Préface

Dans toutes les sociétés, le serpent, venimeux ou non, n'est pas un être anodin : sa rencontre avec l'homme est toujours chargée de sens, génératrice d'angoisse, parfois d'espoirs, concrétisant l'intrusion dans le monde des humains d'univers occultes, la plupart du temps non visibles au commun des mortels.

En 1868, lorsque le cardinal C. M. A. Lavigerie fonda la Société des missionnaires d'Afrique, destinée à l'évangélisation des populations, il munit les Pères blancs d'une panacée, la Pierre noire. Os de bovidé dense haversien carbonisé, son application sur une effraction cutanée se devait d'extraire du corps le mal provoqué par les agressions d'un environnement hostile. Le mode d'emploi initial faisait référence aux *maux blancs, rouges, aux flèches empoisonnées*, aux *piqûres* de serpent et d'insectes divers... Ce *carbo ossium* a la propriété d'adhérer lorsqu'il est mis en contact avec une muqueuse ou une plaie : il réalise alors une succion superficielle des humeurs et venins néfastes, du même type que celle des pompes à venin encore actuellement commercialisées [1,2,3]. Ces miasmes incorporés dans la Pierre noire sont ensuite détruits matériellement et symboliquement en la plongeant dans de l'eau où elle va produire des microbulles d'air : puis un bain de lait va terminer cette purification.

Malgré son inefficacité, d'un point de vue biologique, on ne peut comprendre son succès, encore actuel dans les réseaux influencés par le catholicisme, qu'en terme de survivance désuète de théories médicales du XIX^{ème} siècle, valorisant les usages du carbo ossium en interne et en externe. En revanche, à partir du moment où on la considère comme un processus d'extraction symbolique, non pas du venin en tant que toxique biologiquement actif, mais d'une substance maléfique pénétrée par effraction dans le corps, on comprend mieux son succès. De même, dans de nombreuses cultures, on considère qu'une morsure de serpent, venimeux ou non, ne peut véritablement guérir qu'à partir du moment où une succion de la plaie a été réalisée par un thérapeute spécialisé. L'objectif de cette succion n'est pas seulement d'extraire le reliquat de venin, mais aussi les dents que le serpent a laissées dans la plaie. Dans les cas fréquents où le serpent n'a pas été vu, par exemple lors d'un accident nocturne, au moment d'une sortie pour des besoins naturels, un doute subsiste quant à l'identité de l'agent agresseur : serpent, scolopendre, scorpion, voire épine... C'est l'exhibition des dents qui est le signe pathognomonique de la morsure.

Dans de très nombreuses langues africaines, le même terme désigne les substances injectées par le serpent, celles liées à la morsure d'un chien fou, c'est-à-dire des chiens enragés et/ou ensauvagés agressifs, et aussi celles présentes à la surface d'un fer rouillé, nommées tétanos par la biomédecine.

L'efficacité des rituels « traditionnels », ici une succion, là l'administration d'un émétique ou d'une purge, ailleurs des scarifications ou encore des amulettes (y compris la Pierre noire), ne doit pas être envisagée seulement en termes psychosomatiques à l'échelle du corps individuel. La cure dépasse la guérison ou la disparition du membre du corps social atteint : elle obéit à l'irrépressible désir de soulager simultanément la souffrance et l'angoisse du corps individuel, mais aussi celles du corps social qui doit survivre au delà de la perte d'un de ses membres.

L'explication épidémiologique, statistique, ne satisfait pas ! Pourquoi ai-je (a-t-il) été agressé ? Par qui ? Pourquoi cette effraction cutanée a-t-elle eu de telles conséquences ?

Ce que le guérisseur apporte, au delà des soins de la morsure du serpent, grave ou bénigne, c'est un sens donné à l'évènement, une explication de la causalité de l'accident : en termes de théories persécutives mettant en cause les agissements de malfaisants, de sorciers, d'esprits de l'environnement, d'ancêtres en colère qu'il s'agit de neutraliser. Le tradipraticien n'agit pas seulement sur le symptôme, la douleur et l'angoisse, mais sur la cause, en complétant son action par des remèdes, des amulettes à visée préventive.

Ces propos anthropologiques ont pour but de nous amener à réfléchir sur la constante, systématiquement retrouvée dans les envenimations ophidiennes, à savoir l'échappement aux structures médicales des « accidentés », le recours massif aux guérisseurs. Conséquence, la morbi-mortalité est élevée, frappant, « comme d'habitude », les populations les plus démunies : les statistiques nationales sont systématiquement biaisées, mêlant morsures « sèches » et envenimées, ne relevant qu'une partie des cas.

L'efficacité des programmes prônant les sérothérapies modernes est compromise dans les dispositifs sanitaires des pays des sud, déjà peu capables de faire face aux pathologies courantes, cosmopolites et tropicales. On ne peut penser améliorer l'observance médicale par rapport à une pathologie particulière sans améliorer le système de prise en charge globale de la santé publique et individuelle : cela passe par la formation professionnelle permanente des personnels auxquels des moyens suffisants devraient être accordés.

Néanmoins, même si les sérums antivenimeux étaient accessibles là où on en a besoin, ce qui risque d'être encore longtemps un vœu pieux, cela n'empêcherait pas le recours, avant, pendant et/ou après, aux guérisseurs.

Compte tenu du caractère particulier des envenimations ophidiennes, des formations spécialisées des professionnels de santé doivent être développées : non seulement aux thérapeutiques modernes, mais aussi à la compréhension de ce qui anime les comportements de la population, leurs représentations de l'événement que constitue la rencontre homme serpent.

Alain Epelboin
Médecin anthropologue
CNRS, MNHN, Paris
epelboin@mnhn.fr

RÉFÉRENCES

1. Epelboin A. La Pierre noire, pierre à serpents. Thèse de médecine Paris VI ; 1977.
2. Epelboin A. La malédiction de la Pierre noire. in : Retel-Laurentin A éd. Etiologie et perception de la maladie dans les sociétés modernes et traditionnelles (474p). Paris : L'Harmattan, Société d'ethnomédecine 1987 ; p 265-276.
3. Chippaux JP, Diedhiou I, Stock R. Étude de l'action de la pierre noire sur l'envenimation expérimentale, Cahiers Santé 2007 ; 17 : 127-131.

Sommaire

Introduction 1

Chapitre 1 - Aspects moléculaires des interactions entre les toxines de venins de scorpions et les canaux ioniques . . . . . p. 3

Chapitre 2 - Inhibiteurs naturels de phospholipases A2 (PLI) du sang de serpent. Homologie structurale avec des protéines de la réponse immunitaire innée . . . . . p. 22

Chapitre 3 - Pharmacocinétique des venins de serpent et des immunsérums. . . . . p. 34

Chapitre 4 - Applications scientifiques, diagnostiques et thérapeutiques des composants des venins . . . . . p. 42

Chapitre 5 - Qu'est-ce qu'un reptile venimeux ? Systématique des ophidiens . . . . . p. 54

Chapitre 6 - Les envenimations ophidiennes dans le monde . . . . . p. 60

Chapitre 7 - Envenimation par vipéridés - Syndrome vipérin. . . . . p. 70

Chapitre 8 - Envenimation par les élapidés -Syndrome cobraïque . . . . . p. 90

Chapitre 9 - Les venins des *Atractaspis* p.102

Chapitre 10 - Envenimations par les colubridés . . . . . p. 116

Chapitre 11 - Envenimations par les vipères européennes p.124

Chapitre 12 - Les morsures de serpent en Martinique . . . . . p. 132

Chapitre 13 - Traitement des envenimations ophidiennes . . . . . p. 140

Chapitre 14 - Problèmes posés par les morsures de serpents exotiques en France métropolitaine . . . . . p. 164

Chapitre 15 - La BSA (Banque des sérums antivenimeux) . . . . . p. 174

Chapitre 16 - Scorpionisme : épidémiologie et immunothérapie . . . . . p. 178

Chapitre 17 - Les envenimations scorpioniques graves. . . . . p. 192

Chapitre 18 - L'aranéisme p.204

Chapitre 19 - Accidents graves secondaires aux piqûres d'hyménoptères . . . . . p. 214

Chapitre 20 - Les poissons venimeux . . . . . p. 228

Chapitre 21 - Les mollusques venimeux . . . . . p. 238

Chapitre 22 - Les cnidaires . . . . . p. 244

Fiches Techniques . . . . . p. 250

Contributions des auteurs

(Coordonnateurs) Georges Mion, Sébastien Larréché et Max Goyffon

Introduction Georges Mion

BASES FONDAMENTALES

Chap 1 - Aspects moléculaires, interaction entre les toxines et les canaux ioniques
Christian Legros, Max Goyffon

Chap 2 - Les inhibiteurs naturels des venins de serpents
Grazyna Faure, Max Goyffon

Chap 3 - L'immunothérapie antivenimeuse, pharmacocinétique des venins de serpent et des anticorps antivenimeux
Valérie Choumet, Max Goyffon

Chap 4 - Applications diagnostiques et thérapeutiques des venins
Georges Mion, Sébastien Larréché, Stéphane de Rudnicki, Jean Philippe Chippaux

MORSURES DE SERPENTS

Chap 5 - Qu'est-ce qu'un reptile venimeux ? Systématique des ophidiens
Nicolas Vidal

Chap 6 - Les envenimations ophidiennes dans le monde
Valérie Choumet, Jean Philippe Chippaux, Max Goyffon

Chap 7 - Envenimation par les vipéridés - Syndrome vipérin
Sébastien Larréché, Georges Mion, Mohamed Chani, Marc Puidupin, Fabrice Petitjeans

Chap 8 - Envenimation par les élapidés - Syndrome cobraïque
Sébastien Larréché, Georges Mion, Marc Puidupin, Patrick Clapson, Jean-Philippe Chippaux

Chap 9 - Les venins des Atractaspis
Frédéric Ducancel, Max Goyffon

Chap 10 - Envenimation par les colubridés
Sébastien Larréché, Georges Mion, Sébastien Donnard, Ronan Doare

Chap 11 - Actualités sur les envenimations par les vipères européennes
Marc Sorkine

Chap 12 - Les morsures de serpents en Martinique
Laurent Thomas

Chap 13 - Traitement des envenimations ophidiennes
Georges Mion, Sébastien Larréché, Marc Puidupin

Chap 14 - Problèmes posés par les morsures de serpents exotiques en France métropolitaine
Patrick Clapson, Georges Mion, Nadia SakSak, Bruno Debien, Stéphane de Rudnicki

Chap 15 - La BSA (Banque des sérums antivenimeux)
Patrick Harry, David Boels , Pierre Quistinic, Marie Anne Clerc, Olivier Lourdais

ARTHROPODES

Chap 16 - Scorpionisme : épidémiologie et immunothérapie
Valérie Choumet, Jean-Philippe Chippaux, Max Goyffon

Chap 17 - Les envenimations scorpioniques graves
Souheil Elatrous, Lamia Besbes-Ouanes, Mohamed Kefih Hassen, Samia Ayed, Fekri Abroug

Chap 18 - L'aranéisme
Christine Rollard, Max Goyffon, Catherine Guette

Chap 19 - Accidents graves secondaires aux piqûres d'hyménoptères
Sébastien Larréché, Georges Mion, Max Goyffon

ENVENIMATIONS GRAVES PAR LES ANIMAUX MARINS
Chap 20 - Les poissons venimeux
François Rual

Chap 21 - Envenimation par les mollusques
François Rual

Chap 22 - Cnidaires
François Rual

Les auteurs

Fekri Abrough, médecin anesthésiste réanimateur, service de réanimation polyvalente, EPS Fattouma Bourguiba Monastir, Tunisie.

Samia Ayed, médecin anesthésiste réanimateur, service de réanimation médicale, CHU Taher Sfar Mahdia, Tunisie.

Lamia Besbes-Ouanes, médecin anesthésiste réanimateur, service de réanimation polyvalente, EPS Fattouma Bourguiba Monastir, Tunisie.

David Boels, pharmacien, centre anti-poison et toxicovigilance, CHU Angers, Angers.

Mohamed Chani, médecin anesthésiste réanimateur, professeur agrégé du Val-de-Grâce, Clinique Royale, Rabat, Maroc.

Jean Philippe Chippaux, médecin épidémiologiste, directeur de Recherches, Institut de Recherche pour le Développement, La Paz. Bolivie.

Valérie Choumet, pharmacienne, docteur en sciences, chargée de recherches, laboratoire des Bunyaviridae, Institut Pasteur, Paris.

Patrick Clapson, médecin anesthésiste réanimateur, praticien certifié du Service de santé des armées, service d'anesthésie - réanimation, HIA Percy, Clamart.

Marie-Anne Clerc, pharmacienne, service de pharmacie hospitalière, CHU Angers, Angers.

Stéphane de Rudnicki, médecin anesthésiste réanimateur, praticien certifié du Service de santé des armées, service d'anesthésie - réanimation, HIA du Val-de-Grâce, Paris.

Bruno Debien, médecin anesthésiste réanimateur, professeur agrégé du Val-de-Grâce, service d'anesthésie - réanimation, HIA Percy, Clamart.

Ronan Doaré, médecin généraliste, praticien du Service de santé des armées, service médical du 11ème Régiment d'Artillerie de Marine, Saint Aubin du Cormier.

Sébastien Donnard, médecin généraliste, praticien du Service de santé des armées, service médical du 11ème Régiment d'Artillerie de Marine, Saint Aubin du Cormier.

Frédéric Ducancel, docteur en sciences, ingénieur, CEA, Gif-sur-Yvette.

Souheil Elatrous, médecin anesthésiste réanimateur, service de réanimation médicale, CHU Taher Sfar Mahdia, Tunisie.

Alain Epelboin, Médecin anthropologue, CNRS, MNHN, Paris

Grazyna Faure, docteur en sciences, unité d'immunologie structurale, Institut Pasteur, Paris.

Max Goyffon, docteur en médecine, docteur ès sciences, professeur associé, département RDDM - USM 505, Muséum national d'Histoire naturelle, Paris.

Catherine Guette, MCU, centre régional de lutte contre le cancer «Paul Papin», laboratoire d'oncopharmacologie INSERM U 564, Angers.

Luc de Haro, docteur en médecine, docteur en sciences, Centre antipoison Toxicovigilance, CHU Marseille.

Patrick Harry, médecin toxicologue, centre anti-poison et toxicovigilance, CHU Angers, Angers.

Mohamed Kefih Hassen, médecin anesthésiste réanimateur, service de réanimation médicale, CHU Taher Sfar Mahdia, Tunisie.

Sébastien Larréché, médecin généraliste, praticien du Service de santé des armées, service médical du 11ème Régiment d'Artillerie de Marine, Saint Aubin du Cormier.

Christian Legros, docteur en sciences, HDR, MCU, laboratoire « récepteurs et canaux ioniques membranaires » UPRES EA 2647, UFR Sciences, université d'Angers.

Olivier Lourdais, Chargé de Recherches, CNRS, CEBC CNRS, Chizé.

Georges Mion, médecin anesthésiste réanimateur, professeur agrégé du Val-de-Grâce, directeur du centre d'instruction des infirmiers anesthésistes diplômés d'Etat et du centre d'instruction aux techniques de réanimation de l'avant, Ecole du Val-de-Grâce, Paris.

Fabrice Petitjeans, médecin anesthésiste réanimateur, praticien certifié du Service de santé des armées, service d'anesthésie - réanimation, HIA Desgenettes, Lyon.

Marc Puidupin, médecin anesthésiste réanimateur, praticien certifié du Service de santé des armées, chef du département d'anesthésie - réanimation, HIA Desgenettes, Lyon.

Pierre Quistinic, terrarium de Kerdanet, Plouagat.

Christine Rollard, docteur en sciences, département S.E. - USM 0602 section arthropodes, Muséum national d'Histoire naturelle, Paris.

François Rual, médecin généraliste, praticien du Service de santé des armées, service médical du 126ème Régiment d'Infanterie, Brive-La-Gaillarde.

Nadia Saksak, infirmière, groupe hospitalier Lariboisière - Fernand Widal, Paris.

Marc Sorkine, médecin anesthésiste réanimateur, service de réanimation médicale polyvalente, Hôpital privé du Val d'Yerres, Yerres.

Laurent Thomas, médecin urgentiste, chef du service des urgences, Fort-de-France.

Nicolas Vidal, docteur en sciences, MCM, département S.E. - USM 0602, section reptiles et amphibiens, Muséum national d'Histoire naturelle, Paris.

Introduction

C'est le 10 février 1894 que Césaire Phisalix, ancien médecin militaire mis à la retraite pour raisons de santé, puis Albert Calmette, ancien élève de l'école de Santé Navale et médecin de la Marine travaillant à l'Institut Pasteur, présentent, successivement mais au cours de la même séance de la Société de Biologie à Paris, les communications princeps sur la mise au point d'un sérum protégeant l'animal contre une envenimation par morsure de serpent (Vipera aspis pour Phisalix, Naja tripudians pour Calmette).

En 2010, l'immunothérapie passive, fondée sur l'administration intraveineuse de fragments d'immunoglobulines purifiées, reste le seul traitement spécifique de l'envenimation ophidienne.

Si les conséquences fatales d'une morsure de serpent étaient une des craintes quasi-superstitieuses des médecins des armées appelés à servir Outre-mer, aujourd'hui encore, les envenimations, notamment ophidiennes, tuent plusieurs centaines de milliers de personnes chaque année dans le monde. Il s'agit donc d'un véritable problème de santé publique, largement sous-estimé et négligé car il concerne pour l'essentiel des pays en voie de développement. On sait actuellement que moins de 1% des personnes envenimées ont l'opportunité de bénéficier du traitement étiologique qui pourrait les sauver, qui existe, mais qui demeure hors de leur portée, le plus souvent pour des raisons économiques.

En ce qui concerne nos pays industrialisés, alors que le risque d'envenimation y est en revanche assez faible, bien que se développe l'engouement pour les « nouveaux animaux de compagnie », force est d'admettre que ces pathologies y restent peu, voire pas enseignées au cours des études médicales.

C'est la raison pour laquelle il nous avait paru opportun de publier, en 2000, un ouvrage rassemblant l'ensemble des aspect fondamentaux, cliniques et thérapeutiques des envenimations, afin de mettre à portée de main des cliniciens, tant en France métropolitaine qu'à l'étranger, une synthèse des données scientifiques disponibles.

Au cours de la décennie écoulée, et au décours du constat affligeant que non seulement la commercialisation des antivenins n'a pas progressé, mais vraisemblablement parfois involué, les connaissances fondamentales ont notablement progressé, en particulier sous l'impulsion d'auteurs australiens et sud-américains.

De même, la compréhension de mécanismes physiopathologiques complexes a abouti, ces dernières années, à la commercialisation de test diagnostiques et de médicaments dérivés des venins dans des domaines extrêmement variés (hémostase, analgésie, oncologie…)

L'enjeu actuel n'est plus tant de démontrer l'efficacité de l'immunothérapie, qui est un fait acquis dans les morsures de serpents, mais de mettre l'accent sur les stratégies globales qui permettent la mise en place de circuits de production et de distribution, également de programmes de formation des professionnels de santé.

En ce qui concerne les envenimations provoquées par les arthropodes ou la faune sous-marine, l'immunothérapie est en revanche souvent inefficace, voire inexistante, raison pour laquelle il était nécessaire de faire le point sur la prise en charge symptomatique indispensable, le plus souvent soins d'urgence et de réanimation.

Un nouveau livre s'imposait en définitive, d'autant plus que dans notre territoire métropolitain également, des projets envisagés depuis des années sont en train de se concrétiser, comme par exemple la création de la banque des sérums antivenimeux.

Enfin, les excellents - et souvent audacieux - photographes de la société Inf'Faune nous ont donné l'opportunité de transformer un texte parfois austère en le faisant bénéficier de magnifiques images de la faune décrite au fur et à mesure des thèmes abordés.

Aussi cet ouvrage vous propose-t-il un cheminement parmi les mécanismes variés, parfois surprenants, des perturbations complexes de l'homéostasie, neurologique, respiratoire, cardiovasculaire ou hémostatique, induites par les venins, et d'apporter des réponses aux praticiens confrontés à une envenimation par un serpent, un arthropode ou un animal marin.

Les 22 chapitres du livre ont été élaborés dans cet esprit par des chercheurs et des cliniciens, pour vous mener de la compréhension des troubles observés vers des propositions thérapeutiques, fondées parfois sur des preuves - comme le voudrait la médecine factuelle - souvent sur une longue expérience de ce qu'il faut et, plus certainement encore, de ce qu'il ne faut pas faire.

Georges Mion,
Sébastien Larréché,
Max Goyffon,

Paris, 24 Mars 2010

Chapitre 1

ASPECTS MOLÉCULAIRES DES INTERACTIONS ENTRE LES TOXINES DE VENINS DE SCORPIONS ET LES CANAUX IONIQUES

Christian LEGROS, Max GOYFFON

1. INTRODUCTION

Les venins de scorpion sont des mélanges complexes de molécules bioactives dont les principales cibles sont les canaux ioniques. Dans ce chapitre, seront décrites les principales toxines des venins de scorpions de la famille des Buthidés, leurs cibles moléculaires et leurs mécanismes d'action. La composition de ces venins est en effet relativement simple, puisqu'ils sont presque totalement dépourvus d'enzymes à l'exception d'une hyaluronidase, et que leurs toxines sont très majoritairement actives sur les canaux ioniques membranaires des cellules excitables. En ce domaine, les venins de scorpions Buthidés constituent un modèle exemplaire.

Les scorpions figurent au nombre des arthropodes terrestres les plus anciens (sous-embranchement des *Chélicérates* de la classe des *Arachnides* et de l'ordre des *Scorpionidés*). Ils ont survécu 450 millions d'années dans les conditions les plus extrêmes de l'environnement. Actuellement, ils forment un ordre numériquement modeste comptant à peine 1500 espèces. Les espèces de scorpions dangereuses pour l'homme appartiennent dans leur quasi-totalité à la seule famille des *Buthidae*, tropicale et subtropicale. Les scorpions sortent la nuit pour chasser des proies qu'ils immobilisent grâce à leur appareil venimeux équipé d'un dard permettant l'inoculation d'un venin riche en substances biologiquement actives. La toxicité de leur venin place ce groupe d'arthropodes parmi les animaux venimeux les plus redoutés et dangereux pour la santé humaine.

