituent la seule famille venimeuse représentée. En Amérique, les Crotalidae sont largement majoritaires par rapport aux Elapidae (représentés par le seul genre *Micrurus* ou serpents corail qui sont plutôt timides). En Afrique et en Asie, les Viperidae sont sans doute plus nombreux que les Elapidae, pourtant bien représentés notamment par les *Naja* ou cobras, mais ils semblent surtout plus agressifs et plus proches des communautés humaines. Seule l'Australie constitue une exception : les Viperidae y sont totalement absents. Toutefois, le venin des Elapidae australiens est particulier et rappelle par certains aspects celui des Viperidae, occasionnant notamment des destructions musculaires importantes.

Le venin des Viperidae est composé d'une grande diversité d'enzymes destinées à tuer rapidement la proie et à commencer le processus de digestion avant même la déglutition. L'envenimation vipérine associe une forte action locale, inflammatoire et

nécrosante, que l'on regroupe sous le nom de syndrome vipérin et une symptomatologie hématologique complexe se traduisant par un syndrome hémorragique qui met en jeu le pronostic vital immédiat. Nous n'aborderons ici que le syndrome vipérin. Ce syndrome sévère est à l'origine de quelque 100 000 amputations annuellement dans le monde [1].

## Syndrome vipérin

### Pathogénie

L'action locorégionale observée lors de l'envenimation vipérine est la conséquence de quatre facteurs fortement synergiques et difficiles à dissocier (Fig. 1 et 2) [2].

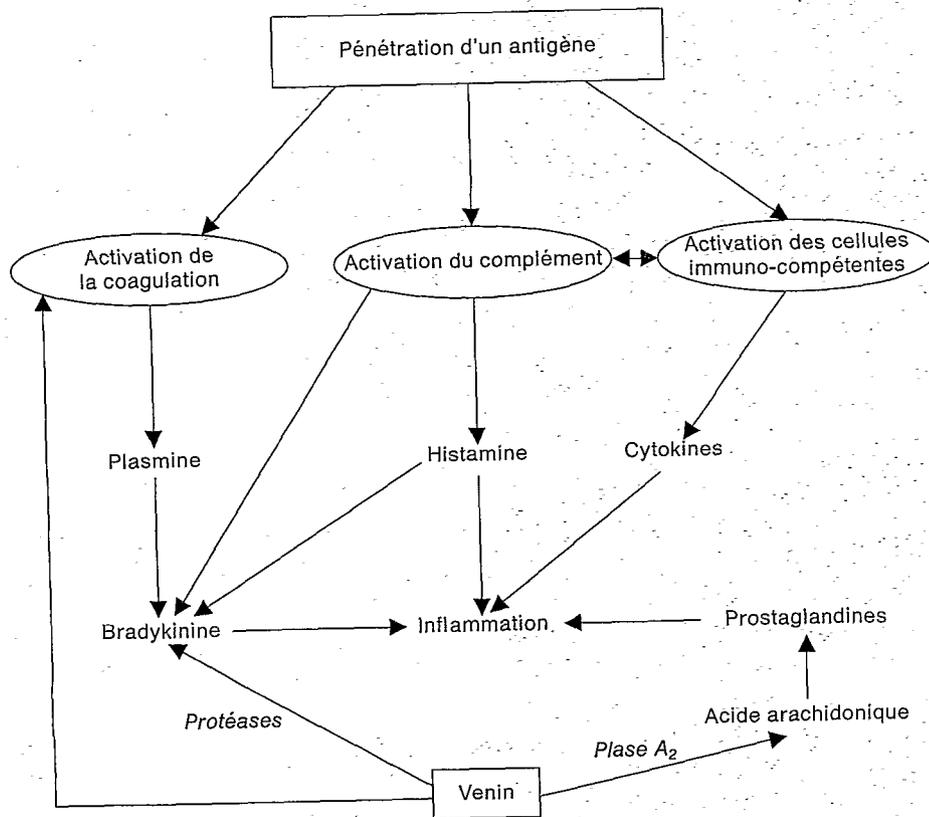


Fig. 1 - Réponse inflammatoire lors de l'envenimation.

Les enzymes qui composent le venin des Viperidae ont de fortes capacités hydrolytiques. Les phospholipases A<sub>2</sub> 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, osseuse ou endothéliale, mais aussi aux protéines fonctionnelles comme certains facteurs de la coagulation et du complément ou à divers médiateurs chimiques. Ainsi, les enzymes détruisent les tissus au contact desquels elles se trouvent. Ceci constitue l'étiologie première de la nécrose qui se développe à partir du siège de la morsure.