1.1 Espèces dangereuses, répartition géographique des scorpions dans le monde

Les premiers fossiles de scorpions apparaissent au début du silurien (ère primaire). Les Gigantostracés, ancêtres présumés, étaient aquatiques ou amphibies et mesuraient de 10 cm à plus de 10 m [33]. Il y a 400 millions d'années, les scorpions avaient la taille des scorpions connus de nos jours (5-25 cm), mais ils étaient vraisemblablement marins. Ils effectuent un passage progressif vers le milieu terrestre à partir du carbonifère (Figure 1). Abondants dans les régions intertropicales, ils se distribuent du sud du Canada à la pointe sud de l'Amérique et de l'Afrique. Ils occupent tous les déserts chauds du globe, mais aussi les sommets et les grottes. Leur adaptabilité et leur résistance à tous les milieux et à des conditions difficiles sont légendaires. La « queue » du scorpion, ou post-abdomen, porte à son extrémité un appareil venimeux, le telson, constitué d'une vésicule à venin prolongée par un dard qui permet l'inoculation du venin.

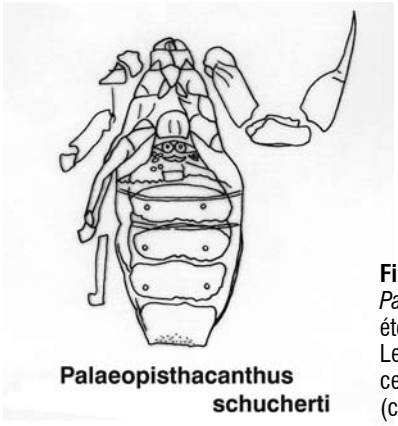


Figure 1. Fossile de scorpion.
Palaeopisthacanthus schucherti, Petrunkevitch (1913) [52]. Ce fossile a été découvert en Amérique du Nord et daté du carbonifère supérieur [35]. Les peignes et surtout les stigmates abdominaux sont parfaitement visibles ce qui permet de le considérer comme un scorpion à respiration trachéale (comme les scorpions actuels).

D'un point de vue taxonomique, on a longtemps distingué deux sous-ordres de scorpions, les *Buthoïdes* (une seule famille, les *Buthidae*) et les *Chactoïdes* (les autres familles, de 5 à 9 et davantage selon les auteurs). Les *Buthidae* se caractérisent par des pinces plutôt fines, une queue relativement épaisse, un telson développé muni d'un dard puissant et leur prédominance fréquente en milieu aride. Les scorpions *Chactoïdes* présentent souvent des pinces puissantes, une queue relativement mince, un telson peu développé avec un dard parfois ténu et incapable de percer la peau humaine. Certains *Chactoïdes* peuvent atteindre des tailles impressionnantes, tel le célèbre *Pandinus imperator* du Togo avec ses 25 cm. Aujourd'hui, les auteurs s'accordent sur une classification en 9 familles, qui a évolué très récemment en 18 familles distinctes [55]

Sur 25 à 50 espèces potentiellement dangereuses, une douzaine d'espèces seulement affecte la santé de l'homme au niveau mondial. Les scorpions dangereux pour l'homme appartiennent pratiquement tous à la famille des *Buthidae* (*cf* chapitre 16). Ces animaux étant très craintifs et nocturnes, les piqûres sont accidentelles. Lors d'une piqûre, une très petite quantité de venin est inoculée. Cependant, elle est responsable de l'apparition de symptômes divers tels que sudation, salivation, hypertension et une accélération du rythme cardiaque. Une aggravation de l'état général se traduira par des vomissements et diarrhées, une torpeur, une baisse de la pression sanguine et du rythme cardiaque. Un oedème pulmonaire, puis un arrêt cardiaque et pulmonaire peuvent survenir et aboutir à une issue fatale (*cf* chapitre 16). La puissance des composés du venin responsables de cette toxicité a ainsi suscité bien des recherches.

1.2 Composition du venin des scorpions et principales cibles biologiques de leurs toxines

D'une manière générale, les venins de scorpion ont une composition variée d'une espèce à l'autre, et complexe sur le plan biochimique. Ces venins constituent des sécrétions eccrines aqueuses, contenant des sels minéraux (Na^+, K^+…), et dont la viscosité est due à la présence de mucopolysaccharides et de protéines. Les auteurs s'accordent sur le fait que les venins de scorpions Buthidae ont des activités enzymatiques très faibles. Des phospholipases sécrétées (PLA2 du groupe III) ont été mises en évidence dans des venins de scorpions non-Buthidés [68, 16, 66]. Une activité hyaluronidase a été caractérisée à partir du venin du scorpion *Tityus serrulatus* [51]. La présence d'acides organiques, tels que l'acide citrique a été mise en évidence dans le venin de *Centruroides sculpturatus* [24]. Les amines biogènes, telles que la sérotonine (pro-agrégant, augmente la perméabilité capillaire), et l'histamine (vasodilatateur, inducteur de réaction allergique) participent certainement à l'activité du venin de scorpion au niveau de la zone de peau piquée. Ces deux amines biogènes sont responsables des réactions nociceptives violentes induites par les piqûres des Buthidés [47, 41]. Si

tous les composants énumérés précédemment agissent de façon synergique lors de l'envenimation, la toxicité du venin est essentiellement portée par quelques membres (2 ou 3 tout au plus) d'une véritable banque combinatoire de peptides basiques générée dans le telson [54].

Etant donné leur dangerosité et les problèmes médicaux dont ils sont responsables, les compositions des venins de scorpion de la famille des Buthidés sont les mieux décrites. Les principes actifs des venins des Buthidés sont de nature polypeptidique. Ils interagissent avec les canaux sodium dépendant du potentiel, modifient leurs propriétés et altèrent rapidement le fonctionnement des systèmes nerveux périphérique et central. Ces peptides induisent, en atteignant les fibres nerveuses et les corps des neurones, une stimulation neuronale de type présynaptique qui a pour conséquence une libération massive de neuromédiateurs (**phase excitatoire**), précédant une phase de blocage de la transmission après dépolarisation (**paralysie**). Les venins des Buthidés sont donc avant tout neurotoxiques, et l'étude de leurs neurotoxines a suscité et soulève encore le vif intérêt de la part des médecins, des biochimistes et des neurobiologistes.

Les progrès de la biochimie et de la biologie moderne ont permis une véritable explosion des connaissances sur la composition des venins des scorpions Buthidés, mais aussi des scorpions des autres familles. De nombreux ligands de nature peptidique ont été caractérisés, capables de se lier à haute affinité (parfois picomolaire) aux canaux sodium et d'affecter l'activité d'autres canaux ioniques, tels que les canaux potassium, les canaux calciques et les canaux chlorure. De nouvelles activités ont été également mises en évidence, telles que des activités antibactériennes et antiparasitaires.

1.3 Une biodiversité moléculaire extraordinaire

A l'heure actuelle, le nombre de peptides pouvant exister dans l'ensemble des venins de scorpion, toutes espèces confondues, peut s'évaluer **à plus de 100 000** [54]. Cependant, seulement 0,02% de ce « peptidome » ont été réellement caractérisés sur les plans biochimique et pharmacologique. La première place est tenue par les neurotoxines de scorpion actives sur les canaux sodium (>120 séquences différentes), ensuite nous avons les peptides actifs sur les canaux potassium (>80 séquences différentes) et moins d'une dizaine de peptides actifs sur les canaux chlorure ou sur les canaux calciques a été purifiée, séquencée et caractérisée. Le nombre de molécules connues dans cette formidable chimiothèque naturelle est en continuelle augmentation, conséquence des efforts des chercheurs du monde entier dans la recherche de nouveaux ligands des canaux ioniques.

Tous ces peptides présentent de nombreux traits communs, ils sont en général de petite taille (au maximum 70 résidus d'acides aminés), souvent basiques et particulièrement compacts du fait de la présence de ponts disulfure (2 à 4). Il est tout à fait raisonnable d'imaginer des processus de duplication de gènes et de mutagenèse aléatoire relativement rapides, au cours de l'évolution avec comme point de départ un ancêtre moléculaire commun. Les études structurales ont montré que les différentes activités pharmacologiques caractérisées chez les toxines de scorpion sont construites essentiellement autour d'une même architecture moléculaire. Cette architecture, appelée Cs$\alpha\beta$, consiste en un cœur peptidique constitué d'une hélice α liée à un feuillet β antiparallèle par deux ponts disulfure. Sous l'effet de pressions de l'environnement, le scorpion aurait mis en place une véritable banque combinatoire de peptides ayant ce motif structural, afin d'agir sur le spectre le plus large de récepteurs, en l'occurrence, les canaux ioniques. Il s'agit là d'un exemple d'ingénierie moléculaire naturelle que l'on rencontre chez les animaux venimeux. Cette architecture moléculaire Cs$\alpha\beta$ est également observées dans d'autres peptides aux fonctions très différentes [2], tels que les défensines d'arthropodes, scorpions compris, (activités antibactériennes et antifongiques) , les γ-thionines de graminées (activités antibactériennes et antifongiques) [5], l'ATTp (inhibiteur de la trypsine de plante) [69] et la brazzéine (propriétés édulcorantes puissantes) contenue dans une baie (*Pentadiplandra brazzeana*) [1, 7]. L'architecture moléculaire Cs$\alpha\beta$ est de loin la structure la plus souvent rencontrée chez les toxines de scorpion. Ceci laisse supposer qu'il s'agit, soit d'un motif struc-

tural idéal pour la mise en place de propriétés pharmacologiques variées (agonistes ou antagonistes des canaux ioniques, activité antibactérienne…), soit d'une stratégie écologique moins coûteuse énergétiquement pour développer des toxines à « tête multiple » au cours de l'évolution des scorpions de la famille des Buthidés. L'étude des venins de scorpions appartenant à d'autres familles et relativement peu dangereux pour l'homme (Chactidés et Scorpionidés), a conduit à la découverte de deux autres motifs structuraux (Figure 2). Le premier correspond au motif ICK « Inhibitory Cystein Knot » (Inhibiteur à nœud de cystéine) présentant 2 feuillets β antiparallèles. Là encore, ce motif n'est pas l'apanage des toxines de venins de scorpions : il avait été décrit antérieurement pour les facteurs de croissance, (NGF, Nervous Growth Factor) [46], les inhibiteurs de la trypsine, les toxines de venins de cônes et d'araignées [48, 18]. Le dernier motif structural découvert pour les toxines de scorpion, est un motif tout alpha « hélice-coude-hélice », constitué de 2 hélices reliées par 2 ponts disulfure [61, 14].

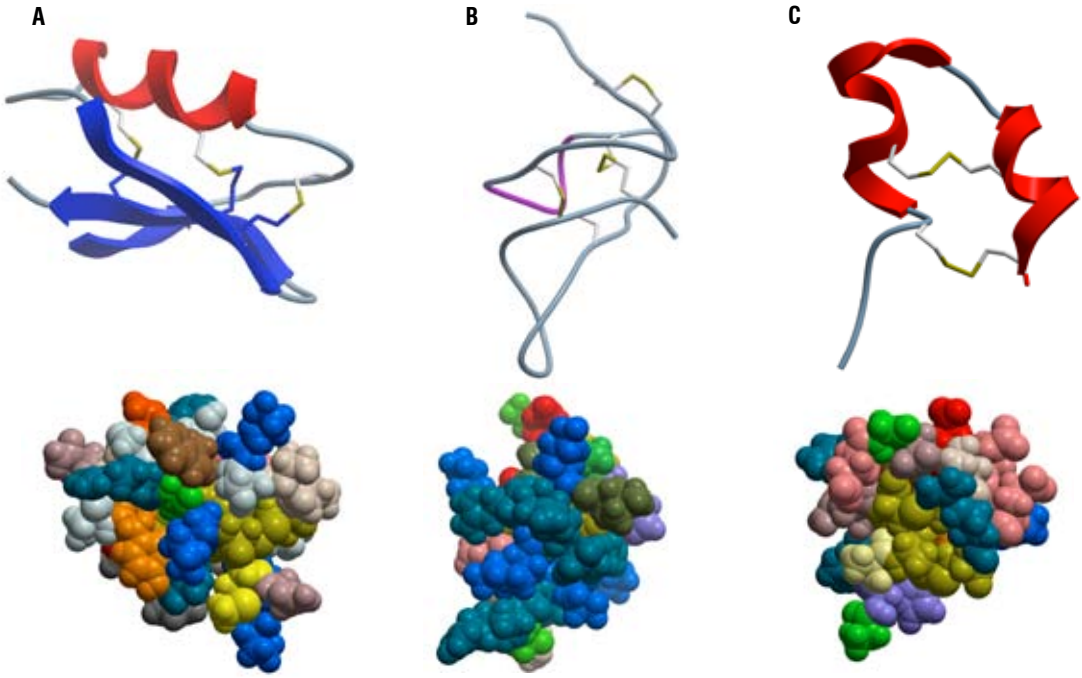


Figure 2. Les trois types d'architecture structurale des toxines de scorpion.
A) Exemple de toxine architecturées selon le motif Cs$\alpha\beta$: la charybdotoxine (PDB 2CRD). B) Exemple de toxine architecturée selon le motif ICK « Inhibitory Cystein Knot » (Inhibiteur à nœud de cystéine) : structure de l'impératoxine A (IpTX, PDB 1ie6). C) Exemple de toxine architecturée selon le motif tout alpha « hélice-coude-hélice » : κ-héfutoxine (κHtx, PDB 1hp9). Le programme Molsoft ICM BrowserPro a été utilisés pour représenter ces structures en mode ruban (haut) et CPK (bas).

2. LES TOXINES DE SCORPION ACTIVES SUR LES CANAUX SODIQUES

Les canaux ioniques sont présents dans les membranes de toutes les cellules. Ils assurent l'intégrité cellulaire et sont à la base de toutes les fonctions cellulaires (contrôle du potentiel de membrane, sécrétion, contraction, genèse des potentiels d'action, volume cellulaire, prolifération…) et des grandes fonctions physiologiques (système nerveux, système cardiovasculaire…). Le maintien des fonctions vitales dépend ainsi de l'activité de canaux ioniques qui constituent donc des cibles privilégiées des toxines animales. En effet, la majorité des toxines de scorpion connues ciblent des canaux ioniques. Elles sont classées en fonction des canaux ioniques ciblés, à savoir les toxines actives sur les canaux sodium, les toxines actives sur les canaux potassium, les toxines actives sur les canaux calcium et les toxines actives sur les canaux chlore.

Parmi les diverses cibles moléculaires du système nerveux, le canal sodium dépendant du potentiel représente certainement une des meilleures cibles moléculaires, puisqu'il est à l'origine de l'initiation, de la genèse et de la propagation du message nerveux sous forme d'un signal bioélectrique, le potentiel d'action (P.A.). Outre cette fonction principale, on sait depuis quelques années que les canaux sodium sont impliqués dans d'autres aspects du fonctionnement neuronal (conduction rétrograde des P.A. et rétrocontrôle de l'intégration des entrées synaptiques). Historiquement, les premières neurotoxines de scorpion qui ont été caractérisées sont des ligands des canaux sodium dépendant du potentiel. C'est grâce à ces toxines que les scorpions peuvent paralyser leur proie. Ces toxines sont responsables de la neurotoxicité des venins des scorpions de la famille des Buthidés pour les mammifères, dont l'homme.

2.1 Structure moléculaire des canaux sodium

Les canaux sodium dépendant du potentiel sont des glycoprotéines membranaires de très haut poids moléculaire (240-280 kDa). Ils forment un pore sélectif aux ions sodium, constitué d'une sous-unité α organisée selon un modèle conservé dans tout le règne animal (Figure 3). Cette sous-unité α comporte quatre domaines homologues (notés de I à IV) chacun constitué de six segments transmembranaires (S1 à S6). Chez les vertébrés, deux sous-unités auxiliaires nommées β 1 et β 2 peuvent s'associer à la sous-unité α et moduler ses propriétés fonctionnelles [67]. Il existe de très fortes homologies de structure primaire, pouvant atteindre 67%, entre les sous-unités α de canaux sodium des insectes et celles des mammifères [27]. Chez les invertébrés, comme les insectes, un seul type de sous-unité auxiliaire a été mis en évidence : les sous-unités α sont associées aux sous-unités auxiliaires sous-unités TipE et TEH de la drosophile [21].

Si chez les vertébrés la diversité moléculaire et fonctionnelle des canaux sodium est générée par une multiplicité de gènes (9 gènes identifiés, notés Nav1 à Nav9), au contraire chez les insectes, seulement un gène fonctionnel a été caractérisé à ce jour. Chez les mammifères, les différents gènes vont avoir des distributions tissulaire et subcellulaire différentes, montrant leur implication dans des fonctions physiologiques différentes [37]. Ainsi, les isoformes Nav1.1, Nav1.2, Nav1.3 et Nav1.6 sont exprimées dans le système nerveux central. Au niveau d'un seul neurone, co-existent différentes isoformes de canaux sodium localisés dans différentes régions : Nav1.1 et Nav1.2 au niveau du segment d'initiation et Nav1.6 au niveau des nœuds de Ranvier de l'axone myélinisé. Les isoformes Nav1.4 et Nav1.5 sont trouvées dans le tissu musculaire strié et cardiaque, respectivement. Les 3 dernières isoformes (Nav1.7, Nav1.8 et Nav1.9) sont exprimées dans le système nerveux périphérique. Chez les insectes, la situation est différente. Chez *Drosophila melanogaster* et chez *Blatella germanica*, le rôle de modifications post-transcriptionnelles telles que l'épissage alternatif et l'édition d'ARN de A à I sont responsables de la diversité moléculaire, fonctionnelle et pharmacologique du canal sodium [50, 60].

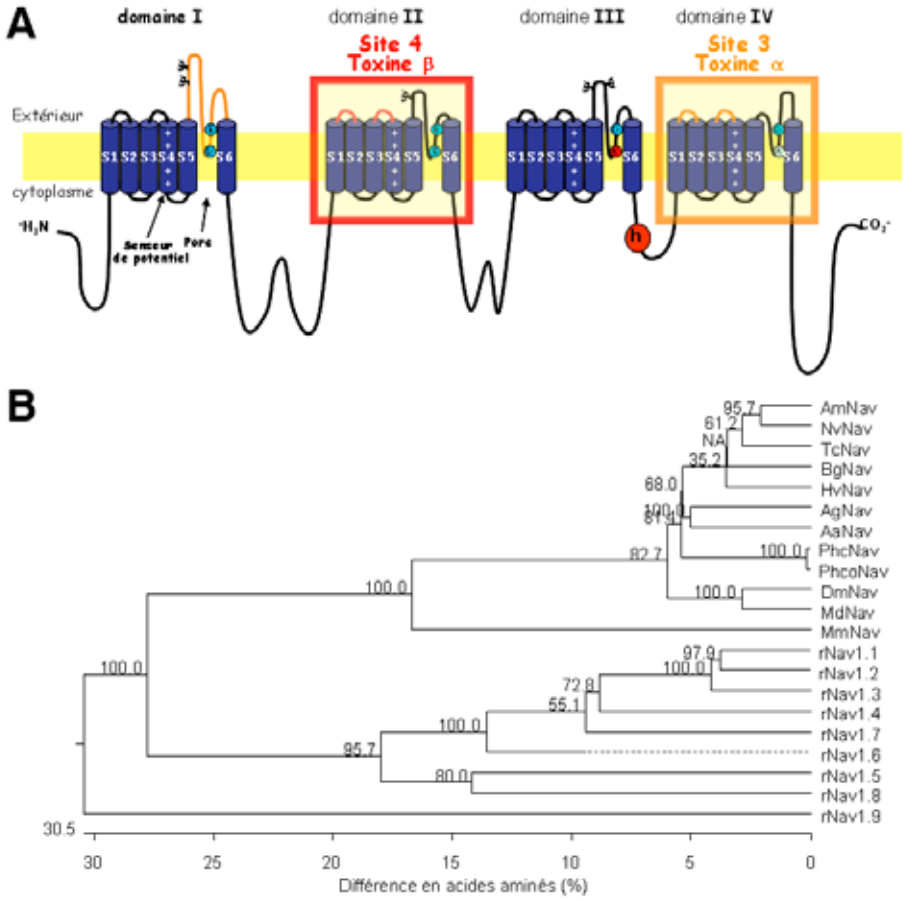


Figure 3. Le canal sodium dépendant du potentiel.
A) Schéma de l'organisation transmembranaire du canal sodium dépendant du potentiel et des sites récepteurs des toxines de scorpion. y: site putatif de glycosylation; h : motif d'inactivation.
Modifié d'après Gordon et al. (2007) [28] et Yu et Catterall (2003) [67].
B) Comparaison des séquences en acides aminés des canaux sodium de rat (rNav1.1-rNav1.9) et d'arthopodes (Am : *Apis mellifera*; Nv : *Nasonia vitripennis* ; Tc : *Tribolium castanaeum* ; Bg : *Blattella germanica* ; Hv : *Heliothis virescens*; Ag : *Anopheles gambiae*; Aa : *Aedes albopictus* ; Phc : *Pediculus humanis capiti* ; Phco : *Pediculus humanis corpori* ; Dm : *Drosophila melanogaster* ; Md: *Musca domestica* ; Mm : *Mesobuthus martensi*). Après un alignement réalisé avec le programme CLUSTAL, les différences ont été calculées avec le programme Megalign (DNAstar).

2.2 Les toxines de scorpion actives sur les canaux sodium

Le canal sodium est la cible de nombreuses neurotoxines naturelles qui interagissent sur le canal au niveau de 6 sites pharmacologiques distincts (Tableau 1) [8]. Lorsqu'un site est occupé par un type de toxine ou ligand, il y a altération d'au moins une des trois propriétés fondamentales du canal à savoir la cinétique d'ouverture ou **activation**, la cinétique de fermeture ou **inactivation**, le passage des ions sodium ou **conductance ionique**. En raison de leur forte affinité et de leur spécificité d'interaction, certaines neurotoxines sont utilisées comme des marqueurs ou des ligands de référence pour identifier le type de canal sodium et leur rôle fonctionnel.

Historiquement, les toxines de scorpion actives sur les canaux sodium ont été les premières toxines de scorpion identifiées et étudiées. Elles sont les principales responsables des symptômes neurotoxiques de l'envenimation chez l'homme (*cf* chapitre 16). Divers modèles animaux ont été utilisés pour évaluer leur activité au cours des étapes successives de purification, ce qui a fait apparaître l'existence de toxines anti-mammifères, anti-insectes et anti-crustacés avec des spécificités plus ou moins strictes. Certaines toxines présentent des activités dites « mixtes », c'est à dire anti-mammifères et anti-insectes ou anti-insectes et anti-crustacés. L'ensemble de ces toxines a d'abord été qualifié de « toxines longues » (58 à 76 résidus d'acides aminés) par opposition aux « toxines courtes » (20 à 40 résidus d'acides aminés) qui seront décrites plus loin. Deux grandes classes de toxines longues de scorpion agissent sur le canal sodium en induisant des réponses pharmacologiques différentes : les toxines de type α qui se fixent sur le Site 3 et les toxines de type β qui se fixent sur le Site 4.

Site	Toxines	Mécanisme d'action
1	Tétrodotoxine, Saxitoxine, μ-conotoxine GIIIa	Blocage de la conductance ionique
2	Batrachotoxine, Vératridine, Aconitine, Grayanotoxine	Activation permanente
3	Toxines de scorpion de type α	Inhibition de l'inactivation
4	Toxines de scorpion de type β et de type γ	Diminution du seuil d'activation
5	Brévétoxines, Ciguatoxines	Activation facilitée et blocage l'inactivation
6	δ-conotoxines	Ralentissement de l'inactivation

Tableau 1. Sites de fixation et mode d'action des neurotoxines actives sur le canal sodium dépendant du potentiel.

2.2.1 Les toxines de type α

En fonction de leur préférence pharmacologique ou de leur spécificité vis-à-vis des espèces animales, les toxines α peuvent être subdivisées en 3 sous-classes :

- les toxines α anti-mammifères strictes ou classiques,
- les toxines α anti-insectes,
- les toxines α anti-mammifères et anti-insectes ou mixtes.

Les toxines de type α sont les éléments responsables de la toxicité des venins des Buthidés paléotropicaux (continents africain et asiatique). En revanche, elles sont pauvrement représentées ou inexistantes chez les Buthidés néotropicaux (continents américains). Le venin d'un Buthidé paléotropical contient plusieurs toxines de type α ciblant les canaux sodium de mammifères ou les canaux sodium d'insectes. Comme exemple, le venin du scorpion nord-africain *Androctonus australis* est remarquable. La quasi-totalité de la toxicité de ce venin pour l'homme est due à la présence à de très faibles concentrations de seulement 3 toxines de type α anti-mammifères (AaHI, AaHII et AaHIII). Parmi ces 3 toxines, la AaH II est considérée comme la toxine α anti-mammifère modèle ou de référence avec la plus puissante activité. A elle seule, elle participe pour 50% à la toxicité du venin, avec une DL_{50} par injection intracérébroventriculaire chez la souris <1 ng/ 20 g, et l'affinité la plus basse pour son site de fixation dans les synaptosomes de cerveau de rat (K_D = 0,1 nM) [34, 39].

Lqhα IT, BotIT1 et Lqq III ont été décrites comme des toxines anti-insectes de type α et présentent des activités anti-mammifères très faibles [23, 36].

La 3ème catégorie de toxines α regroupe des toxines ayant une activité relativement moins forte que les précédentes, mais ciblant à la fois les mammifères et les insectes [4].

Se fixant sur le site 3, elles induisent une prolongation caractéristique du potentiel d'action en agissant sur la phase d'inactivation du canal sodium (Figure 4). Cette fixation est dépendante du potentiel de membrane par le biais d'un phénomène allostérique. Les boucles extracellulaires reliant les segments S5 et S6 des domaines I et IV du canal sodium participent au site de fixation des toxines α [62, 63]. La boucle extracellulaire reliant les segments S3 et S4 du domaine IV est également impliquée de façon très importante dans la fixation de ces toxines [57, 59, 40]. Ces travaux montrent qu'il existe en particulier une interaction électrostatique impliquant un résidu acide (Nav1.2a Glu1613 ; Nav1.4 Asp1428; Nav1.5 Asp 1612) dans la boucle S3 et S4 du domaine IV. Par ailleurs, il semble que les différences de sensibilité des différentes isoformes de canaux sodium vis-à-vis des toxines α anti-mammifères, ou anti-insectes, ou mixtes seraient dues à la nature des séquences des boucles S3 et S4 du domaine IV [28].

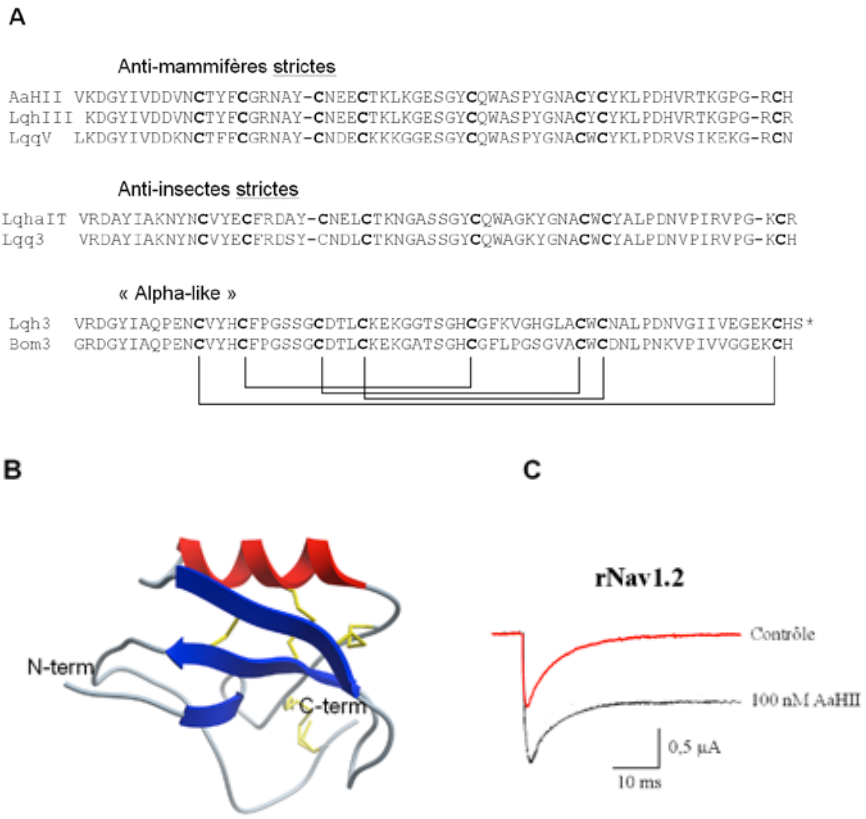


Figure 4. Séquences en acides aminés et structure des toxines de scorpion de type α actives sur le canal sodium dépendant du potentiel. A) Comparaison et alignement de quelques séquences en acides aminés de toxines α anti-mammifères, anti-insectes et à activité mixte. * : C-terminal amidé. La disposition des ponts disulfure est schématisée en dessous des séquences. AaH : *Androctonus australis hector*; Lqh : *Leiurus quinquestriatus hebræus* ; Lqq: Leiurus quinquestriatus *quinquestriatus* ; Bom : *Buthus occitanus mardochei*. B) Structure tridimensionnelle du prototype de la toxine α de scorpion. La structure de la AaH II (PDB 1PTX) est représentée en ruban à l'aide du programme Molsoft ICM BrowserPro. C) Inhibition de l'inactivation du canal sodium par une toxine α. Le courant sodium a été enregistré par la technique de double micro-électrode sur ovocyte de xénope. A partir d'un potentiel imposé de -100 mV, une stimulation de +80 mV est appliquée pendant 50 ms en absence et en présence de 100 nM de AaHII.

2.2.2. Les toxines de type β

Tout comme les toxines α, les toxines β sont subdivisées en fonction de leur préférence pharmacologique en :

- les toxines β anti-mammifères strictes ou classiques
- les toxines β anti-mammifères et anti-insectes ou mixtes
- les toxines β anti-insectes

Ces toxines ont été identifiées essentiellement dans les venins des Buthidés néotropicaux, appartenant aux sous-familles de *Centrurinae* et *Tityinae*. La Css II représente la toxine de référence pour cette classe de toxines longues [17]. Elle est responsable de la forte toxicité du venin du scorpion *Centruroides suffusus suffusus* pour l'homme. Elle se fixe avec une affinité nanomolaire sur le site 4 son récepteur dans les préparations de synaptosomes de rat et elle est sans effet sur les insectes [3]. *Centruroides suffusus suffusus* pose des problèmes de santé publique dans les zones rurales du nord est de Mexico.

Les toxines β anti-mammifères et anti-insectes ou mixtes, dont la plus étudiée est Ts VII (*Tityus serrulatus*) du venin d'un scorpion brésilien dangereux, présente des affinités similaires pour le site 4 dans les préparations de synaptosomes de cerveaux de rat ou d'insecte [19, 9].

Les toxines β anti-insectes sont elles-mêmes subdivisées en toxines à activités contracturante ou flaccide en fonction du type de leur activité paralysante sur les larves de drosophiles. Ces toxines présentent un intérêt particulier pour leur potentialité à être utilisées comme insecticides [29].

Ainsi les toxines de scorpion de type β constituent la deuxième classe importante de toxines longues qui interagissent avec le site 4 des canaux sodium (Figure 5). Leur fixation sur ce canal n'entre pas en compétition avec celles des toxines de type α. Elles induisent un déplacement du seuil d'activation du canal vers des valeurs de potentiels plus négatives et une réponse alors sous forme de trains de potentiels d'action [6, 13]. A l'opposé de l'activité des toxines α, l'activité des toxines β est indépendante du potentiel de membrane. Cependant, l'effet de certaines toxines β (Cs IV) est plus prononcé lorsqu'un bref choc dépolarisant préliminaire est appliqué avant le choc test [13]. Plusieurs études de mutagenèse dirigée ont montré clairement que le site 4 des toxines β est situé au niveau du domaine II, et implique des résidus d'acides aminés situés dans les boucles extracellulaires S1-S2 et S3-S4 [44, 13]. Cestèle *et al.* (1998) [13] sont les premiers auteurs à avoir proposé l'hypothèse que les toxines β agissent sur le domaine II selon un mécanisme de piégeage du senseur de potentiel (« voltage-sensor trapping »).

2.3 Interactions allostériques

Les différents sites pharmacologiques du canal sodium sont distincts du point de vue de leur topologie, mais ils interagissent les uns avec les autres de façon allostérique. Ainsi, la fixation d'une toxine sur un des sites peut moduler de façon allostérique la fixation d'une seconde toxine sur un site différent du premier. La tétrodotoxine (TTX/ Site 1) et la vératridine (alcaloïde / Site 2) suppriment l'inhibition de l'activité de la toxine AaH II (Site 3 du canal sodium de rat) induite par la brévétoxine (Site 5) [10, 11, 12].

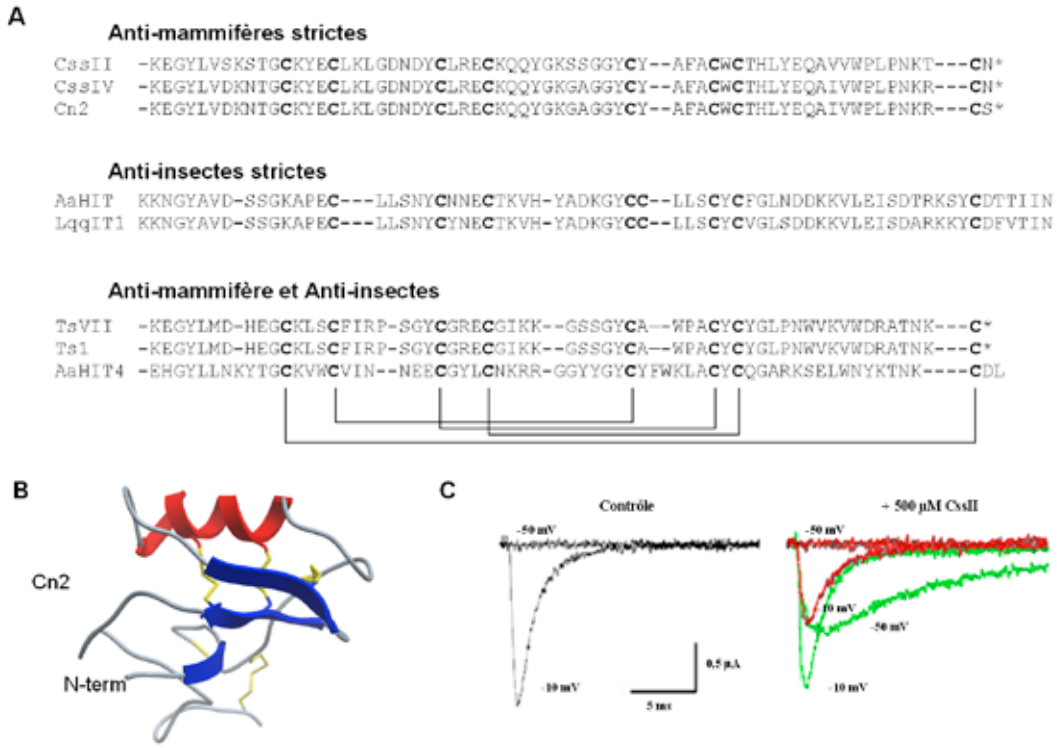


Figure 5. Séquences en acides aminés et structure des toxines de scorpion de type β actives sur le canal sodium dépendant du potentiel. A) Comparaison et alignement de quelques séquences en acides aminés de toxines α anti-mammifères, anti-insectes et à activité mixte. * : C-terminal amidé. La disposition des ponts disulfure est schématisée en dessous des séquences. AaH : *Androctonus australis hector*; Lqh : *Leiurus quinquestriatus hebræus* ; Cn: *Centruroides noxius*; Ts : *Tityus serrulatus*. B) Structure tridimensionnelle du prototype de la toxine β de scorpion. La structure de la AaH II (PDB 1PTX) est représentée en ruban à l'aide du programme Molsoft ICM BrowserPro.

3. LES TOXINES DE SCORPION ACTIVES SUR LES CANAUX POTASSIUM

Après les canaux sodium, la seconde cible principale des venins de scorpion est représentée par les canaux potassium. Même si ces canaux sont impliqués dans des fonctions physiologiques importantes, l'interaction des toxines de scorpion avec ces canaux n'explique pas leur absence de toxicité pour l'homme. Expérimentalement, ces toxines se montrent convulsivantes lorsqu'elles sont injectées par voie intra-cérébrale. Cependant, il est sans doute pertinent de considérer leur activité en synergie avec les toxines anti-canal sodium.

3.1 Les canaux potassium : une superfamille de canaux ioniques

Les canaux potassium représentent une famille gigantesque de canaux ioniques qui sont distribués de manière ubiquitaire, des microorganismes les plus simples aux êtres vivants supérieurs [32]. Leur rôle essentiel est de contrôler le potentiel de membrane des cellules et par conséquent, ils sont impliqués dans des fonctions physiologiques importantes et variées, telles que la régulation de la fréquence et de la durée des potentiels d'action dans le système nerveux et le tissu cardiaque, la sécrétion d'hormones, la prolifération des lymphocytes T[31]. De nombreuses toxines de scorpion

agissent plus ou spécifiquement sur les canaux potassium dépendant du potentiel. Certaines de ces toxines ont constitué des outils pour comprendre et élucider la structure et les fonctions de ces canaux.

Les canaux potassium dépendant du potentiel peuvent être divisés en deux groupes : les canaux potassium de type Kv et canaux potassium activés par le calcium (BK_{Ca}, IK_{Ca} et SK_{Ca}) [31]. Ces canaux sont des protéines membranaires hétéromultimériques très sélectives pour les ions K^+ grâce à la présence d'un motif consensus ou filtre sélectif (TXXTXG[Y/F]G) au niveau de la région formant le pore [30, 22] (Figure 6). Pour former un canal fonctionnel, 4 sous-unités, dites sous-unités α à 6 segments transmembranaires (S1 à S6) sont nécessaires. Les canaux potassium activés par le calcium de grande conductance BK_{Ca}, sont la seule exception, car leurs sous-unités α possèdent 7 segments transmembranaires (S0 à S6). Comme pour les canaux sodium, il existe des sous-unités auxiliaires ou sous-unités β dont le rôle est de moduler l'expression et l'activité des sous-unités α [64]. La diversité moléculaire des canaux potassium dépendant du potentiel s'appuie en premier lieu sur une famille multigénique, à laquelle s'ajoutent aussi des phénomènes d'épissage alternatif. Face à cette diversité, les toxines de scorpion offrent des outils pharmacologiques incontournables pour étudier les rôles fonctionnels et la structure des canaux K^+ [53, 26]. Par ailleurs, des études de cristallographie ont permis de déterminer la structure de ces canaux, apportant des informations précises sur les mécanismes moléculaires impliqués dans leur sélectivité et leur activation [22, 42, 43].

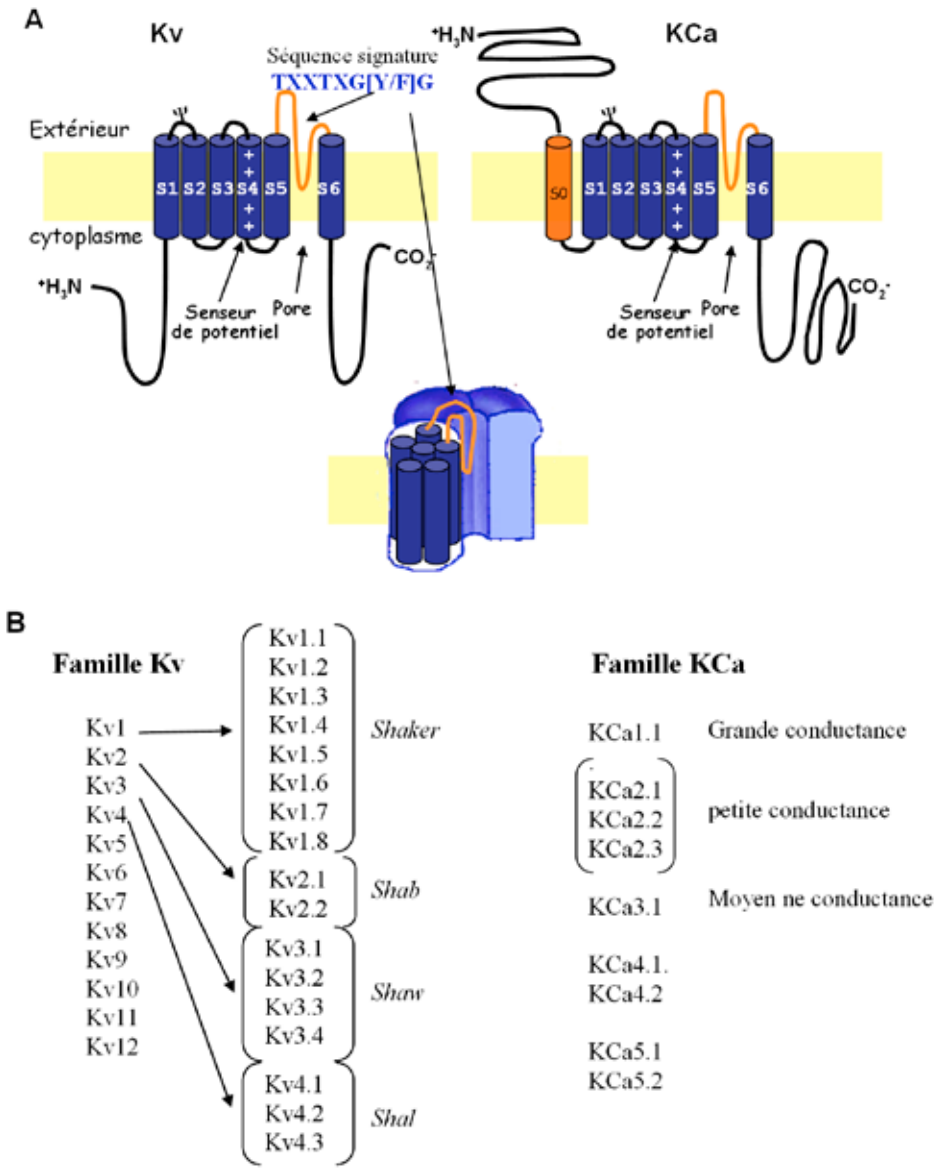


Figure 6. Les canaux potassium dépendant du potentiel.
A) Schéma de l'organisation transmembranaire des sous-unités principales ou α des canaux potassium dépendant du potentiel de type Kv et de type KCa. ψ: site putatif de glycosylation; modifié d'après Pongs et Legros (2000) [53].
B) Les familles multigéniques et isoformes des canaux Kv et KCa. *Shaker*, *Shab*, *Shaw* et *Shal* se réfèrent aux gènes orthologues de drosophile.

3.2 Une famille de toxines qui s'agrandit

Aujourd'hui, on compte plus de 70 peptides isolés à partir des venins de scorpion et présentant une activité inhibitrice sur les canaux potassium de type Kv et K_{Ca}. Ces peptides inhibiteurs des canaux potassium sont classés en quatre familles en fonction du nombre de résidus en acides aminés, du nombre de ponts disulfure et des degrés d'homologie de structure primaire :

-les α-KTx, de 30 à 40 résidus et réticulées par 3 ou 4 ponts disulfure, elles agissent sur les canaux de type Kv et K_{Ca} ;

-les β -KTX, de 60-64 résidus et réticulées par 3 ponts disulfure ;

-le γ-KTx, de 35-42 résidus et réticulées par 3 ponts disulfure, elles agissent sur les canaux potassium dépendant du potentiel de type HERG ;

-les κ-KTx, récemment découvertes, elles ne contiennent que 22-23 résidus et sont réticulées par 2 ponts disulfure.

Face à l'accroissement du nombre de séquences de toxines découvertes, une nomenclature simplifiée a été proposée basée sur les degrés d'homologie de séquence en acides aminés [65]. Le mécanisme d'inhibition se fait par une occlusion physique du pore du canal K^+ ciblé, à l'exception du cas des κ-KTx dont le mécanisme d'action n'est pas encore clairement défini [56] (Figure 7).