Par ailleurs, l'action spécifique de certaines enzymes sur les peptides fonctionnels et la réponse physiologique qu'elle entraîne de la part de l'organisme expliquent de nombreux symptômes. 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, au premier rang desquelles les leucotriènes qui augmentent la perméabilité capillaire, les prostaglandines qui entraînent une vasodilatation et potentialisent la bradykinine et les thromboxanes. L'activation de la coagulation va amplifier l'extravasation induite par la destruction des endothéliums, ce qui va se traduire par l'apparition ou l'augmentation des œdèmes et des phlyctènes. En outre, la présence de plasmine va mettre en jeu le système kinines qui peut également être activé directement par le venin. La bradykinine est fortement vasodilatatrice (ce qui accentue l'extravasation) et algogène. La stimulation du système du complément par le venin entraîne, d'une part, la formation d'histamine également provoquée par la plasmine et/ou certaines enzymes du venin et, d'autre part, la production directe de bradykinine. L'histamine provoque le relâchement des fibres lisses artériolaires et la contraction des veinules efférentes, ce qui conduit à une stase capillaire et à une extravasation. Enfin, l'activation du système immunitaire cellulaire déclenche la libération de cytokines qui ont des propriétés multiples sur l'inflammation et sur les défenses de l'organisme en général. Ainsi de nombreux facteurs concourent à augmenter l'œdème qui a fortement tendance à s'étendre.

Le troisième facteur qui intervient est la surinfection. La cavité buccale des serpents est fortement septique [3]. Il y a été retrouvé de nombreuses bactéries anaérobies notamment qui peuvent être introduites lors de la morsure. Les gestes thérapeutiques de premier secours, surtout certaines pratiques traditionnelles, scarifications et emplâtres, sont une source évidente de contamination.

Le dernier facteur est mécanique, provoqué par des manœuvres iatrogènes qui visent à ralentir la diffusion du venin ou à l'extraire et qui contribuent en fait à arrêter la circulation sanguine, entraînant une anoxie tissulaire. Le garrot reste le geste de premier secours le plus utilisé dans les pays tropicaux. Il peut rester 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.

### Symptomatologie clinique et évolution

Le syndrome vipérin associe douleur, œdème, troubles cutanés et nécrose (Fig. 2). Les troubles hématologiques sont souvent présents mais ils constituent une entité bien distincte tant au plan étiologique qu'évolutif.