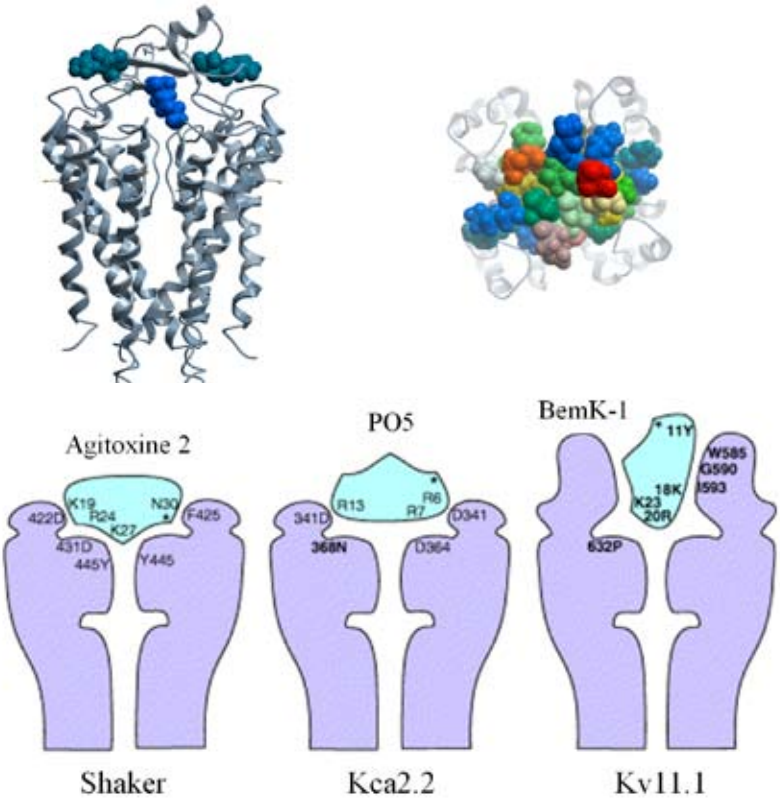


Figure 7. Interaction des toxines de scorpion avec les canaux potassium.
A) Modélisation de l'interaction de la kaliotoxine (*Androctonus mauretanicus mauretanicus*) avec le canal Kv1.3 (modélisé à partir de la structure du KcsA). B) Arrimages de 3 types de toxines de scorpion avec les canaux de type Kv et KCa. Modifié et adapté d'après Rodriguez *et al.* (2007) [56].

3.2.1. les α-KTx

Historiquement, les *α*-KTx sont les premières découvertes et elles ont été les mieux étudiées. On les subdivise en 12 sous-familles en fonction du degré d'homologie de structure primaire avec la charybdotoxine, une des premières toxines actives sur les canaux K^+ décrite. De nombreux travaux ont montré que l'interaction toxine-canal fait intervenir un ensemble de forces électrostatiques, hydrophobes et de liaisons hydrogène [45]. La surface active d'une toxine présente en son centre un résidu de lysine (souvent en position 27) entouré d'autres résidus basiques et de résidus hydrophobes. Lors de l'interaction de la toxine avec le canal, la chaîne latérale de cette lysine (ou lysine 27) place son groupement ammonium à l'entrée du pore du canal, mimant un ion K^+ attaché à une tige. Il en résulte une répulsion des ions K^+ voulant sortir du canal. Les autres résidus de la surface active participent à la reconnaissance du canal et à l'arrimage de la toxine sur son site récepteur. En fait, il n'y a qu'un nombre restreint de résidus importants qui vont être responsables de la haute affinité et de la spécificité de liaison de ces toxines à leur récepteur. Cependant, il est encore aujourd'hui très difficile de définir les modalités moléculaires exactes qui régissent ces interactions et leur spécificité. Une meilleure compréhension de ces modalités devrait à terme permettre de rationaliser et de mieux modéliser ces interactions, afin de concevoir de nouveaux ligands au moins aussi performants.

La résolution de la structure tridimensionnelle des toxines de scorpion, obtenue par résonance magnétique nucléaire (RMN) du proton en solution, a largement contribué à la compréhension des relations structure-fonction de l'interaction toxine-canal. L'utilisation de ces toxines comme des sondes structurales a permis de mieux comprendre la topologie du pore du canal K^+. Des expériences de cycles thermodynamiques de double-mutation canal-toxine ont apporté des informations structurales sur la structure du vestibule de l'entrée du canal. Comme les études structurales par diffraction des rayons X des canaux K^+ sont restées infructueuses pendant longtemps, les toxines peptidiques ont apporté de nombreuses informations sur l'organisation structurale des canaux K^+ en admettant que les surfaces d'interaction protéine-protéine soient complémentaires.

3.2.2 les β-KTx

Cette famille comporte peu de membres. La Ts TX K*β*, est un peptide de 60 résidus et réticulé par seulement 3 ponts disulfure. Cette toxine est active sur des canaux K^+ [58]. Il existe donc une autre classe de peptides de scorpion plutôt longs actifs sur les canaux K^+. Un nouveau membre, la AaH K*β*, a été mis en évidence par clonage dans la banque d'ADNc du scorpion, *Androctonus australis* [38]. Cette classe de peptides présente une grande homologie avec les défensines d'insecte. Ceci apporte une nouvelle indication sur les liens évolutifs qui existent entre les toxines de venins de scorpion et les défensines d'insectes.

3.2.3 les γ-KTx

Cette famille regroupe des peptides qui affectent une famille particulière de canaux K^+ dépendant du potentiel appartenant à la famille *ether-a-go-go* (eag) [58]. Les canaux homologues à cette famille chez l'homme sont connus sous la dénomination de canaux de type HERG. On compte 4 membres dans cette famille : CnErg 1, BeKm-1, ErgTx et CsEKerg1.

3.2.4 les κ-KTx

Les *κ*-KTx ou *κ*-Héfutoxines ont été découvertes en 2002 chez un scorpion indien (*Heterometrus fulvipes*). Elles présentent une structure unique chez les toxines de scorpion correspondant à 2

hélices α parallèles et liées par 2 ponts disulfure [61]. Le mécanisme par lequel ces toxines inhibent les canaux Kv1.2 et Kv1.3 semble rappeler celui des autres toxines de scorpion agissant sur les canaux K^+.

4. LES TOXINES DE SCORPION ACTIVES SUR LES CANAUX CALCIUM

Les toxines de scorpion actives sur les canaux calcium ont été découvertes beaucoup plus récemment. On regroupe ici deux types de toxines, les kurtoxines homologues aux toxines longues actives sur les canaux sodium et les impératoxines, constituant une nouvelle famille structurale. Les types de canaux Ca^{2+} visés par ces deux familles de toxines sont très différents. Les kurtoxines, du scorpion *Parabuthus transvaalicus*, agissent comme des inhibiteurs sur des canaux Ca^{2+} dépendant du potentiel de type T, les canaux $Ca_{v3.1}$ et $Ca_{v3.2}$ [15, 49], à la manière des toxines β sur le canal sodium. Les impératoxines du scorpion *Pandinus imperator* agissent comme des agonistes, en activant des canaux Ca^{2+} sensibles à la ryanodine (alcaloïde), RyR1 et RyR3 [68].

5. LES TOXINES DE SCORPION ACTIVES SUR LES CANAUX CHLORE

Les canaux Cl^- constituent une grande famille de canaux ioniques qui peuvent être régulés par le potentiel de membrane. Ils jouent un rôle important, en particulier dans les processus de régulation du volume cellulaire et de stabilisation du potentiel de repos dans la transduction du signal.

La chlorotoxine du venin du scorpion *Leiurus quinquestriatus* a été découverte en 1993. Elle est toxique pour l'écrevisse et la blatte [20]. Elle bloque les canaux Cl^- avec une bonne affinité (de l'ordre du μM) et de façon dépendante du potentiel. Cette toxine s'est avérée utile comme marqueur de gliomes malins qui expriment anormalement des conductances au Cl^- [25].

CONCLUSION

La toxicité des venins de scorpion s'explique par la présence d'une panoplie de polypeptides neurotoxiques, fortement réticulés par des ponts disulfure dont la cible principale est le canal sodium des cellules excitables. Cependant, les venins de scorpion contiennent une multitude d'autres peptides et ils tiennent ainsi une place importante comme source de ligands spécifiques et de forte affinité pour l'étude des canaux ioniques. Ces toxines s'avèrent des outils moléculaires incontournables dans les études structurales, physiologiques et même physiopathologiques des canaux ioniques.

La spécificité d'action des toxines a permis d'accéder à une meilleure connaissance des divers mécanismes dépendant des différents canaux ioniques et de comprendre leur rôle, mais aussi d'étudier leur distribution dans les tissus. L'étude des déterminants moléculaires responsables de la spécificité d'action est un vaste domaine de recherche qui n'apporte pas encore de réponses claires sur la façon dont les toxines de scorpion reconnaissent un type de canal ionique plutôt qu'un autre.

Il est possible d'envisager, au vu de la spécificité de ces toxines, des applications thérapeutiques dans des affections impliquant des dysfonctionnements de canaux ioniques ou d'autres récepteurs (algies, myopathies, mucoviscidose, épilepsie…). La piste la plus explorée actuellement, est certainement l'utilisation de la chlorotoxine active sur les canaux chlore [25]. Longtemps controversée dans la communauté des toxinologues, cette toxine s'avère être un marqueur de gliome.

RÉFÉRENCES

1. Assadi-Porter, F.M., Abildgaard, F., Blad, H., and Markley, J.L. (2003). Correlation of the sweetness of variants of the protein brazzein with patterns of hydrogen bonds detected by NMR spectroscopy. J Biol Chem 278, 31331-31339.
2. Bontems, F., Roumestand, C., Gilquin, B., Menez, A., and Toma, F. (1991). Refined structure of charybdotoxin: common motifs in scorpion toxins and insect defensins. Science 254, 1521-1523.
3. Bosmans, F., Martin-Eauclaire, M.F., and Tytgat, J. (2007). Differential effects of five "classical" scorpion beta-toxins on rNav1.2a and DmNav1 provide clues on species-selectivity. Toxicol Appl Pharmacol 218, 45-51.
4. Bosmans, F., and Tytgat, J. (2007). Voltage-gated sodium channel modulation by scorpion alpha-toxins. Toxicon 49, 142-158.
5. Bruix, M., Jimenez, M.A., Santoro, J., Gonzalez, C., Colilla, F.J., Mendez, E., and Rico, M. (1993). Solution structure of gamma 1-H and gamma 1-P thionins from barley and wheat endosperm determined by 1H-NMR: a structural motif common to toxic arthropod proteins. Biochemistry 32, 715-724.
6. Cahalan, M.D. (1975). Modification of sodium channel gating in frog myelinated nerve fibres by *Centruroides sculpturatus* scorpion venom. J Physiol 244, 511-534.
7. Caldwell, J.E., Abildgaard, F., Dzakula, Z., Ming, D., Hellekant, G., and Markley, J.L. (1998). Solution structure of the thermostable sweet-tasting protein brazzein. Nat Struct Biol 5, 427-431.
8. Catterall, W.A., Cestele, S., Yarov-Yarovoy, V., Yu, F.H., Konoki, K., and Scheuer, T. (2007). Voltage-gated ion channels and gating modifier toxins. Toxicon 49, 124-141.
9. Céard, B., De Lima, M.E., Bougis, P.E., and Martin-Eauclaire, M.F. (1992). Purification of the main beta-toxin from *Tityus serrulatus* scorpion venom using high-performance liquid chromatography. Toxicon 30, 105-110.
10. Cestele, S., Ben Khalifa, R.B., Pelhate, M., Rochat, H., and Gordon, D. (1995). Alpha-scorpion toxins binding on rat brain and insect sodium channels reveal divergent allosteric modulations by brevetoxin and veratridine. J Biol Chem 270, 15153-15161.
11. Cestele, S., Sampieri, F., Rochat, H., and Gordon, D. (1996). Tetrodotoxin reverses brevetoxin allosteric inhibition of scorpion alpha-toxin binding on rat brain sodium channels. J Biol Chem 271, 18329-18332.
12. Cestele, S., and Gordon, D. (1998). Depolarization differentially affects allosteric modulation by neurotoxins of scorpion alpha-toxin binding on voltage-gated sodium channels. J Neurochem 70, 1217-1226.
13. Cestele, S., Qu, Y., Rogers, J.C., Rochat, H., Scheuer, T., and Catterall, W.A. (1998). Voltage sensor-trapping: enhanced activation of sodium channels by beta-scorpion toxin bound to the S3-S4 loop in domain II. Neuron 21, 919-931.
14. Chagot, B., Pimentel, C., Dai, L., Pil, J., Tytgat, J., Nakajima, T., Corzo, G., Darbon, H., and Ferrat, G. (2005). An unusual fold for potassium channel blockers: NMR structure of three toxins from the scorpion *Opisthacanthus madagascariensis*. Biochem J 388, 263-271.
15. Chuang, R.S., Jaffe, H., Cribbs, L., Perez-Reyes, E., and Swartz, K.J. (1998). Inhibition of T-type voltage-gated calcium channels by a new scorpion toxin. Nat Neurosci 1, 668-674.
16. Conde, R., Zamudio, F.Z., Becerril, B., and Possani, L.D. (1999). Phospholipin, a novel heterodimeric phospholipase A2 from *Pandinus imperator* scorpion venom. FEBS Lett 460, 447-450.
17. Couraud, F., Jover, E., Dubois, J.M., and Rochat, H. (1982). Two types of scorpion receptor sites, one related to the activation, the other to the inactivation of the action potential sodium channel. Toxicon 20, 9-16.

18. Craik, D.J., Daly, N.L., and Waine, C. (2001). The cystine knot motif in toxins and implications for drug design. Toxicon 39, 43-60.
19. De Lima, M.E., Martin, M.F., Diniz, C.R., and Rochat, H. (1986). *Tityus serrulatus* toxin VII bears pharmacological properties of both beta-toxin and insect toxin from scorpion venoms. Biochem Biophys Res Commun 139, 296-302.
20. DeBin, J.A., Maggio, J.E., and Strichartz, G.R. (1993). Purification and characterization of chlorotoxin, a chloride channel ligand from the venom of the scorpion. Am J Physiol 264, C361-369.
21. Derst, C., Walther, C., Veh, R.W., Wicher, D., and Heinemann, S.H. (2006). Four novel sequences in *Drosophila melanogaster* homologous to the auxiliary Para sodium channel subunit TipE. Biochem Biophys Res Commun 339, 939-948.
22. Doyle, D.A., Morais Cabral, J., Pfuetzner, R.A., Kuo, A., Gulbis, J.M., Cohen, S.L., Chait, B.T., and MacKinnon, R. (1998). The structure of the potassium channel: molecular basis of K+ conduction and selectivity. Science 280, 69-77.
23. Eitan, M., Fowler, E., Herrmann, R., Duval, A., Pelhate, M., and Zlotkin, E. (1990). A scorpion venom neurotoxin paralytic to insects that affects sodium current inactivation: purification, primary structure, and mode of action. Biochemistry 29, 5941-5947.
24. Fenton, A.W., West, P.R., Odell, G.V., Hudiburg, S.M., Ownby, C.L., Mills, J.N., Scroggins, B.T., and Shannon, S.B. (1995). Arthropod venom citrate inhibits phospholipase A2. Toxicon 33, 763-770.
25. Fu, Y.J., Yin, L.T., Liang, A.H., Zhang, C.F., Wang, W., Chai, B.F., Yang, J.Y., and Fan, X.J. (2007). Therapeutic potential of chlorotoxin-like neurotoxin from the Chinese scorpion for human gliomas. Neurosci Lett 412, 62-67.
26. Garcia, M.L., Gao, Y., McManus, O.B., and Kaczorowski, G.J. (2001). Potassium channels: from scorpion venoms to high-resolution structure. Toxicon 39, 739-748.
27. Goldin, A.L. (2002). Evolution of voltage-gated Na(+) channels. J Exp Biol 205, 575-584.
28. Gordon, D., Karbat, I., Ilan, N., Cohen, L., Kahn, R., Gilles, N., Dong, K., Stuhmer, W., Tytgat, J., and Gurevitz, M. (2007). The differential preference of scorpion alpha-toxins for insect or mammalian sodium channels: implications for improved insect control. Toxicon 49, 452-472.
29. Gurevitz, M., Karbat, I., Cohen, L., Ilan, N., Kahn, R., Turkov, M., Stankiewicz, M., Stuhmer, W., Dong, K., and Gordon, D. (2007). The insecticidal potential of scorpion beta-toxins. Toxicon 49, 473-489.
30. Heginbotham, L., Lu, Z., Abramson, T., and MacKinnon, R. (1994). Mutations in the K+ channel signature sequence. Biophys J 66, 1061-1067.
31. Hille, B. (2001). Ion Channels of Excitable Membranes. (Sunderland, MA).
32. Jan, L.Y., and Jan, Y.N. (1997). Cloned potassium channels from eukaryotes and prokaryotes. Ann Rev Neurosci 20, 91-123.
33. Jeram, A.J., Selden, P.A., and Edwards, D. (1990). Land Animals in the Silurian: Arachnids and Myriapods from Shropshire, England. Science 250, 658-661.
34. Jover, E., Martin-Moutot, N., Couraud, F., and Rochat, H. (1980). Binding of scorpion toxins to rat brain synaptosomal fraction. Effects of membrane potential, ions, and other neurotoxins. Biochemistry 19, 463-467.
35. Kjellesvig-Waering E.N. (1986) A restudy of the Fossil Scorpionida of the World. Palaeontol. Res.Institution, 55, 1 vol., Ithaca, N.Y., USA, 565 p
36. Kopeyan, C., Mansuelle, P., Martin-Eauclaire, M.F., Rochat, H., and Miranda, F. (1993). Characterization of toxin III of the scorpion *Leiurus quinquestriatus quinquestriatus:* a new type of alpha-toxin highly toxic both to mammals and insects. Nat Toxins 1, 308-312.
37. Lai, H.C., and Jan, L.Y. (2006). The distribution and targeting of neuronal voltage-gated ion channels. Nat Rev Neurosci 7, 548-562.

38. Legros, C., Ceard, B., Bougis, P.E., and Martin-Eauclaire, M.F. (1998). Evidence for a new class of scorpion toxins active against K+ channels. FEBS Lett 431, 375-380.
39. Legros, C., Ceard, B., Vacher, H., Marchot, P., Bougis, P.E., and Martin-Eauclaire, M.F. (2005). Expression of the standard scorpion alpha-toxin AaH II and AaH II mutants leading to the identification of some key bioactive elements. Biochim Biophys Acta 1723, 91-99.
40. Leipold, E., Lu, S., Gordon, D., Hansel, A., and Heinemann, S.H. (2004). Combinatorial interaction of scorpion toxins Lqh-2, Lqh-3, and LqhalphaIT with sodium channel receptor sites-3. Mol Pharmacol 65, 685-691.
41. Liu, T., Bai, Z.T., Pang, X.Y., Chai, Z.F., Jiang, F., and Ji, Y.H. (2007). Degranulation of mast cells and histamine release involved in rat pain-related behaviors and edema induced by scorpion *Buthus martensi* Karch venom. Eur J Pharmacol 575, 46-56.
42. Long, S.B., Campbell, E.B., and Mackinnon, R. (2005). Crystal structure of a mammalian voltage-dependent Shaker family K+ channel. Science 309, 897-903.
43. Long, S.B., Campbell, E.B., and Mackinnon, R. (2005). Voltage sensor of Kv1.2: structural basis of electromechanical coupling. Science 309, 903-908.
44. Marcotte, P., Chen, L.Q., Kallen, R.G., and Chahine, M. (1997). Effects of *Tityus serrulatus* scorpion toxin gamma on voltage-gated Na+ channels. Circ Res 80, 363-369.
45. Miller, C. (1995). The charybdotoxin family of K+ channel-blocking peptides. Neuron 15, 5-10.
46. Murray-Rust, J., McDonald, N.Q., Blundell, T.L., Hosang, M., Oefner, C., Winkler, F., and Bradshaw, R.A. (1993). Topological similarities in TGF-beta 2, PDGF-BB and NGF define a superfamily of polypeptide growth factors. Structure 1, 153-159.
47. Nascimento, E.B., Jr., Costa, K.A., Bertollo, C.M., Oliveira, A.C., Rocha, L.T., Souza, A.L., Gloria, M.B., Moraes-Santos, T., and Coelho, M.M. (2005). Pharmacological investigation of the nociceptive response and edema induced by venom of the scorpion *Tityus serrulatus*. Toxicon 45, 585-593.
48. Norton, R.S., and Pallaghy, P.K. (1998). The cystine knot structure of ion channel toxins and related polypeptides. Toxicon 36, 1573-1583.
49. Olamendi-Portugal, T., Garcia, B.I., Lopez-Gonzalez, I., Van Der Walt, J., Dyason, K., Ulens, C., Tytgat, J., Felix, R., Darszon, A., and Possani, L.D. (2002). Two new scorpion toxins that target voltage-gated Ca2+ and Na+ channels. Biochem Biophys Res Commun 299, 562-568.
50. Olson, R.O., Liu, Z., Nomura, Y., Song, W., and Dong, K. (2008). Molecular and functional characterization of voltage-gated sodium channel variants from *Drosophila melanogaster*. Insect Biochem Mol Biol 38, 604-610.
51. Pessini, A.C., Takao, T.T., Cavalheiro, E.C., Vichnewski, W., Sampaio, S.V., Giglio, J.R., and Arantes, E.C. (2001). A hyaluronidase from *Tityus serrulatus* scorpion venom: isolation, characterization and inhibition by flavonoids. Toxicon 39, 1495-1504.
52. Petrunkevitch A. (1913) A monograph of the terrestrial Paleozoic Arachnida of North America. Trans. Conn. Acad. Arts Sci. New York, 18, 137 p.
53. Pongs, O., and Legros, C. (2000). Pharmacology of voltage-gated potassium channels. In Handbook of Experimental Pharmacology, M. Endo and M. Mishina, eds (Heidelberg: Springer-Verlag Berlin), pp. 177-196.
54. Possani, L.D., Merino, E., Corona, M., Bolivar, F., and Becerril, B. (2000). Peptides and genes coding for scorpion toxins that affect ion-channels. Biochimie 82, 861-868.
55. Prenzini L. and Wheeler W.C. (2005) Scorpion higher phylogeny and classification, taxonomic anarchy and standards for peer review in online publishing. Cladistics 21, 446-494)
56. Rodriguez de la Vega, R.C., Merino, E., Becerril, B., and Possani, L.D. (2003). Novel interactions between K+ channels and scorpion toxins. Trends Pharmacol Sci 24, 222-227.

57. Rogers, J.C., Qu, Y., Tanada, T.N., Scheuer, T., and Catterall, W.A. (1996). Molecular determinants of high affinity binding of alpha-scorpion toxin and sea anemone toxin in the S3-S4 extracellular loop in domain IV of the Na+ channel alpha subunit. J Biol Chem 271, 15950-15962.
58. Rogowski, R.S., Krueger, B.K., Collins, J.H., and Blaustein, M.P. (1994). Tityustoxin K alpha blocks voltage-gated noninactivating K+ channels and unblocks inactivating K+ channels blocked by alpha-dendrotoxin in synaptosomes. Proc Natl Acad Sci U S A 91, 1475-1479.
59. Saab, C.Y., Cummins, T.R., Dib-Hajj, S.D., and Waxman, S.G. (2002). Molecular determinant of Na(v)1.8 sodium channel resistance to the venom from the scorpion *Leiurus quinquestriatus hebraeus*. Neurosci Lett 331, 79-82.
60. Song, W., Liu, Z., Tan, J., Nomura, Y., and Dong, K. (2004). RNA editing generates tissue-specific sodium channels with distinct gating properties. J Biol Chem 279, 32554-32561.
61. Srinivasan, K.N., Sivaraja, V., Huys, I., Sasaki, T., Cheng, B., Kumar, T.K., Sato, K., Tytgat, J., Yu, C., San, B.C., Ranganathan, S., Bowie, H.J., Kini, R.M., and Gopalakrishnakone, P. (2002). kappa-Hefutoxin1, a novel toxin from the scorpion *Heterometrus fulvipes* with unique structure and function. Importance of the functional diad in potassium channel selectivity. J Biol Chem 277, 30040-30047.
62. Tejedor, F.J., and Catterall, W.A. (1988). Site of covalent attachment of alpha-scorpion toxin derivatives in domain I of the sodium channel alpha subunit. Proc Natl Acad Sci U S A 85, 8742-8746.
63. Thomsen, W.J., and Catterall, W.A. (1989). Localization of the receptor site for alpha-scorpion toxins by antibody mapping: implications for sodium channel topology. Proc Natl Acad Sci U S A 86, 10161-10165.
64. Torres, Y.P., Morera, F.J., Carvacho, I., and Latorre, R. (2007). A marriage of convenience: beta-subunits and voltage-dependent K+ channels. J Biol Chem 282, 24485-24489.
65. Tytgat, J., Chandy, K.G., Garcia, M.L., Gutman, G.A., Martin-Eauclaire, M.F., van der Walt, J.J., and Possani, L.D. (1999). A unified nomenclature for short-chain peptides isolated from scorpion venoms: alpha-KTx molecular subfamilies. Trends Pharmacol Sci 20, 444-447.
66. Valdez-Cruz, N.A., Batista, C.V., and Possani, L.D. (2004). Phaiodactylipin, a glycosylated heterodimeric phospholipase A from the venom of the scorpion *Anuroctonus phaiodactylus*. Eur J Biochem 271, 1453-1464.
67. Yu, F.H., and Catterall, W.A. (2003). Overview of the voltage-gated sodium channel family. Genome Biol 4, 207.
68. Zamudio, F.Z., Conde, R., Arevalo, C., Becerril, B., Martin, B.M., Valdivia, H.H., and Possani, L.D. (1997). The mechanism of inhibition of ryanodine receptor channels by imperatoxin I, a heterodimeric protein from the scorpion *Pandinus imperator*. J Biol Chem 272, 11886-11894.
69. Zhao, Q., Chae, Y.K., and Markley, J.L. (2002). NMR solution structure of ATTp, an *Arabidopsis thaliana* trypsin inhibitor. Biochemistry 41, 12284-12296.

Chapitre 2

INHIBITEURS NATURELS DE PHOSPHOLIPASES A_2 (PLI) DU SANG DE SERPENT. HOMOLOGIE STRUCTURALE AVEC DES PROTÉINES DE LA RÉPONSE IMMUNITAIRE INNÉE

Grazyna FAURE, Max GOYFFON

1. INTRODUCTION

Les venins de serpents sont des mélanges complexes de protéines ayant des activités biologiques variées. Certaines protéines sont toxiques, d'autres sont dotées d'activités pharmacologiques diverses sans pouvoir toxique. Parmi les composants protéiques des venins de serpents, les phospholipases A_2 (PLA_2) constituent une large famille d'enzymes multifonctionnelles. D'une part, elles hydrolysent les phospholipides, d'autre part elles interagissent avec diverses cibles protéiques et présentent donc une grande diversité d'effets toxiques. Les PLA_2 expriment 2 modes majeurs de toxicité, neurotoxicité et myotoxicité, mais elles peuvent perturber également l'hémostase (effets hémolytique, convulsif, anticoagulant, antiplaquettaire, oedémateux). Les PLA_2 neurotoxiques (β-neurotoxines) ont une très forte affinité pour les récepteurs neuronaux et bloquent le système neuromusculaire périphérique, provoquant la mort de la proie par paralysie des muscles squelettiques. Ces effets sont de type présynaptique. Les PLA_2 myotoxiques provoquent une nécrose musculaire et une profonde perturbation de l'arrangement des chaînes lipidiques à l'intérieur de la membrane cellulaire.

On sait depuis longtemps que certains animaux sont résistants à l'action toxique des venins de serpents et que les serpents sont résistants à l'action toxique de leur propre venin. Fontana en 1787 dans son traité "*Sur le venin de la vipère* " a affirmé que " le venin de vipère n'est pas toxique pour cette espèce " [1]. Effectivement, cette résistance naturelle s'explique aujourd'hui par deux mécanismes : i) une mutation génétique des cibles biologiques de toxines chez les serpents ; ii) la présence dans le sang de serpents résistants " d'inhibiteurs naturels " (agents anti-neurotoxiques, anti-myotoxiques,...) qui se lient aux PLA_2 avec une haute affinité. Ces protéines, en neutralisant la toxicité et l'activité enzymatique des composants toxiques de venins de serpents, présentent un grand intérêt en tant qu'agents thérapeutiques potentiels comme l'avait déjà noté Phisalix en 1895 [2] ou comme outils d'analyse pharmacologiques permettant la compréhension de phénomènes biologiques. Et si on considère que l'immunité innée est la première ligne de défense des êtres vivants pour combattre les pathogènes et leurs toxines, les inhibiteurs protéiques de phospholipases (PLI) qui circulent dans le sang de serpents et neutralisent des toxines remplissent bien une fonction du système immunitaire inné [3,7][tabl. 1 et 2].

Cette revue se limite à la description de la structure et du mécanisme d'action des inhibiteurs protéiques de phospholipases A_2 purifiés à partir de sang de certains serpents, venimeux ou non. Les premiers PLI, purifiés il y a une trentaine d'années [4], constituent aujourd'hui une grande famille de protéines. Plus de trente molécules sont actuellement connues et bien caractérisées. Elles ont été purifiées à partir du sang de différentes espèces de serpents et leur structure primaire a été déterminée. Les PLI sont classés en trois groupes distincts en fonction de leurs caractéristiques structurales : PLI α, PLI β et PLI γ. En se fondant sur l'homologie structurale des trois groupes de PLI et des différents récepteurs protéiques qui sont impliqués dans l'élimination ou la neutralisation de l'invasion

microbienne par la mise en jeu des mécanismes de l'immunité innée chez les mammifères, un rôle supplémentaire des PLI de sang de serpents dans la défense innée peut être suggéré. En effet, PLI α, PLI β et PLIγ possèdent une forte homologie structurale avec en particulier : i) la présence de domaines CRD (carbohydrate recognition domain) comparables à ceux de la protéine A du surfactant pulmonaire (SP-A); ii) la présence de motifs répétés riches en leucine (LRR leucine-rich repeats) comme chez les " Toll-like receptors " et iii) la présence d'une structure à 3 doigts identique à celle de la protéine CD59. Grâce à ces motifs, les PLI pourraient donc reconnaître des motifs moléculaires conservés exprimés spécifiquement par les micro-organismes. En fixant les structures microbiennes telles que : lipopolysaccharides, peptidoglycanes etc..., ces PLI pourraient jouer le rôle de molécules de détoxification et de protection de serpents contre les pathogènes de la même façon que la protéine SP-A ou " Toll-like receptors ", ou la protéine CD59, qui jouent un rôle important dans des réponses anti-infectieuses [tabl. 2].

Enfin, dans cette revue, nous décrivons également une procédure biochimique originale que nous avons mise au point et qui permet d'identifier rapidement de nouveaux inhibiteurs dans le sang d'autres espèces de serpents non encore testés. Il est important de souligner qu'il existe d'autres inhibiteurs protéiques de PLA_2 dans les extraits des plantes, dans les animaux marins ou chez les mammifères [5, 6]. Cette procédure d'identification d'inhibiteurs pourrait être étendue à d'autres extraits tissulaires.

2. LES PLA_2 ET LEURS INHIBITEURS ENDOGÈNES

Les venins de serpents représentent une source exceptionnelle de protéines d'intérêt dans l'étude des phénomènes physiologiques et des fonctions biologiques. Ces protéines peuvent être utilisées comme outils pharmacologiques ou diagnostiques, et les études récentes des inhibiteurs endogènes présents dans le sang des serpents et spécifiques des toxines contenues dans leurs venins se sont révélées très prometteuses.

Rôle potentiel d'inhibiteurs naturels de sang de serpents dans la réponse immunitaire

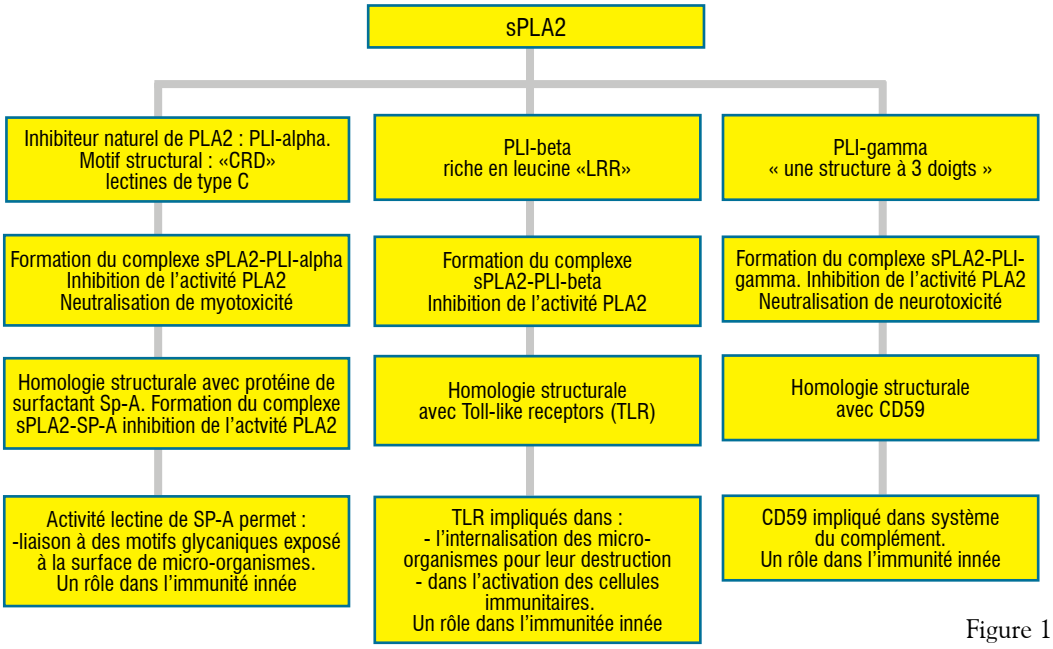


Figure 1.

Parmi les protéines identifiées dans les venins de serpents, une famille d'enzymes particulières a suscité de très nombreux travaux en raison de la variété de leurs effets biologiques, celle des phospholipases A_2 (PLA_2, EC 3.1.1.4) qui catalysent l'hydrolyse des phospholipides en acides gras et lysophospholipides. Elles ont, de ce fait, un rôle important dans la digestion des proies, mais présentent également une grande diversité d'effets toxiques. Ainsi les PLA_2 agissent avec une haute affinité sur différentes cibles protéiques identifiées chez les mammifères, les poissons électriques ou les serpents [7]. Certaines de ces enzymes ont une spécificité très particulière pour des récepteurs neuronaux présynaptiques (membranaires et /ou intracellulaires) ou pour certaines protéines solubles du sang de serpents (inhibiteurs naturels) ou du sang humain (facteurs de coagulation sanguine). Les PLA_2 des venins de serpents sont donc impliquées dans diverses fonctions physiologiques et physiopathologiques [8-11].

La résistance des *Viperidae* à l'action toxique de leur propre venin a été observée depuis longtemps. Comme on l'a vu, deux mécanismes distincts, non exclusifs, peuvent expliquer cette immunité naturelle : soit le gène codant pour la cible de la toxine est muté [12], soit il existe des protéines neutralisantes dans le sérum des espèces résistantes. Dans ce dernier cas, ces protéines qui ne sont pas des immunoglobulines peuvent être anti-hémorragiques [13-15], anti-myotoxiques [16, 17] ou anti-neurotoxiques [18-23] avec la capacité ou non d'inhiber l'activité enzymatique des PLA_2. Quelques inhibiteurs endogènes naturels de phospholipases (PLI) ont pu être isolés à partir des sérums de plusieurs espèces de serpents, et leur activité de neutralisation vis-à-vis des PLA_2 toxiques a été étudiée [3, 18, 24].

Après un bref rappel sur les PLA_2 toxiques de venins de serpents et la présentation de quelques inhibiteurs naturels identifiés dans le sang de serpents nous décrirons une approche biochimique simple et rapide qui permet l'identification de nouveaux inhibiteurs naturels de phospholipases A_2 dans les sérums de serpents non encore étudiés.

3. DIVERSITÉ FONCTIONNELLE DES PLA_2 DE VENINS DE SERPENTS

Les PLA_2 sécrétées des venins de serpents classées en deux groupes structuraux (I et II) par Heinriksone *et al.* [25], en 1977 sont des protéines de petite taille avec une chaîne polypeptidique de 120-130 résidus d'acides aminés et une masse moléculaire comprise entre 13 et 15 kDa [11]. La conformation de ces PLA_2 est rigidement maintenue par 7 ponts disulfures. Six de ces ponts sont communs aux groupes I et II et un septième est caractéristique et différencie les deux groupes. Les PLA_2 des *Viperidae* appartiennent aux $sPLA_2$ du groupe IIA et sont structuralement homologues des PLA_2 inflammatoires et non-pancréatiques des mammifères. Les PLA_2 des *Elapidae* appartiennent aux $sPLA_2$ du groupe IB et sont homologues des PLA_2 pancréatiques des mammifères [26].

Les PLA_2 ont une activité enzymatique dépendante du calcium avec un centre actif très conservé composé de deux domaines : la boucle de liaison du calcium contenant le motif consensus X-C-G-X-G-G et le domaine catalytique contenant la diade His48/Asp49 (D-X-C-C-X-X-H-D) [27]. Un ion Ca^{2+} est fixé par des liaisons à Asp49, Tyr 28, Gly 30, Gly 32 et est relié en outre à 2 molécules d'eau. Certaines $sPLA_2$ de venin de serpents sont mutées au niveau d'un résidu de la diade catalytique et sont donc catalytiquement inactives (Asp49 est remplacé par Lys49). Le mode d'action du site catalytique de PLA_2 est comparable à celui des sérine-protéases si ce n'est qu'une molécule d'eau remplace le groupe -OH de la sérine et joue un rôle nucléophile dans l'hydrolyse de la liaison ester. Les PLA_2 possèdent un site d'activation interfaciale appelé "IBS" formé d'un canal hydrophobe qu'une molécule de phospholipide emprunte pour gagner le site catalytique [28].

Plus de 200 PLA_2 de venins de serpents ont été isolées et séquencées. La structure cristalline d'une trentaine de PLA_2 de venins de serpents a été résolue (environ 35 sont connues à ce jour dans PDB). Leur structure tridimensionnelle est riche en hélice α (50%) et possède 10% de feuillet plissé de type β composé de deux chaînes antiparallèles.

Dans la famille des serpents *Viperidae* et *Elapidae*, des PLA_2 neurotoxiques (β-neurotoxines) existent sous forme monocaténaire et multicaténaire [8, 10].

4. TROIS TYPES STRUCTURAUX D'INHIBITEURS NATURELS DE PLA_2 IDENTIFIÉS DANS LE SANG DE SERPENTS

Le sang d'une espèce de serpent peut contenir plusieurs types d'inhibiteurs [29]. Toutes ces protéines qui sont produites dans le foie de l'animal circulent dans son sang sous forme de complexes oligomériques glycosylés. Les PLI sont des protéines acides, dépourvues d'activité protéolytique. Trois types structuraux d'inhibiteurs de PLA_2 (PLI) ont été purifiés et séquencés à partir de sérums de serpents venimeux et non venimeux : PLI α, β et γ (Tableau 1 en pages 32 & 33).

Les inhibiteurs de type-α, (PLI-α avec des domaines CRD) ont été trouvés dans les sérums des serpents *Protobothrops flavoviridis (= Trimeresurus flavoviridis)* [4, 30-32], *Gloydius blomhoffii* (= *Agkistrodon siniticus ; = Gloydius brevicaudus)* [33, 34], *Bothrops asper* [17], *Cerrophidion godmani (Bothrops godmani)* [16], *Bothrops moojeni* [35], *Atropoides nummifer* [36] et *Elaphe quadrivirgata* [37]. Ce sont des glycoprotéines oligomériques de 50 à 180 kDa (Tableau 1) formées de 3 à 6 sous-unités de 18 à 25 kDa (identiques ou différentes, qui peuvent ou non être glycosylées) liées de façon non covalente. L'existence chez *Protobothrops flavoviridis* de quatre types de trimères composés de 3 sous-unités identiques A3 ou B3 ou hétéromériques A2B et AB2 a été récemment décrite par Shimada *et al.* [32]. Les inhibiteurs PLI-α, présentent une similitude significative avec un domaine CRD («carbohydrate recognition domain») de reconnaissance de sucres des lectines de type-C dépendant de Ca^{2+} [38, 39]. Cette région couvre 67% de la séquence de chaque sous-unité et constitue la région la plus conservée au sein des PLI-α. La protéine la plus proche structuralement de ce type d'inhibiteur est la protéine SP-A du surfactant pulmonaire humain [30, 40]. Fisher *et al.* [41] ont montré que SP-A se lie avec une haute affinité et inhibe l'activité de PLA_2 du venin de *Trimeresurus flavoviridis*. SP-A est une lectine de type C, possédant un domaine CRD en C-terminal impliqué dans la défense de l'hôte. Elle semble inhiber la réaction inflammatoire consécutive à une infection pulmonaire. SP-A est capable d'inhiber l'activité enzymatique de la $sPLA_2$ murine de groupe IIA *in vitro* et *in vivo* et constitue donc un inhibiteur endogène de la $sPLA_2$ IIA [42]. SP-A pourrait avoir un effet protecteur dans le maintien de l'intégrité du surfactant pulmonaire au cours du " syndrome adulte de détresse respiratoire aiguë " infectieux (ARDS = SDRA). La structure tridimensionnelle de SP-A de rat a été résolue et Okumura *et al.* [43] sur la base de cette structure ont proposé un modèle structural de PLIα de *Gloydius brevicaudus*. Ces auteurs pensent que la région 13-36 (distincte du domaine de reconnaissance des sucres) est importante pour l'activité inhibitrice de PLI-α. Pourtant, le motif CRD est connu comme site d'interaction avec les PLA_2. Le récepteur de type M (musculaire) des PLA_2 qui a été cloné et exprimé chez le lapin est composé de huit domaines CRD dont CRD_5 est impliqué dans la liaison des PLA_2 [44]. La liaison du récepteur de type M aux PLA_2 de classes I et II entraîne l'inhibition de l'activité enzymatique de ces enzymes.

D'autre part, l'existence d'une homologie entre le récepteur tissulaire des PLA_2 et PLI-α indique que la caractérisation de nouveaux PLI peut éventuellement conduire à la découverte de nouveaux récepteurs tissulaires de PLA_2, et par conséquent à une meilleure compréhension du mécanisme d'action physiopathologique de ces enzymes. Confirmant cette observation, l'existence d'un récepteur soluble de PLA_2 chez les mammifères a été démontrée [45]. Ce récepteur est produit par le clivage du récepteur membranaire sous l'action de métalloprotéases.

L'inhibiteur de type-β (PLI β avec des domaines riches en leucine LRR) est un trimère de 150 kDa et possède une homologie avec l'$\alpha 2$-glycoprotéine sérique humaine. La caractéristique structurale principale des PLI-β est la présence de neuf motifs répétés riches en leucine (LRR leu-

cine-rich repeat) au sein de la séquence de chaque sous-unité de 50 kDa (plus précisément de 308 acides aminés de 34,6 kDa avec 4 sites de N-glycosylation par sous-unité [29]). Ceci a été déterminé par séquençage de cDNA à partir d'ARNm extraits du foie [46]. Chaque motif est composé de 24 acides aminés et la répétition de motif LRR constitue 67% de la séquence de chaque sous-unité. Ce deuxième type d'inhibiteur a été décrit dans le plasma de *Gloydius brevicaudus (= Agkistrodon blomhoffii siniticus)* [46] et dans le plasma du serpent non venimeux *Elaphe quadrivirgata* [47]. Cet inhibiteur est sélectif pour les PLA_2 du groupe II basiques. Le motif LRR a été identifié dans la glycoprotéine α2. Depuis, différents types de LRR ont été identifiés dans différentes protéines dont les Toll-Like Receptors (TLRs) [48]. Ces motifs sont impliqués dans les interactions protéine-protéine et pourraient participer à la liaison des $sPLA_2$. D'autres travaux ont montré que les PLI-β contiennent un domaine riche en proline en N-terminal, qui pourrait lui aussi participer à la liaison des $sPLA_2$.

Inhibiteurs de type-γ (PLI-γ avec une structure à " trois doigts " - trois feuillets γ). Ils constituent le groupe le plus représenté, on les retrouve dans le sérum de serpents venimeux : *Elapidae : Notechis* sp. [49-51]; *Oxyuranus* sp. [49]; *Pseudonaja* sp. [49]; *Naja naja kaouthia* [52]; *Hydrophidae : Laticauda* sp. [53]; *Viperidae : Agkistrodon blomhoffii siniticus* [29]; *Trimeresurus* sp. [54]; *Crotalus* sp. [21, 23]; *Vipera* sp. [55] et non venimeux : *Colubridae : Elaphe* sp. [56] et *Boidae : Python reticulatus* [57]. Les PLI-γ sont des oligomères de 90 à 140 kDa composés de l'association non covalente de plusieurs sous-unités de 20 à 30 kDa, qui peuvent ou non être glycosylées. Deux sous-groupes peuvent être distingués au sein des PLI-γ. Les PLI-γ I principalement de la famille *Elapidae, Hydrophidae et Colubridae* sont des hétérotrimères capables d'inhiber l'activité enzymatique des PLA_2 des groupes I, II et III. Les PLI-γ II de *Crotalus durissus terrificus, Trimeresurus flavoviridis et Python reticulatus* semblent être plus sélectifs [18].