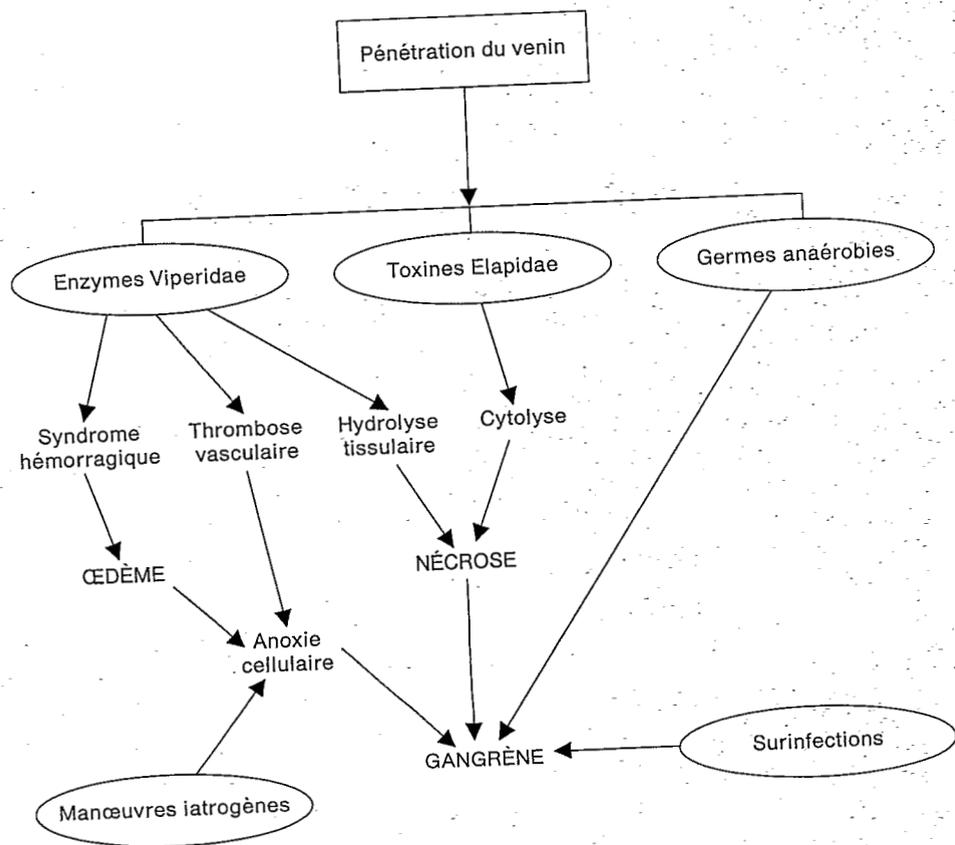


Fig. 2 - Étiopathogénie de la nécrose.

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 dans les minutes qui suivent la morsure. C'est le premier signe objectif d'envenimation et à ce titre il doit être considéré 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 5 heures. Une classification simple permet de surveiller l'évolution et de moduler le traitement (Tab. I). L'œdème présente une grande inertie : il décroît très lentement, ce qui en fait un médiocre indicateur d'amélioration clinique et de guérison. L'importance de l'œdème est proportionnel, pour une espèce donnée, à la quantité de venin injectée et donc à la sévérité de l'envenimation. Paradoxalement, la pression intracompartimen-

Tableau I  
Score clinique de gravité (d'après [12, 13]).

Niveau de gravité (score)	Œdème	Saignements
Stade 0	RAS	RAS
Stade 1	Remonte à la jambe ou à l'avant-bras sans atteindre le genou ou le coude	Persistance pendant plus de 1 heure d'un saignement au point de morsure
Stade 2	Atteint le genou ou le coude	Saignements au niveau de lésions cutanées autres 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, hématurie, mélèna)

tale reste modérée, même en cas d'augmentation spectaculaire de volume [4]. 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'instituer un traitement chirurgical (sur l'opportunité duquel nous reviendrons).

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 source de surinfections et d'hémorragies. Des signes hémorragiques (pétéchies, purpura, phlyctènes) apparaissent en une dizaine d'heures, voire plus, mais relèvent en principe du syndrome hémorragique.

La nécrose est progressive. Débutant par un point noir qui peut être visible 1 heure après la morsure, l'extension est à la fois superficielle et profonde. 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 est dépendante de la composition du venin et de la quantité inoculée. Certains venins, comme celui de *Bothrops brazili*, serpent forestier d'Amérique du Sud, 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 créatines-phosphokinases musculaires [5, 6].

La gangrène est une complication secondaire à l'anoxie tissulaire, généralement consécutive au maintien d'un garrot trop serré pendant trop longtemps. Elle ne présente pas de différence clinique notable par rapport à la classique gangrène gazeuse.

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 A<sub>2</sub>, qui abondent dans les venins d'Elapidae, ont des substrats différents et un tropisme davantage neuromusculaire [7]. L'absence d'enzyme protéolytique agissant 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 celui des Viperidae [8].

### 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 gangrène et amputation, afin de préserver le devenir fonctionnel.

Les premiers secours doivent donc impérativement proscrire 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.

Il semble de plus en plus que l'immunothérapie contrôle l'action nécrosante du venin, sous réserve d'une correspondance spécifique entre le venin et les fragments d'immunoglobulines antivenimeuses [9]. Même dans ce cas, la posologie nécessaire est souvent beaucoup plus importante que celle recommandée pour éliminer le risque léthal. La rapidité d'intervention surtout semble déterminante. Plus tôt est entreprise l'immunothérapie, meilleur sera le résultat. Toutefois, le protocole thérapeutique n'a pas été codifié et reste encore très largement empirique. On peut simplement penser que l'excès d'anticorps en circulation aura raison des enzymes présentes dans l'organisme [10].

Les thérapeutiques symptomatiques conservent néanmoins 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 locorégionale 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 et des complexes immuns formés au cours de l'immunothérapie. Il conviendra de s'assurer de l'équilibre hydroélectrolytique en fonction des apports (immunothérapie en perfusion) et des pertes éventuelles. Une telle surveillance est évidemment très difficile dans les centres de santé avancés des pays tropicaux.

La nécrose ne semble bénéficier d'aucun traitement. L'oxygénothérapie hyperbare, lorsqu'elle est possible, se révèle décevante mais peut éviter ou contenir une gangrène gazeuse. 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.

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 [3]. L'excision des zones nécrosées se solde par des interventions itératives mal supportées et démoralisantes en raison de leur évidente inefficacité [11]. 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 *B. brazili*) peuvent justifier une exploration et un éventuel drainage des lésions tissulaires profondes.