Dans le sang du crotale, un inhibiteur naturel de la crotoxine appelé CICS « Crotoxin inhibitor from *Crotalus* serum » ou CNF (Crotalus neutralizing factor) a été isolé de façon indépendante par deux laboratoires [21, 23]. Son mode d'action a été élucidé. Le CICS neutralise la toxicité et inhibe l'activité phospholipase A_2 de la crotoxine, neurotoxine hétérodimérique principale du venin de crotale *Crotalus durissus terrificus* [58, 59]. Le CICS dissocie le complexe hétrodimérique de la crotoxine et se lie à la sous-unité basique (CB) de la crotoxine sans interagir avec la sous-unité acide (CA) [21]. Le mécanisme de cet inhibiteur est donc très particulier puisque la neutralisation de la crotoxine implique la dissociation du complexe crotoxine [21]. Ce mécanisme de l'effet neutralisant du CICS observé à l'équilibre s'apparente au mécanisme de dissociation de la crotoxine au contact de son récepteur membranaire présynaptique [60, 61]. Il existe donc une homologie fonctionnelle pour ces deux molécules [18]. Nous avons formulé l'hypothèse que le CICS pourrait être la forme soluble d'un récepteur dont le rôle principal serait de retenir la toxine dans le système vasculaire et empêcher son action sur le système neuromusculaire [18]. Le récepteur présynaptique de la crotoxine a été purifié et caractérisé à partir de membranes présynaptiques de torpille, mais sa séquence n'est pas encore connue [62]. Ce récepteur de type N de la crotoxine pourrait-il avoir une homologie structurale avec les PLI-γ ?

Le CICS peut neutraliser également l'effet toxique d'autres PLA_2 β-neurotoxiques d'espèces de serpent différentes appartenant à la sous-famille des *Viperinae* [18]. Ceci a été montré *in vitro* en utilisant les synaptosomes préparés à partir d'organes électriques de *Torpedo marmorata* et en mesurant l'effet protecteur de l'inhibiteur contre l'effet de β-neurotoxines sur la libération de l'acétylcholine par les synaptosomes [18]. Le test *in vivo* consiste à mesurer la diminution de l'effet létal du venin (ou l'effet létal de la toxine) provoqué par l'effet protecteur de l'inhibiteur [18]. La formation de complexes entre l'inhibiteur et certaines PLA_2 a été analysée par électrophorèse sur gel de polyacrylamide en condition native, après préincubation du CICS avec les toxines, et en temps réel, par technologie de RPS (résonance plasmonique de surface) [18].

La structure des PLI-γ est constituée de deux domaines répétés, portant des structures à 3 doigts riches en cystéines. Les PLI-γ possèdent une forte similitude (dans l'organisation des cystéines) avec diverses protéines de mammifères comme u-PAR (le récepteur de l'activateur du plasminogène) et une famille des protéines Ly-6 [40, 63, 64]. Ces dernières protéines sont phylogénétiquement et structuralement proches de la superfamille des neurotoxines et cytotoxines présentes dans les venins de serpents, et proches des xénoxines [65]. En particulier, les structures de la protéine CD_{59} et de la protéine Ly-6 sont très proches de l'α-bungarotoxine qui a une structure très caractéristique à «trois doigts» formée par trois feuillets β.

5. IDENTIFICATION DE NOUVEAUX INHIBITEURS NATURELS DE PLA_2

Connaissant le mécanisme d'inhibition des PLA_2 par le CICS [18], nous nous sommes demandé si des protéines inhibitrices analogues au CICS sont présentes dans le sérum des autres espèces de serpents. Pour rechercher ces nouveaux inhibiteurs naturels de PLA_2 (agents antitoxiques potentiels) dans le sérum de différents serpents non encore étudiés, nous avons mis au point une méthode originale et rapide. L'utilisation de cette méthode a permis l'identification de PLI-type γ dans le sérum de *Vipera ammodytes ammodytes* [55].

Cette méthode consiste à préparer et purifier sur une colonne d'affinité [21] des anticorps polyclonaux spécifiques dirigés contre le CICS. En immobilisant ensuite ces anticorps sur un biocapteur, la présence de PLI analogues au CICS dans le sérum de différentes espèces de serpents peut être détectée. Par la technique de résonance plasmonique de surface (RPS), nous avons mis en évidence la présence de protéines CICS-like dans le sérum de certaines espèces de *Viperidae* (cf *V. ammodytes ammodytes*) [55]. La technologie RPS permet d'enregistrer en temps réel les interactions entre les deux partenaires protéiques. Si le sérum contient l'inhibiteur de type γ, on observe la formation du complexe à la surface. Ainsi peut-on détecter dans le sérum la présence d'une protéine homologue de l'inhibiteur de type γ.

L'étude de la spécificité de cet inhibiteur CICS-like identifié dans le sérum de serpents peut également s'effectuer par RPS. En injectant de façon séquentielle le sérum et les différents groupes des PLA_2 (à différentes concentrations) il est possible de mesurer l'affinité de cet inhibiteur pour ces PLA_2 [18, 55]. Le test d'inhibition de l'activité enzymatique mesuré par une méthode enzymatique ou fluorimétrique confirme que les sérums des serpents chez lesquels les nouveaux inhibiteurs naturels de PLA_2 ont été identifiés possèdent un pouvoir inhibiteur. Ce test peut également indiquer si le CICS-like inhibe préférentiellement l'activité enzymatique des PLA_2 du venin des serpents de la même famille ou de familles proches [18, 55].

6. APPLICATIONS, PERSPECTIVES

Les inhibiteurs naturels de sérum de serpents apparaissent comme des outils moléculaires et pharmacologiques très fins dans : i) l'identification de récepteurs solubles des PLA_2s et ii) dans la compréhension des mécanismes de neutralisation de la toxicité. L'effet anti-neurotoxique, anti-myotoxique ou anti-inflammatoire de certains inhibiteurs de type-α et de type-γ commence à être démontré et pourrait à l'avenir permettre de préparer des antidotes contre les venins.

Ainsi, une étude préliminaire avec l'inhibiteur de type α de *Bothrops asper* MIP et les IgG antivenins a montré que l'inhibiteur augmente le pouvoir neutralisant de la myotoxicité de l'antivenin classique (*in vivo* chez la souris [17]). La possibilité d'une utilisation des PLI comme complément thérapeutique des anticorps ou comme traitement substitutif des envenimations apparaît clairement. Cependant, cette éventualité laisse encore en suspens bien des questions et de problèmes pratiques.

En effet, la spécificité des inhibiteurs varie selon leur classe. Il faudrait envisager de faire des mélanges d'inhibiteurs pour neutraliser la toxicité globale d'un venin. Pour certains PLI, qui se lient spécifiquement à des $sPLA_2$ humaines du groupe IIA, leur utilisation comme antagonistes dans le traitement de certaines maladies inflammatoires pourrait être envisagée [24].

En outre, les PLI sont des protéines oligomériques, il faut donc résoudre le problème de la disponibilité des inhibiteurs et de leur production. Leur emploi nécessiterait la mise au point d'un système de production recombinante efficace. Or plusieurs inhibiteurs de PLA_2 sont exprimés par des plantes médicinales (parmi d'autres PLI, WSG de *Withania somnifera*). Lizano *et al*. ont rapporté que WSG, glycoprotéine de 27 kDa, est capable d'inhiber l'activité enzymatique, mais aussi l'activité myotoxique et cytotoxique de la PLA2 du venin du serpent *Naja naja* [16]. Des végétaux pourraient donc constituer une source de PLI.

Enfin, il faut considérer la toxicité et le potentiel immunogénique des inhibiteurs oligomériques. Les études menées chez la souris n'ont pas montré d'effet toxique.

D'autres approches peuvent contourner certaines de ces difficultés prévisibles, par exemple celle qui définirait les sites fonctionnels des inhibiteurs et générerait des fragments possédant l'effet neutralisant. La diffusion de peptides dans les tissus en serait facilitée, et leur production par synthèse serait plus aisée. Leur immunogénicité devra être faible, ou même absente. Thwin *et al*. [66] ont décrit un décapeptide, présent chez le python, qui neutralise les PLA_2 des groupes I, II et III et la PLA_2 gr IIA humaine chez les patients atteints d'arthrose.

La connaissance et la définition des sites fonctionnels impliquent d'établir préalablement la structure cristallographique du complexe PLI - PLA_2. Aucune structure tridimensionnelle de PLI libre ou en complexe avec PLA_2 n'est connue à l'heure actuelle. Le développement de cette génération totalement nouvelle d'anti-venins passe par cette étape indispensable. Ainsi se trouve largement ouverte la voie prometteuse qu'avait signalée, en 1895, Césaire Phisalix, découvreur du sérum antivenimeux l'année précédente.

RÉFÉRENCES

1. Fontana F. Treatise on the venom of the viper. Translated by J. Skinner, 2 vol. London, UK. 1787.
2. Phisalix C, Bertrand G. Comment le hérisson résiste aux morsures de la vipère. Bull Mus Hist Nat 1895 ; 1 : 294-296.
3. Perales J, Domont GB. Are inhibitors of metalloproteinases, phospholipases A_2 and myotoxins members of the innate immune system? In : Ménez A (Ed.), Perspectives in Molecular Toxicology, Chichester : John Whiley & Sons ; 2002 ; 435-456.
4. Kihara H. Studies on phospholipase A in *Trimeresurus flavoviridis* venom. III. Purification and some properties of phospholipase A inhibitor in Habu serum. J Biochem 1976 ; 80 : 341-349.
5. Domont GB, Perales J *et al*. Natural anti-snake venom proteins. Toxicon 1991 ; 29 : 1183-1194.
6. Marcussi S, Sant'Ana CD, Oliveira CZ, Rueda AQ, Menaldo DL, Beleboni RO *et al*. Snake venom phospholipases A_2 inhibitors : medicinal chemistry and therapeutic potential. Current Topics in Medicinal Chemistry 2007 ; 7 : 743-756.
7. Faure G. Natural inhibitors of toxic phospholipases A_2. Biochimie 2002 ; 82 : 833-840.
8. Faure G. Les phospholipases A_2 des venins de serpents. Bull Soc Zool Fr 1999 ; 124 : 149-168.
9. Harris JB. Phospholipases in snake venoms and their effects on nerve and muscle. Pharmac Ther 1985 ; 31 : 79-102.
10. Hawgood B, Bon C. Snake venoms presynaptic toxins. In : Tu AT (Ed.), Handbook of natural toxins : Reptile and amphibian venoms, New York : Marcel Dekker ; 1991 ; 3-52.

11. Kini RM. Venom Phospholipases A_2 Enzymes : structure, function and mechanism, Chichester : John Wiley & Sons ; 1997 ; 511 p.
12. Ohana B, Fraenkel Y *et al*. Molecular dissection of cholinergic binding sites : how do snakes escape the effect of their own toxins ? Biochem Biophys Res Commun 1991 ;179 : 648-654.
13. Omori-Satoh T, Sadahiro S, Ohsaka A, Murata R. Purification and characterization of an antihemorrhagic factor in the serum of *Trimeresurus flavoviridis*, a Crotalid. Biochim Biophys Acta 1972 ; 285 : 414-426.
14. Ovadia M. Purification and characterization of an antihemorrhagic factor from the serum of the snake *Vipera palaestinae*. Toxicon 1978 ; 16 : 661-672.
15. Weissenberg S, Ovadia M, Fleminger G, Kochva E. Antihemorrhagic factors from the blood serum of the western diamondback rattlesnake *Crotalus atrox*. Toxicon 1991 ; 29 : 807-818.
16. Lizano S, Angulo Y, Lomonte B, *et al*. Two phospholipase A_2 inhibitors from the plasma of *Cerrophidion* (*Bothrops*) *godmani* which selectively inhibit two different group-II phospholipase A_2 myotoxins from its own venom : isolation, molecular cloning and biological properties. Biochem J 2000 ; 346 : 631-639.
17. Lizano S, Lomonte B, Fox JW, Gutiérrez JM. Biochemical characterization and pharmacological properties of a phospholipases A_2 myotoxin inhibitor from the plasma of the snake *Bothrops asper*. Biochem J 1997 ; 326 : 853-859.
18. Faure G, Villela C, Perales J, Bon C. Interaction of the neurotoxic and non-toxic secretory phospholipases A_2 with the crotoxin inhibitor from *Crotalus* serum. Eur J Biochem 2000 ; 227 : 19-26.
19. Fortes-Dias CL, Fonseca BCB, Kochva E, Diniz CR. Purification and properties of an antivenom factor from the plasma of the South American rattlesnake (*Crotalus durissus terrificus*). Toxicon 1991 ; 29 : 997-1008.
20. Ovadia M, Kochva E, Moav B. The neutralization mechanism of *Vipera palaestinae* neurotoxin by a purified factor from homologous serum. Biochim Biophys Acta 1977 ; 491 : 370-386.
21. Perales J, Villela C, Domont GB *et al*. Molecular structure and mechanism of action of the crotoxin inhibitor from *Crotalus durissus terrificus* serum. Eur J Biochem 1995 ; 227 : 9-26.
22. Shao J, Shen H, Havsteen B. Purification, characterization and binding interactions of the Chinese cobra (*Naja naja atra*) serum antitoxic protein CSAP. Biochem J 1993 ; 293 : 559-566.
23. Fortes-Dias CL, Lin Y, Ewell J *et al*. A phospholipase A_2 inhibitor from the plasma of the South American rattlesnake (*Crotalus durissus terrificus*). J. Biol. Chem 1994 ; 269 : 15646-15651.
24. Dunn RD, Broady KW. Snake inhibitors of snake venom phospholipase A_2 enzymes. Biochimica Biophysica Acta 2001 ; 1533 : 29-37.
25. Heinriksone RL, Krueger ET, Keim PS. Amino acide sequence of phospholipase A_2 -alpha from the venom of *Crotalus adamanteus*. A new classification of phospholipases A_2 based upon structural determinants. J Biol Chem 1977 ; 252 : 4913-4921.
26. Dennis EA. The growing phospholipase A_2 superfamily of signal transduction enzymes. TIPS 1997 ; 22 : 1-2.
27. Berg OG, Gelb MH, Tsai MD, Jain MK. Interfacial enzymology : the secreted phospholipase A_2-paradigm. Chem Rev 2001 ; 101 : 2613-2654.
28. Snitko Y, Koduri RS, Han SK *et al*. Mapping the interfacial binding surface of human secretory group IIa phospholipase A_2. Biochemistry 1997 ; 36 : 14325-14333.
29. Ohkura N, Okuhara H, Inoue S *et al*. Purification and characterization of three distinct types of phospholipase A_2 inhibitors from the blood plasma of the Chinese mamushi, *Agkistrodon blomhoffii siniticus*. Biochem J 1997 ; 325 : 527-531.
30. Inoue S, Kogaki H, Ikeda K *et al*. Amino acid sequences of the two subunits of a phospholipase A_2 inhibitor from the blood plasma of *Trimeresurus flavoviridis*. J Biol Chem 1991 ; 266 : 1001-1007.

31. Kogaki H, Inoue S, Ikeda K, Samejima Y *et al*. Isolation and fundamental properties of the phospholipase A_2 inhibitor from the blood plasma of *Trimeresurus flavoviridis*. J Biochem 1989 ; 106 : 966-971.
32. Shimuda A, Ohkura N, Hayashi K *et al*. Subunit structure and inhibition specificity of alpha-type phospholipase A_2 inhibitor from *Protobothrops flavoviridis*. Toxicon 2008 ; 51 : 787-796.
33. Ohkura N, Inoue S, Ikeda K *et al*. Isolation and amino acid sequence of a phospholipase A_2 inhibitor from the blood plasma of *Agkistrodon blomhoffii siniticus*. J. Biochem 1993 ; 113 : 413-419.
34. Okumura K, Inoue S, Ikeda K, Hayashi K. cDNA cloning and bacterial expression of phospholipas A_2 inhibitor PLI alpha from the serum of the Chinese mamushi, *Agkistrodon blomhoffii siniticus*. Biochem Biophys Acta molec cell Biology of Lipids 1999 ; 1441 : 51-60.
35. Soares AM, Marcussi S, Stabeli RG *et al*. Structural and functional analysis of BmjMIP, a phospholipase A_2 myotoxin inhibitor protein from *Bothrops moojeni* snake plasma. Biochem Biophys 2003 ; 302 : 193-200.
36. Quiros S, Alape-Giron A *et al*. Isolation, characterization and molecular cloning of AnMIP, a new α-type phospholipase A_2 myotoxin inhibitor from the plasma of the snake *Atropoides nummifer* (Viperidae : Crotalinae). Comparative Biochem and Physiology 2007 ; 146 : 60-68.
37. Okumura K, Inoue S, Ikeda K, Hayashi H. Identification and characterization of a serum protein homologous to alpha-type phospholipases A_2 inhibitor (PLI alpha) from a non-venomous snake, *Elaphe quadrivirgata*. IUBMB Life 2003 ; 55 : 539-545.
38. Drickamer K. Two distinct classes of carbohydrate-recognition domains in animal lectins. J Biol Chem 1988 ; 263 : 9557-9560.
39. Gabious HJ. Animal lectins. Eur J Biochem 1997 ; 243 : 543-576.
40. Ohkura N, Inoue S, Ikeda K, Hayashi K. The two subunits of the phospholipase A_2 inhibitor from the plasma of Thailand cobra having structural similarity to urokinase-type plasminogen activator receptor and Ly-6 related proteins. BBRC 1994 ; 204 : 1212-1218.
41. Fisher AB, Dodia C, Chander A *et al*. Inhibition of *Trimeresurus flavoviridis* phospholipase A_2 by lung surfactant protein A (SP-A). Biochim Biophys Acta 1994 ; 1211 : 256-262.
42. Arbibe L, Koumanov K, Vial D *et al*. Generation of lyso-phospholipids from surfactant : acute lung injury is mediated by type-II phospholipase A_2 and inhibited by a direct surfactant protein A-phospholipase A_2 protein interaction. J Clin Invest 1998 ; 102 : 1152-1160.
43. Okumura K, Ohno A, Nishida M *et al*. Mapping the region of the alpha-type phospholipase A_2 inhibitor responsible for its inhibitory activity. J Biol Chem 2005 ; 280 : 37651-37659.
44. Nicolas JP, Lambeau G, Lazdunski M. Identification of the binding domain for secretory phospholipase A_2 on their M-type 180 kDa membrane receptor. J Biol Chem 1995 ; 270 : 28869-28873.
45. Higashino K, Yokota Y, Ono T *et al*. Identification of a soluble form phospholipase A_2 receptor as a circulating endogenous inhibitor for secretory phospholipase A_2. J Biol Chem 2002 ; 277 : 13583-13588.
46. Okumura K, Ohkura N, Inoue S *et al*. A novel phospholipase A_2 inhibitor with leucine-rich repeats from the blood plasma of *Agkistrodon blomhoffii siniticus*. Sequence homologies with human leucine-rich a2-glycoprotein. J Biol Chem 1998 ; 273 : 19469-19475.
47. Okumura K, Inoue S, Ikeda K, Hayashi K. Identification of β-type phospholipase A_2 inhibitor in a non-venomous snake, *Elaphe quadrivirgata*. Biochem Biophys 2002 ; 408 : 124-130.
48. Bell JK, Mullen GED, Leifer CA, Mazzoni A *et al*. Leucine-rich repeats and pathogen recognition in Toll-like receptors. Trends in Immunology 2003 ; 24 : 528-533.
49. Hains PG, Broady KW. Purification and inhibitory profile of phospholipase A_2 inhibitors from Australian elapid sera. Biochem J 2000 ; 346 :139-146.
50. Hains PG, Nield B, Sekuloski S *et al*. Sequencing and two-dimensional structure prediction of a phospholipase A_2 inhibitor from the serum of the common tiger snake (*Notechis scutatus*). J Mol Biol 2001 ; 312 : 875-884.

51. Hains PG, Sung KL, Tseng A, Broady KW. Functional characteristic of a phospholipase A_2 inhibitor from *Notechis ater* serum. J Biol Chem 2000 ; 275 : 983-991.
52. Ohkura N, Inoue S, Ikeda K, Hayashi K. Isolation and characterization of a phospholipase A_2 inhibitor from the bood plasma of the Thailand cobra, *Naja naja kaouthia*. Biochem Biophys Res Commun 1994 ; 200 : 784-788.
53. Ohkura N, Kitahara Y *et al*. Isolation and amino acid sequence of a phospholipase A_2 inhibitor from the blood plasma of the sea krait, *Laticauda semifasciata*. J Biochem 1999 ; 125 : 375-382.
54. Nobuhisa I, Inamasu S, Nakai M *et al*. Characterization and evolution of the gene encoding a *Trimeresurus flavoviridis* serum protein that inhibits basic phospholipase A_2 isozymes in the snake's venom. Eur J Biochem 1997 ; 249 : 838-845.
55. Sribar J, Kovacic L, Draskovic P *et al*. The first phospholipase inhibitor from the serum of *Vipera ammodytes ammodytes*. FEBS Journal 2007 ; 274 : 6055-6064.
56. Okumura K, Masui K, Inoue S *et al*. Purification, characterization and cDNA cloning of a phospholipase A_2 inhibitor from the serum of the non-venomous snake *Elaphe quadrivirgata*. Biochem J 1999 ; 341 : 165-171.
57. Thwin MM, Gopalakrishnakone P, Kini R *et al*. Recombinant antitoxic and antiinflammatory factor from the nonvenomous snake *Python reticulatus* : phospholipase A_2 inhibition and venom neutralizing potential. Biochemistry 2000 ; 39 : 9604-9611.
58. Faure G, Bon C. Crotoxin, a phospholipase A_2 neurotoxin from the South American rattlesnake *Crotalus durissus terrificus* : purification of several isoforms and comparison of their molecular structure and of their biological activities. Biochemistry 1988 ; 27 : 730-738.
59. Faure G, Guillaume JL, Camoin L, Saliou B, Bon C. Multiplicity of acidic subunit isoforms of crotoxin, the phospholipase A_2 neurotoxin from *Crotalus durissus terrificus*: venom, results from post-translational modifications. Biochemistry 1991 ; 30 : 8074-8083.
60. Krizaj I, Faure G, Gubensek F, Bon C. Re-examination of crotoxin-membrane interactions. Toxicon 1996 ; 34 : 1003-1009.
61. Krizaj I, Faure G *et al*. Neurotoxic phospholipases A_2 ammodytoxin and crotoxin bind to distinct high-affinity protein acceptors in *Torpedo marmorata* electric organ. Biochem. 1997 ; 36 : 2779-2787.
62. Faure G, Copic A, Porrier S *et al*. Crotoxin acceptor protein isolated from *Torpedo* electric organ : binding properties to crotoxin by surface plasmon resonance. Toxicon 2003 ; 41 : 509-517.
63. Fleming TJ, O'Huigin C, Malek TR. Characterization of two novel Ly-6 genes : protein sequence and potential structural similarity to alpha-bungarotoxin and other neurotoxins. J Immunol 1993 ; 150 : 5379-5390.
64. Noel LS, Champion BR, Holley CL, Simmons CJ *et al*. RoBo-1, a novel member of the urokinase plasminogen activator receptor/CD59/Ly-6/snake toxin family selectively expressed in rat bone and growth plate cartilage. J Biol Chem 1998 ; 237 : 3878-3883.
65. Kolbe HV, Huber A, Cordier P *et al*. Xenoxins, a family of peptides from dorsal gland secretion of *Xenopus laevis* related to snake venom cytotoxins and neurotoxins. J. Biol. Chem 1993 ; 268 : 16458-16464.
66. Thwin MM, Satish RL, Chan STF, Gopalakrishnakone P. Functional site of endogenous phospholipase A_2 inhibitor from python serum: phospholipase A_2 binding and anti-inflammatory activity. Eur. J. Biochem 2002 ; 269 : 719-727.

Tableau 1 (suite).

Inhibiteurs naturels de PLA2 identifiés dans le sérum de serpents						
PLI Type	**Nom**	**Références**	**Source: Sérum/plasma de serpents**	**MM(kDa) Native**	**Structure quaternaire Sous-unités**	**Homologie structurale**
α	PLI-A,B	Kihara 1976, Kogaki et al., 1989, Shimada et al., 2007	*Protobothrops flavoviridis (Trimeresurus flavoviridis)*	75	Trimère: A^3,A^2B,AB^2,B^3 Ss: 21-22kDa	Domaines CRD des lectines de type C dependant de Ca^{2+} (CTLD) (Récepteurs PLA_2 de type M; SP-A du surfactant pulmonaire; mannose binding protein; DEC-205)
	PLI-α	Ohkura et al., 1993, Okumura et al., 1999	*Gloydius brevicaudus (Agkistrodon blomhoffi siniticus)*	75	Homotrimère, Ss: 20 kDa	
	BaMIP	Lizano et al., 1997	*Bothrops asper*	120	Oligomère, ss: 24 kDa	
	CgMIP-II	Lizano et al., 2000	*Cerrophidion godmani (Bothrops godmani)*	180	Oligomère, Ss: 20-25 kDa	
	BmjMIP	Soares et al., 2003	*Bothrops moojeni*	75	Trimère, ss: 22,3 kDa	
	AnMIP	Quiros et al., 2007	*Atropoides nummifer*	92	Homotrimère, ss:22,2-22,3 kDa	
	PLIα-LP	Okumura et al., 2003	*Elaphe quadrivirgata*	51	Trimère, ss: 18 kDa	
β	AbsPLI-β	Okumura et al., 1998	*Agkistrodon blomhoffi siniticus*	160	Trimère, ss: 50 kDa	Leucine-rich repeats; (α_2-glycoprotein humaine, toll-like R)
	EqPLI-β	Okumura et al., 2002	*Elaphe quadrivirgata*	150	Trimère, ss: 50 kDa	

γ	TfPLI-I	Nobuhisa et al., 1997	*Trimeresurus flavoviridis*	130 ?	Oligomère, ss: 27 kDa	Three-finger motif: (neurotoxins de type-α; uPAR; Ly-6; CD59; RoBo-1)
	PLI-γ	Ohkura et al.,1997	*Agkistrodon blomhoffi siniticus*	100	Trimère, ss: 20-25 kDa	
	PLI-Nnk	Ohkura et al., 1994a,b	*Naja naja kaouthia*	90	Trimère, ss: 25-31 kDa	
	CICS/CNF	Perales et al., 1995; Fortes-Dias et al., 1994	*Crotalus durissus terrificus*	130	Hexamère, ss: 23-25 kDa	
	EqPLI-γ	Okumura et al., 1999	*Elaphe quadrivirgata*	130	Oligomère, ss: 30-29 kDa	
	LsPLI-γ	Ohkura et al., 1999	*Laticauda semifasciata*	100	Trimère, ss: 20-25 kDa	
	CgMIP-I	Lizano et al., 1997	*Bothrops godmani (Cerrophidion godmani)*	110	Trimère, ss: 20-25 kDa	
	NAI	Hains et al., 2000	*Notechis ater*	110	Trimère,(2α1β),ss: 22,5-19,8	
	NasI	Hains et Broady, 2000	*Notechis ater serventyi*	110	Trimère,(2α1β),ss: 22,5-19,8	
	NSI	Hains et al., 2001	*Notechis scutatus*	110	Trimère,(2α1β),ss: 22,5-19,8	
	OSI	Hains et Broady, 2000	*Oxyuranus scutellatus*	110	Trimère,(2α1β),ss: 22,5-19,8	
	OMI	Hains et Broady, 2000	*Oxyuranus microlepidotus*	110	Trimère,(2α1β),ss: 22,5-19,8	
	PTI	Hains et Broady, 2000	*Pseudonaja textilis*	110	Trimère,(2α1β),ss: 22,5-19,8	
	PIP	Thwin et al., 2000	*Python reticulates*	140	Hexamère, ss: 23 kDa	
	AIVAS	Sribar et al., 2007	*Vipera ammodytes ammodytes*	100	Oligomère, ss: 23-25 kDa	
Autres	BmPLI	Shen and Shao., 1998	*Bungarus multicinctus*			
	Antitoxin I Antitoxin II	Niu et al., 2007 Niu et al., 2007	*Agkistrodon halys Pallas (Agkistrodon blomhoffii brevicaudus)* *Agkistrodon halys Pallas*	138±40 76±40	Une chaine polypeptidique Une chaine polypeptidique	

Chapitre 3

PHARMACOCINÉTIQUE DES VENINS DE SERPENT ET DES IMMUNSÉRUMS

Valérie CHOUMET

Seule thérapeutique spécifique des envenimations, la sérothérapie a maintenant plus d'un siècle d'existence [1, 2]. Cependant, les protocoles d'administration du sérum antivenimeux (SAV), ou même ses indications, reposent encore sur des bases largement empiriques. Pour optimiser l'efficacité des SAV et en réduire au maximum les inconvénients, voire les risques, il convient au préalable d'évaluer la sévérité de l'envenimation [3] pour adapter au mieux la quantité de SAV à utiliser, en gardant présent en mémoire que cette quantité est à définir idéalement en fonction de la quantité de venin injectée, et non en fonction du poids corporel. Mais surtout, la connaissance du devenir du venin dans l'organisme en absence et en présence d'anticorps neutralisants conditionnera un certain nombre de paramètres d'administration du SAV, et en particulier le délai entre la morsure et l'utilisation du SAV, la voie d'injection, le type de fragments d'anticorps à utiliser, la durée d'administration du SAV. L'analyse des pharmacocinétiques des anticorps et toxicocinétiques des composants du venin pourra conduire ainsi à une rationalisation de la sérothérapie.

1. DONNÉES GÉNÉRALES SUR LA PHARMACOCINÉTIQUE

La pharmacocinétique est l'étude du devenir d'une substance exogène au cours du temps dans un modèle défini (organisme entier, modèle cellulaire ou tissulaire). Un certain nombre de paramètres sont mesurés, dont la définition est la suivante [4] :

- le compartiment est l'espace virtuel de distribution dans lequel le médicament est réparti de façon homogène, puis s'élimine ou s'échange avec d'autres compartiments, suivant une cinétique identique en tout point du compartiment.

- le temps de demi-vie ($t_{1/2}$) est le temps nécessaire pour mesurer la moitié de la concentration initiale. Il peut s'agir de la demi-vie de résorption si la substance est administrée par la voie extravasculaire, de distribution ($t_{1/2}\,\alpha$) ou d'élimination ($t_{1/2}\,\beta$).

- le volume de distribution (Vd) est un volume fictif dans lequel se répartirait la substance étudiée pour avoir une concentration égale à celle mesurée dans le plasma. Ce terme caractérise l'étendue de la répartition de la substance étudiée.

- la clairance (Cl) est définie comme étant la capacité de l'organisme à épurer une substance après que celle-ci ait atteint la circulation générale. La clairance corporelle totale (Cl_T) représente la somme des épurations par le rein, le foie, le poumon et d'autres tissus.

- la biodisponibilité (F) est mesurée lorsque la substance est administrée par voie extravasculaire et se définit comme étant la quantité de molécules disponible au site d'action et par la vitesse à laquelle elle devient disponible à ce site. Elle dépend de la quantité de molécules résorbée (valeur du pic de concentration plasmatique) et du temps pour atteindre ce pic (Tmax).

- l'aire sous la courbe (AUC) est l'intégrale de la concentration sanguine ou plasmatique de la substance du temps 0 à l'infini. Elle mesure la quantité de la substance qui a pu pénétrer dans la circulation générale.

Le suivi des concentrations plasmatiques de la substance étudiée peut être réalisé par deux types de techniques intéressantes à associer : les techniques de radiomarquage et l'on mesurera donc la radioactivité totale ou associée aux protéines pour chaque prélèvement, ou bien, si l'on dispose d'anticorps spécifiques de ces substances, les techniques quantitatives de dosage ELISA.

2. PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES DES VENINS ET DES TOXINES ISOLÉES

Les venins de serpent sont des mélanges complexes de protéines dont les caractéristiques biochimiques (poids moléculaire, point isoélectrique) et les propriétés pharmacologiques sont variées. À part quelques rares exemples, où la toxicité du venin peut être attribuée à une toxine largement majoritaire, les venins de serpent comportent généralement plusieurs protéines toxiques qui peuvent agir en synergie et qui sont à l'origine de la toxicité globale du venin.

La toxicocinétique du venin de *Vipera aspis* a été étudiée chez le lapin [5]. Le venin de *Vipera aspis* comporte diverses protéines ayant un poids moléculaire compris entre 6 et 100 kDa et qui interviennent dans sa toxicité. Dans ce cas où une protéine toxique unique ne peut être isolée, les concentrations plasmatiques de l'ensemble des protéines dont le poids moléculaire est compris entre 6 et 60 kDa ont été suivies au cours du temps au moyen d'un test ELISA. En parallèle, ces mêmes protéines ont été radiomarquées et leurs concentrations plasmatiques ont été déterminées après précipitation des protéines par l'acide trichloracétique. Les paramètres pharmacocinétiques mesurés par les deux méthodes de détection sont différents (Tableau 1). Cette différence s'explique par le fait que les deux méthodes de détection ne sont pas équivalentes. De plus, il a été montré que l'iodination des protéines peut modifier significativement leurs propriétés pharmacocinétiques [6, 7]. Le test ELISA apparaît donc une méthode de détection mieux adaptée pour le suivi des concentrations plasmatiques. Par voie intraveineuse, la cinétique du venin de *Vipera aspis* est bi-compartimentale et la demi-vie d'élimination est de l'ordre de 12 heures, le venin étant donc totalement éliminé de l'organisme 3 jours après son administration. Le volume de distribution est supérieur au volume plasmatique indiquant que le venin présente une affinité pour les tissus. Par voie intramusculaire, plus proche des conditions naturelles de l'envenimation, le venin apparaît très vite dans le plasma pour atteindre une concentration maximale (Cmax) 5 à 7 heures (Tmax) après l'injection. Ceci est en bonne corrélation avec la cinétique d'apparition des symptômes de l'envenimation chez l'homme. En effet, l'œdème apparaît très rapidement, dans les minutes qui suivent l'envenimation. Les signes généraux, indicateurs de gravité, apparaissent par contre dans les heures qui suivent l'envenimation, en bonne coïncidence avec le temps d'apparition du pic de concentration plasmatique. Le processus de résorption du venin à partir du site d'injection est rapide pendant les 24 premières heures puis se ralentit et perdure 72 heures, contribuant de ce fait au maintien de concentrations plasmatiques élevées de venin pendant une longue période de temps. Le venin ne demeure pas longtemps au site d'injection et diffuse probablement dans un compartiment intermédiaire au compartiment central qui pourrait être la circulation lymphatique [8]. La fraction totale de venin résorbé (F) est d'environ 65% et ne varie pas en fonction de la dose administrée. Des études de pharmacocinétique réalisées pour d'autres venins de serpent (tableau 1) montrent également une distribution rapide du venin, une élimination lente comprise entre 3 et 4 jours, un volume de distribution supérieur au volume plasmatique et une clairance totale très faible.

Les paramètres pharmacocinétiques de venins radiomarqués de différentes espèces de *Naja* et ceux d'une toxine curarisante de bas poids moléculaire isolée à partir des mêmes venins ont été

Paramètres pharmacocinétiques des venins et de leurs toxines							
Venin ou toxine	**$T_{1/2}\ \alpha$ (hr)**	**$T_{1/2}\ \beta$ (hr)**	**Vd ($l.kg^{-1}$)**	**CIT ($l.h^{-1}.kg^{-1}$)**	**Tmax (h)**	**F%**	**ref**
*Walterinnesia aegyptia** (i.v.)	0,3	10,8	0,596	0,04			[12]
*Naja melanoleuca** (i.v.)	0,44	18,8	4,8	1,08			[10]
*Naja nivea** (i.v.)	0,5	28,6	5,1	0,72			[10]
*Naja nigricollis** (i.v.)	0,36	36,3	5	0,66			[10]
*Naja haje** (i.v.)	0,37	29,1	3,8	0,54			[10]
*Vipera russelli** (i.v.)	0,265	8,9	-	-			[22]
toxine α de *W. aegyptia** (i.v.)	0,58	11,2	0,168	11,8			[12]
toxine α de *N. melanoleuca** (i.v.)	0,36	29	5,2	7,2			[10]
toxine α de *N. nivea** (i.v.)	0,78	28,5	3,8	4,8			[10]
toxine α de *N. nigricollis** (i.v.)	0,40	19,8	5,4	1,33			[10]
toxine α de *N. haje** (i.v.)	0,74	15	3,7	1,02			[10]
cytotoxine de *Naja naja atra* (i.v.)	0,09	3,5	1,7	0,112			[11]
Vipera aspis (i.v.)	0,7	12,2	1,2	0,08			[5]
*Vipera aspis** (i.v.)	0,25	27	0,4	0,018			[5]
*Walterinnesia aegyptia** (i.m.)	-	-	-	-	9	82	[22]
toxine α de *W. aegyptia** (i.m.)	-	-	-	-	0,8	88	[22]
Vipera aspis (i.m.)	-	36	-	-	-	65	[5]
cytotoxine de *Naja naja atra* (i.m.)	0,378	5,9	9	0,005		90	[11]

Tableau 1.

déterminés après injection intraveineuse chez le lapin ou la souris [9, 10]. Les venins et les toxines isolées adoptent une cinétique tri-compartimentale. Il n'y a pas de différence significative entre les paramètres pharmacocinétiques des venins et ceux de leur toxine principale. Les concentrations plasmatiques de la cytotoxine du venin de *Naja naja atra* ont été suivies par ELISA [11]. Par voie intraveineuse, la cytotoxine a une demi-vie très courte, inférieure à celle mesurée pour les toxines α de venin de *Naja* [9, 10]. Ces deux types de toxines ayant des poids moléculaires similaires (8 kDa), cette différence peut s'expliquer soit par un mécanisme d'action différent soit par l'utilisation d'une méthode de détection qui n'est pas la même (ELISA et radio marquage). Lorsque la cytotoxine est injectée par voie intramusculaire, sa résorption est rapide et intense (F = 0,9) et son volume de distribution est élevé.

La pharmacocinétique du venin de *Walterinnesia aegyptia* et de sa toxine principale a été étudiée par voie intraveineuse et intramusculaire [12]. Après injection intramusculaire, une résorption rapide est observée (Tmax = 5 à 20 min). Environ 90% de la dose injectée apparaît dans le compartiment vasculaire en 1 heure. Ces résultats seraient en bonne corrélation avec l'apparition rapide des symptômes et des cas de mortalité observés après envenimation par ce serpent.

3. PHARMACOCINÉTIQUE DES ANTICORPS DES SÉRUMS ANTIVENIMEUX

Les sérums commerciaux diffèrent par le degré de purification et la nature des anticorps qu'ils contiennent (IgG ou $F(ab)'_2$). L'un des problèmes majeurs de la sérothérapie est le risque de réactions allergiques dues à l'administration d'un sérum constitué de protéines hétérologues. Ces réactions

allergiques immédiates ou retardées s'observent chez une proportion variable de sujets traités, en fonction de la nature du sérum, de la dose administrée, du mode et de la voie d'administration et de l'exposition antérieure à des substances sensibilisantes. Ces réactions sont liées à la propriété qu'ont les IgG et F(ab)'$_2$ d'activer le complément. Les réactions secondaires peuvent apparaître tardivement (maladie sérique) et sont dues au dépôt de complexes immuns dans les tissus. L'utilisation de Fab, fragments monovalents de 50 kDa, est préconisée par certains auteurs afin de réduire les réactions secondaires. Ceci, qui est vrai dans le cas du traitement des intoxications aux digitaliques, où une proportion infime de réactions secondaires a été rapportée [13, 14], ne semble pas être vérifié pour certaines préparations de Fab anti-venins où une proportion de 30% à 60% de réactions d'intolérance précoces ont été observées [15, 16].

Les propriétés pharmacocinétiques de plusieurs sérums commerciaux ont été analysées expérimentalement (tableau 2). Après administration par voie intravasculaire, le volume apparent de distribution des anticorps sous forme d'immunoglobulines (IgG) est semblable ou légèrement supérieur à celui du compartiment vasculaire. Les Fab'$_2$ et Fab ont un volume de distribution 1,5 à 3 fois plus élevé que le volume plasmatique ce qui suggère une distribution dans l'espace extracellulaire. La demi-vie d'élimination des F(ab)'$_2$ est comprise entre 40 et 100 heures. La demi-vie d'élimination des Fab sous forme libre est de l'ordre de 10 h. Il faut préciser ici que le filtre glomérulaire permet l'élimination de protéines de poids moléculaire inférieur à 60 000 daltons. Les anticorps sous forme Ig ou F(ab)'$_2$ (150 000 et 100 000 daltons respectivement) sont éliminés par les cellules du système immunitaire alors que les Fab sont éliminés par filtration glomérulaire. Les Ig et les F(ab)'$_2$, en raison de leur poids moléculaire élevé, ont une clairance totale plus faible que celle des Fab.

Paramètres pharmacocinétiques des anticorps des sérums antivenimeux

Type d'anticorps	$T_{1/2}$ α(hr)	$T_{1/2}$ β (hr)	Vd (l.kg^{-1})	Cl_T (l.h^{-1}.kg^{-1})	Tmax	F%	ref
IgG équins anti-*C. rhodostoma* (i.v.)[a]	0,46	82	0,037	0,0006			[23]
IgG caprins anti-*C. rhodostoma* (i.v.)[a]	1,96	45,5	0,092	0,0013			[23]
IgG équins anti-*W. aegyptia* * (i.v.)	5,96	42,6	0,162	0,0054			[9]
Fab'$_2$ équins Ipser-Europe (i.v.)	2,9	55	0,130	0,0021			[8]
Fab'$_2$ équins anti-*C. rhodostoma* (i.v.)[a]	0,3	96	0,233	0,0016			[23]
Fab'$_2$ équins anti-*W. aegyptia* (i.v.)*	2,33	33,8	0,216	0,0054			[9]
Fab équins Ipser-Europe (i.v.)	0,7	8	0,230	0,053			[9]
Fab'$_2$ équins Viperfav (i.m.)	-	59	-	-	48	42	[24]
Fab équins Ipser-Europe (i.m.)	-	13	-	-	12	-	[9]
Fab équins anti-*W. aegyptia* (i.m.)*	-	-	-	-	30	36	[9]

Tableau 2.
a : paramètres pharmacocinétiques mesurés après administration chez l'homme
* paramètres pharmacocinétiques mesurés après administration d'anticorps radiomarqués

Après administration par voie intramusculaire, les F(ab)'$_2$ sont résorbés lentement (Tmax = 48 h). Seuls 42% de la dose injectée parviennent dans la circulation générale. Ceci s'explique par le fait que la plupart des protéines de haut poids moléculaire ont une vitesse de résorption lente à partir de sites d'injection périphériques. Les Fab sont résorbés plus rapidement (Tmax = 12 à 30 h), mais l'étude d'Ismail *et al.* [12] fait apparaître une fraction résorbée encore plus faible que celle des F(ab)'$_2$.

Quesada *et al.* [17] ont mesuré les paramètres pharmacocinétiques d'IgG équines dirigées contre le venin de *Micrurus nigrocinctus* chez un lapin envenimé par l'injection intramusculaire d'une

dose modérée de venin de *Bothriechis lateralis*. Ce venin induit des lésions importantes de la microcirculation vasculaire qui pourraient avoir des conséquences sur les paramètres pharmacocinétiques des IgG. Les résultats obtenus montrent que lors d'une envenimation modérée par un serpent Viperidae, les paramètres pharmacocinétiques des anticorps ne varient pas entre les animaux envenimés et les animaux témoins.

4. EFFETS DES ANTICORPS DES SÉRUMS ANTIVENIMEUX SUR LA CINÉTIQUE DES VENINS

La détermination des paramètres pharmacocinétiques des venins et des sérums antivenimeux fait apparaître un certain nombre de différences. Lorsqu'ils sont administrés par voie intramusculaire, de façon à mimer l'envenimation accidentelle chez l'homme, les venins ont en général une demi-vie et un volume de distribution plus élevée que les IgG et les F(ab)'$_2$. Cependant, leur demi-vie d'élimination est longue et se rapproche de celle des IgG et F(ab)'$_2$. Ces observations suggèrent que ces différences pourraient avoir des conséquences sur l'efficacité thérapeutique de certaines préparations d'anticorps. D'autre part, l'efficacité des différents types de sérums antivenimeux dépend également de leur mode de neutralisation *in vivo*.

Afin de définir le mode d'action *in vivo* de la sérothérapie antivenimeuse, le devenir du venin de *Vipera aspis* dans l'organisme a été étudié en présence des anticorps du sérum antivenimeux [18]. Des lapins ont été envenimés par injection intramusculaire d'une dose sublétale de venin radiomarqué de *Vipera aspis*. Cette envenimation a été suivie après un délai de 7 heures par l'injection d'un excès de sérum antivenimeux polyvalent (Ipser Europe) par voie intraveineuse. Les concentrations plasmatiques et urinaires de venin libre ont été dosées par test ELISA. La totalité du venin (libre et lié aux anticorps) a été dosée en mesurant la radioactivité des échantillons biologiques prélevés au cours du temps. Les mêmes mesures ont été réalisées sur des lapins envenimés n'ayant pas reçu de sérothérapie (groupe témoin). Pendant les 7 premières heures, les concentrations plasmatiques de venin du groupe témoin et du groupe traité sont les mêmes. Après injection du sérum, les concentrations plasmatiques de venin (libre et lié aux anticorps) augmentent de 10 fois par rapport au groupe témoin sans sérum. Les concentrations plasmatiques de venin libre (dosé par ELISA) baissent rapidement et restent indétectables jusqu'à 96 heures.