### Conclusion

Longtemps considérés comme secondaires par rapport au risque vital, les troubles locorégionaux dus aux envenimations vipérines ont pris une importance nouvelle en raison du pronostic fonctionnel sombre de beaucoup d'entre elles. L'étiopathogénie complexe rend illusoire le recours chirurgical d'emblée. L'immunothérapie, dont l'efficacité est parfois insuffisante, reste le traitement de fond auquel s'adjoint un traitement symptomatique délicat en raison des contre-indications. Avec une meilleure prise en charge dès la morsure, en limitant notamment les gestes de premiers secours au strict nécessaire, il sera possible de réduire l'incidence des séquelles invalidantes encore beaucoup trop nombreuses.

### RÉFÉRENCES

- [1] Chippaux JP. Snake bites: appraisal of the global situation. *Bull WHO* 1998; 76: 515-24.
- [2] Chippaux JP. Complications locales des morsures de serpents. *Med Trop* 1982; 42: 177-83.
- [3] Jorge MT, Nishioka SA, de Oliveira RB, Ribeiro LA, Silveira PVP. *Aeromonas hydrophila* soft-tissue infection as a complication of snake bite: report of three cases. *Ann Trop Med Parasitol* 1998; 92: 213-7.
- [4] Garfin SR, Castilonia RR, Mubarak SJ, Hargens AR, Russell FE, Akeson WH. Rattlesnake bites and surgical decompression: result using a laboratory model. *Toxicon* 1984; 22: 177-82.
- [5] Mebs D, Ehrenfeld M, Samejima Y. Local necrotizing effect of snake venoms on skin and muscle: relationship to serum creatine kinase. *Toxicon* 1983; 21: 393-404.
- [6] Nakada K, Nakada F, Ito E, Inoue F. Quantification of myonecrosis and comparison of necrotic activity of snake venoms by determination of creatine phosphokinase activity in mice sera. *Toxicon* 1984; 22: 921-30.
- [7] Bon C. Les neurotoxines phospholipases A<sub>2</sub> de venins de serpents. *Ann IP/actualités* 1992; 3: 45-54.
- [8] Iddon D, Theakston RDG, Ownby CL. A study of the pathogenesis of local skin necrosis induced by *Naja nigricollis* (spitting cobra) venom using simple histological staining techniques. *Toxicon* 1987; 25: 665-72.
- [9] Garfin SR, Castilonia RR, Mubarak SJ, Hargens AR, Akeson WH, Russell FE. The effect of antivenin on intramuscular pressure elevations induced by rattlesnake venom. *Toxicon* 1985; 23: 677-80.

- [10] Chippaux JP, Goyffon M. Venoms, antivenoms and immunotherapy. *Toxicon* 1998; 36: 823-46.
- [11] Chapman DS. The symptomatology, pathology and treatment of the bites of venomous snakes of Central and Southern Africa. In: *Animals and their venoms*, Bücherl W, Buckley E, Delofeu V, Venomous, eds. New York: Academic Press, 1968; 1: 463-527.
- [12] Audebert F, Sorkine M, Bon C. Envenoming by viper bites in France: clinical gradation and biological quantification by ELISA. *Toxicon* 1992; 30: 599-609.
- [13] Thomas L, Tyburn B, Lang J, Ketterlé J, Biao T, Moravie V *et al.* Tolérance et efficacité d'un fragment F(ab')<sub>2</sub> antivenimeux (équin) spécifique administré par voie intraveineuse dans le traitement des morsures de serpent (*Bothrops lanceolatus*) en Martinique. *Rean Urg* 1998; 7: 381-7.

Georges Milon & Max Goytton

# Les Envenimations Graves



**CARM**

nette

**G. MION, M. GOYFFON**

*Coordonnateurs*

# **LES ENVENIMATIONS GRAVES**

***Avec la collaboration de***

*F. Abroug, L. Besbes-Ouanes E. Cantais, J.-P. Carpentier,  
J.-P. Chippaux, V. Choumet, H. Darbon, L. de Haro,  
M. Goyffon, B. Lenoir, A. Ménez, G. Mion, S. Nouria,  
F. Olive, B. Palmier, D. Petit, E. Peytel, L. Pollet,  
C. Ponchel, J.-F. Quinot, B. Rouvin, M. Rüttimann,  
R. Saby, J.-M. Saïssy, M. Sorkine, J.-C. Tortosa*

***Préface : J.-M. Saïssy***

**Arnette**

*Rueil - Palmarion*

*2000*