Ces résultats illustrent deux mécanismes de neutralisation du venin par les anticorps :

- une séquestration des antigènes sous forme de complexes inactifs antigène-anticorps qui est montrée par l'absence de détection de venin libre par ELISA,

- une redistribution du venin à partir de sites périphériques dans le compartiment vasculaire dont l'intensité est mesurée par l'aire sous la courbe à partir du moment où le sérum antivenimeux est injecté (Tableau 3).

Influence de différents paramètres sur l'efficacité de l'immunothérapie [18]

Anticorps	Dose administrée (mg/kg)	Durée de la neutralisation (h)	AUC (ng.h.ml^{-1})
F(ab)'$_2$ (i.v.)	2,5 5 25 125	0 0 2 >80	15300 19500 49500 5700
F(ab)'$_2$ (i.m.)	25	0	30300
Fab (i.v.)	25	0	21300

Tableau 3.

Par la suite, les paramètres nécessaires à une meilleure administration de la sérothérapie antivenimeuse (dose minimale effectrice, délai optimal d'administration du sérum antivenimeux après l'envenimation, voie d'administration, type de fragments à utiliser) ont été précisés [18]. Les conclusions de cette étude montrent que pour être efficace, le sérum antivenimeux doit être injecté sous forme de F(ab)'$_2$ dans les heures qui suivent l'envenimation vipérine par voie intraveineuse en quantité suffisante pour permettre : 1) une redistribution intense du venin des tissus dans le compartiment vasculaire et 2) une neutralisation totale. D'autre part, cette étude montre une moindre efficacité d'une injection unique de fragments de type Fab dans le cas des envenimations vipérines. En effet, bien qu'une immunocomplexation totale du venin soit obtenue rapidement, celle-ci n'est que de courte durée, puisque dans l'heure qui suit, des concentrations plasmatiques toxiques de venin sont de nouveau détectées par ELISA. Ces observations sont expliquées lorsque l'on considère les demi-vies d'élimination respectives du venin de *Vipera aspis*, des F(ab)'$_2$ et des Fab. Le venin de *Vipera aspis* est éliminé lentement alors que les Fab ont une vitesse d'élimination rapide. Les Fab ont donc une action de courte durée. D'ailleurs, en bon accord avec ces résultats, les cliniciens ont constaté la réapparition de symptômes d'envenimation causés par des serpents différents (Crotalidés nord-américains, Vipéridés africains et asiatiques), quelques heures après l'administration de Fab [15, 19, 20], en bonne corrélation avec la réapparition de venin libre dans le sang.

Le devenir des anticorps (F(ab)'$_2$ ou Fab) complexés aux protéines de venin a été comparé à celui des anticorps non complexés dans le cas de l'immunothérapie de l'envenimation par *Vipera aspis* chez le lapin (Tableau 4) [8]. Cette étude fait apparaître deux résultats essentiels. Les complexes Fab/venin sont éliminés beaucoup plus lentement que les Fab non complexés. Ce résultat diffère de ceux qui sont obtenus dans le cas de l'étude du devenir des complexes Fab/digitaliques dont la vitesse d'élimination est celle des anticorps non complexés [21]. En effet, dans ce cas, les molécules étudiées ont un poids moléculaire très faible alors que les protéines de venin ont des poids moléculaires plus élevés. La taille des complexes va alors déterminer leur voie d'élimination selon qu'elle sera inférieure ou supérieure au seuil de filtration glomérulaire. D'autre part, les complexes Fab/venin sont éliminés beaucoup plus lentement que les complexes F(ab)'$_2$/venin. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que contrairement aux complexes F(ab)'$_2$/venin, les complexes Fab/venin sont solubles et ne peuvent être éliminés par phagocytose.

Elimination des anticorps complexés au venin de *Vipera aspis* [8]			
Anticorps	$t_{1/2}\ \alpha$ (h)	Cl_T (l.hr^{-1}.kg^{-1})	Vd (l.kg^{-1})
Fab	8	0,053	0,23
F(ab)'$_2$	55	0,002	0,13
Fab/venin	25	0,0039	0,125
F(ab)'$_2$/ venin	31	0,0048	0,22

Tableau 4.

CONCLUSION

L'ensemble de ces données expérimentales apporte une meilleure compréhension de la cinétique d'apparition des symptômes au cours des envenimations et du mode d'action des anticorps administrés au cours de la sérothérapie. Elles montrent la nécessité d'une adéquation entre d'une part le mode d'action et la pharmacocinétique des principaux composants des venins de serpent et d'autre part, celle des anticorps du sérum antivenimeux. Ainsi, certains paramètres d'administration des sé-

rums antivenimeux (délai d'administration après l'envenimation, voie d'injection, type de fragments d'anticorps à injecter), déterminés de façon empirique au cours de l'utilisation maintenant séculaire de la sérothérapie antivenimeuse par les cliniciens, peuvent être adaptés en fonction de données pharmacocinétiques des toxines responsables des signes cliniques et du type d'anticorps utilisé.

RÉFÉRENCES

1. Calmette A. L'immunisation artificielle des animaux contre le venin des serpents et la thérapeutique expérimentale des morsures venimeuses. C R Soc Biol 1894 ; 46 : 120-124.
2. Phisalix C, Bertrand G. Sur la propriété antitoxique du sang des animaux vaccinés contre le venin de vipère. C R Soc Biol 1894 ; 46 : 111-113.
3. Sorkine M, Bon C. Envenimation par vipères françaises. In : Baud F (Ed.), Réanimation des intoxications aiguës, Paris : Masson ; 1995 ; 244-250.
4. Labaune JP. Pharmacocinétique : principes fondamentaux. Paris : Masson, 1988, 598 p.
5. Audebert F, Urtizberea M, Sabouraud A, Scherrmann JM, Bon C. Pharmacokinetics of *Vipera aspis* venom after experimental envenomation in rabbits. J Pharm Exp Ther 1994 ; 268 : 1512-1517.
6. Bauer RJ, Leigh SD, Birr CA, Bernhardt S L, Fang M, Der K *et al*. Alteration of the pharmacokinetics of small proteins by iodination. Biopharm Drug Dispos 1996 ; 17 : 761-774.
7. Kuo BS, Nordbloom GD, Wright DS. Perturbation of epidermal growth factor clearance after radioiodination and its implications. J Pharm Sci 1997 ; 86 : 290-296.
8. Rivière G, Choumet V, Saliou B, Debray M, Bon C. Absorption and elimination of viper venom after antivenom administration. J Pharm Exp Ther 1998 ; 285 : 490-495.
9. Ismail M, Abd-Elsalam MA. Pharmacokinetics of 155I-labelled IgG, F(ab)'$_2$ and Fab fractions of scorpion and snake antivenins : merits and potential for therapeutic use. Toxicon 1998 ; 36 : 1523-1528.
10. Ismail M, Aly MHM, Abd-Elsalam MA, Morad AM. A three-compartment open pharmacokinetic model can explain variable toxicities of cobra venoms and their alpha toxins. Toxicon 1996 ; 34 : 1011-1026.
11. Guo MP, Wang QC, Liu GF. Pharmacokinetics of cytotoxin from Chinese cobra (*Naja naja atra*) venom. Toxicon 1993 ; 31 : 339-343.
12. Ismail M, Abd-Elsalam MA, Al-Ahaidib MS. Pharmacokinetics of 125I-labelled *Walterinnesia ægyptia* venom and its specific antivenins : flash absorption and distribution of the venom and its toxin versus slow absorption and distribution of IgG, F(ab)'$_2$ and F(ab) of the antivenin. Toxicon 1998 ; 36 : 93-114.
13. Hickey AR, Wenger TL, Carpenter VP, Tilson HH, Hlatky MA, Furberg CD *et al*. Digoxin immune Fab therapy in the management of digitalis intoxication: safety and efficacy results of an observational surveillance study. J Am Coll Cardiol 1991 ; 17 : 590-598.
14. Smith DC, Reddi KR, Laing G, Theakston RG, Landon J. An affinity purified ovine antivenom for the treatment of *Vipera berus* envenoming. Toxicon 1992 ; 30 : 865-871.
15. Ariaratnam CA, Meyer WP, Perera G, Eddleston M, Kuleratne SAM, Attapattu W *et al*. A new monospecific ovine fragement antivenom for treatment of envenoming by the Sri Lankan Russell's viper (*Daboia russelli russelli*) : a preliminary dose-finding and pharmacokinetic study. Am J Trop Med Hyg 1999 ; 61 : 259-265.
16. Meyer WP, Habib AG, Onayade AA, Yakubu A, Smith DC, Nasidi A *et al*. First clinical experiences with a new ovine Fab *Echis ocellatus* snake bite antivenom in Nigeria: randomized comparative trial with Institute Pasteur serum (Ipser) Africa antivenom. Am J Trop Med Hyg 1997 ; 56 : 291-300.

17. Quesada L, Sevcik C, Lomonte B, Rojas E, Gutiérrez JM. Pharmacokinetics of whole IgG equine antivenom: comparison between normal and envenomed rabbits. Toxicon 2006; 48: 255-63.
18. Rivière G, Choumet V, Audebert F, Sabouraud A, Debray M, Scherrmann JM *et al*. Effect of antivenom on venom pharmacokinetics in experimentally envenomed rabbits : toward an optimization of antivenom therapy. J Pharm Exp Ther 1997 ; 281 : 1-8.
19. Karlson-Stiber C, Persson H, Heath A, Smith D, Al-Abdulla IH, Sjöström L. First clinical experiences with specific sheep Fab fragments in snake bite. Report of a multicenter study of *Vipera berus* envenomings. J Int Med 1997 ; 241 : 53-58.
20. Dart RC, Seifert SA, Carroll L, Clark RF, Hall E, Boyer-Hassen LV *et al*. Affinity-purified, mixed monospecific crotalid antivenom ovine Fab for the treatment of crotalid venom poisoning. Ann Emerg Med 1997 ; 30 : 33-39.
21. Butler VP, Schmidt DH, Smith TW, Haber E, Raynor BD, Demartini P. Effects of sheep digoxin-specific antibodies and their Fab fragments on digoxin pharmacokinetics in dogs. J Clin Invest 1977 ; 59 : 345-359.
22. Thwin MM, Mee KM, Kyin MM, Than T. Kinetics of envenomation with Russell's viper (*Vipera russelli*) venom and of antivenom use in mice. Toxicon 1998 ; 26 : 373-378.
23. Ho M, Silamut K, White NJ, Karbwang J, Looreesuwan S, Phillips RE *et al*. Pharmacokinetics of three commercial antivenoms in patients envenomed by the Malayan pit viper, *Calloselasma rhodostoma*, in Thailand. Am J Trop Med Hyg 1990 ; 42 : 260-266.
24. Pepin S, Lutsch C, Grandgeorge M, Scherrmann JM. Snake $F(ab)'_2$ antivenom from hyperimmunized horse : pharmacokinetics following intravenous and intramuscular administrations in rabbits. Pharm Res 1995 ; 12 : 1470-1473.

Chapitre 4

APPLICATIONS SCIENTIFIQUES, DIAGNOSTIQUES ET THÉRAPEUTIQUES DES COMPOSANTS DES VENINS

Georges MION, Sébastien LARRÉCHÉ,
Stéphane DE RUDNICKI, Jean Philippe CHIPPAUX

Figure 1. «Remède» asiatique dans une épicerie locale.

De longue date, les venins de serpents, mais également leur sang, leur bile ou leurs viscères, ont été incorporés dans des médicaments, notamment en Asie (Fig 1). Utilisés de façon empirique ou magique - Aristote (384-322 av. JC) les préconisait déjà – les toxines commencèrent à être étudiées de façon scientifique par Claude Bernard (1813 -1878), le grand physiologiste du XIX^{ème} siècle. Aux XX^{ème} et XXI^{ème} siècles, les constituants des venins, dont les cibles sont particulièrement variées mais spécifiques, sont devenus des outils [1] appréciés en recherche fondamentale pour caractériser des récepteurs [2] ou disséquer des mécanismes physiologiques ; les toxines s'attaquent désormais à des cibles thérapeutiques comme antithrombotiques, antihypertenseurs ou anticancéreux. Les biologistes les emploient aussi dans divers tests d'hémostase, ce d'autant que les thérapeutiques antithrombotiques modernes sont en continuelle évolution.

1. RECHERCHE FONDAMENTALE

A l'exception des oiseaux, toutes les classes animales, et beaucoup de végétaux fournissent des toxines. Au début du XXI^{ème} siècle, Richet, qui découvre l'anaphylaxie en 1901 en étudiant le venin d'actinie, puis Arthus qui démontre que le venin de cobra active la fraction C3 du complément, jettent les bases de l'allergologie. En 1911, Delezenne montre que l'hémolyse provoquée par le venin de cobra, décrite par Calmette, relève d'une activité phospholipasique qui libère des lysolécithines. Dès les années 30, les venins des fers de lance sud-américains (*Bothrops sp.*), capables d'induire la coagulation de sang citraté, sont étudiés de manière extensive [3].

Les molécules identifiées dans un seul venin par les techniques modernes de chromatographie ou de spectrométrie de masse peuvent dépasser la centaine. Ces multiples constituants, métalloprotéases, sérine-protéases, désintégrines, phospholipases, amino-acides oxidases, sont utilisés de façon éclectique pour la recherche fondamentale en physiologie, biochimie ou immunologie.

1.1 . L'exploration des systèmes physiologiques

1.1.1. Bradykinines

C'est en 1949 que Rocha e Silva découvre que le venin de *Crotalinae* favorise la libération endogène de ces substances pro-inflammatoires, vasodilatatrices et pro-nociceptives.

1.1.2. Dissection de l'hémostase

En retardant, accélérant ou court-circuitant certains processus biochimiques ou cellulaires, les composants des venins permettent l'analyse des étapes de systèmes complexes et le développe-

ment de nouveaux médicaments. Ils ont fortement contribué non seulement à notre connaissance des mécanismes hémostatiques mais aussi à l'élaboration de tests d'hémostase (cf. infra.).

1.1.3. IEC

L'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine découvert dans le venin de *Bothrops jararaca* a permis l'exploration du système rénine-angiotensine et la synthèse d'antihypertenseurs entrés dans la pratique médicale quotidienne depuis une trentaine d'années.

1.1.4. DNP

Découvert en 1992, le *Dendroaspis Natriuretic Peptide* n'est extrait que du venin de Mamba vert, mais on trouve des fragments d'ADN qui peuvent le coder chez certains *Bothrops* [4]. Si des doutes existent quant à son existence chez l'être humain [5], il partage avec l'ANP (facteur natriurétique auriculaire) et le BNP des analogies structurales et fonctionnelles qui pourraient être utilisées dans l'insuffisance cardiaque. Le DNP provoque en effet une vasodilatation médiée par le GMPc, une natriurèse, une baisse des pressions de remplissage et de la sécrétion de rénine.

1.1.5. Physiopathologie neurologique

• Des études récentes se sont intéressées aux effets des agents neurotoxiques des venins de *Notechis scutatus*, et de *Naja atra* [6].

• Le *Nerve Growing Factor* (NGF), utilisé notamment dans les cultures cellulaires, est un peptide découvert dans le venin de cobra.

• L'Epibatidine, un alcaloïde cutané de grenouilles venimeuses, est un agoniste des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine (nAChR). Très toxique, il possède des propriétés analgésiques 200 fois supérieures à celles de la morphine et a été utilisé dans l'exploration des voies cholinergiques centrales de transmission de la douleur [7].

1.2 . Caractérisation de canaux ioniques

Les toxines des venins de scorpion, d'araignée, d'abeille ou de certains coquillages marins, sont des ligands très affines et extrêmement spécifiques de certains des canaux ioniques [2] qui jouent un rôle central dans la physiologie, notamment des cellules excitables, en autorisant le transit passif d'ions au travers d'un pore transmembranaire. En fonction de leur spécificité ionique, on distingue :

• **Canaux sodiques**, responsables de la phase initiale du potentiel d'action (dépolarisation rapide) dans les cellules excitables (neurones, muscle squelettique et cardiaque).

• **Canaux chlore**, qui participent à la régulation du volume cellulaire, du potentiel de repos et de la transduction du signal.

• **Canaux calciques**, classés en quatre sous-familles : type L qui joue un rôle fondamental dans la contraction musculaire (squelettique, lisse ou cardiaque) ; type N et P qui contrôlent la libération des neurotransmetteurs et type T responsable de la fréquence de génération des potentiels d'action neuronaux et cardiaques.

• **Canaux potassiques** [8], qu'on distingue en canaux ATP-sensibles dont l'ATP inhibe l'ouverture (courants potassiques dits « rectifiant entrants ») et canaux couplés à d'autres récepteurs (récepteurs muscariniques couplés à une protéine G).

L'ouverture de ces canaux (Fig. 2), qui peut être régulée par des variations de potentiel, d'autres ions (calcium), ou des changements d'environnement comme le pH, dépend particulièrement de neurotransmetteurs (acétylcholine, catécholamines, glutamate, etc.), selon un mécanisme très spécifique de type « clé - serrure». De par leur haute spécificité, les toxines, qui se comportent

éventuellement comme de fausses clés, constituent une source inestimable d'agents pharmacologiques pour la caractérisation de canaux ioniques et de récepteurs membranaires.

Ces ligands polypeptidiques des canaux ioniques sont de petites protéines, très stables, qui comprennent de 30 à 70 acides aminés et sont organisés autour de deux grands motifs structuraux :

• **le motif Cs$\alpha\beta$** (Cystine - stabilized alpha - beta), qui comporte une hélice alpha connectée par deux ponts disulfure à un feuillet bêta double brin. On le rencontre dans des toxines actives sur les canaux sodiques, potassiques et chlores.

• **le motif ICK** (*Inhibitor Cystine Knot*) qui consiste en un nœud de ponts disulfure d'où émergent quatre boucles de longueur variable. Il est présent dans des toxines spécifiques des canaux sodiques, potassiques et calciques.

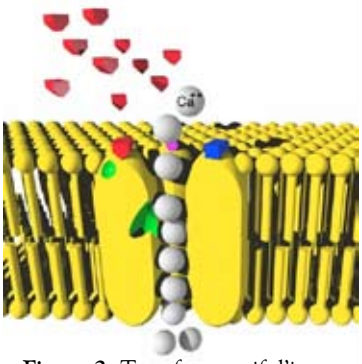


Figure 2. Transfert passif d'ions au travers d'un canal transmembranaire.

Comme le même motif structural peut supporter plusieurs types de spécificité, Darbon et al. ont développé une hypothèse qui modélise l'interaction entre un ligand donné et le récepteur-canal ionique correspondant : la répartition non symétrique des charges à la surface moléculaire des toxines (anisotropie électrostatique) forme un dipôle électrostatique qui influencerait l'orientation de la toxine lors de son approche du récepteur. Il semble que les variations de spécificité résultent de différences fines dans la répartition et l'orientation respective des chaînes latérales des acides aminés composant la surface d'interaction [2]. Ainsi, les toxines des venins permettent de caractériser certains récepteurs :

• En 1957 Sasaki purifie la neurotoxine curarisante de *Naja siamensis* [1]. Cet outil pharmacologique hautement spécifique permettra, avec d'autres toxines, la caractérisation et la description structurale des récepteurs-canaux nicotiniques post-synaptiques de type 2 de la jonction neuro-musculaire.

L' α-bungarotoxine (Fig. 3) de *Bungarus* en est l'antagoniste de référence [9,10,11] en raison de son action *curare-like* [12]. Le marquage de cette toxine à l'Iode 135 a permis de mettre en évidence le mécanisme auto-immun de la myasthénie et des travaux récents continuent l'exploration de ce champ de connaissances particulièrement stimulant [13].

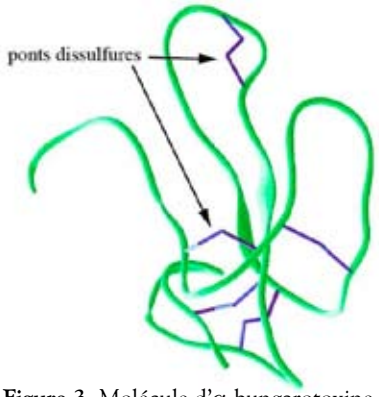


Figure 3. Molécule d'α-bungarotoxine.

• Les canaux sodiques responsables de la phase rapide du potentiel d'action sont sélectivement bloqués par la **tétrodotoxine**, toxine du **fugu** (le tétrodon ou poisson coffre), ce qui explique les effets anesthésiants et potentiellement mortels de la toxine de ce poisson dégusté traditionnellement au Japon et pour la préparation duquel trois ans d'études sont exigés (c'est le seul plat qu'il est interdit de présenter à l'empereur).

• La **Batrachotoxine** (BTX), alcaloïde purifié de la peau de la grenouille toxique *Phyllobates terribilis*, est au contraire un puissant agoniste du canal sodique, capable de l'ouvrir même à des potentiels de membrane extrêmement négatifs.

• De même, de nombreuses maladies neurodégénératives (Parkinson, Alzheimer, neuropathies…) liées au dysfonctionnement de certains récepteurs bénéficient d'une recherche active grâce à l'utilisation des neurotoxines.

1.3 . Identification des structures d'autres molécules

La 5'-nucléotidase, utilisée par Crick et Watson pour déterminer la structure de la molécule d'ADN, est une enzyme du venin de cobra [1].

Les L-amino-acido-oxydases sont utilisées pour l'identification des énantiomères lévogyres des acides aminés [14].

2. APPLICATIONS DIAGNOSTIQUES

Le venin de cobra, qui a donc des talents ubiquitaires, a été utilisé au début du XIXème siècle pour la réaction de Weil, basée sur la vulnérabilité particulière des hématies au cours de la syphilis primaire vis-à-vis de l'action hémolytique du venin. Ce même venin a permis, dans les années 50, l'élaboration d'un test de grossesse basé sur la quantité élevée de lysolécythines libérées sous son action dans le sérum des femmes enceintes, test peu spécifique qui n'eut pas d'existence pérenne [1].

C'est surtout dans le domaine des troubles de l'hémostase que les venins ophidiens se sont révélés indispensables [15]. Les venins des vipéridés, qui contiennent plusieurs familles de molécules agissant aux différentes étapes de l'hémostase, sont utilisés pour les subtilités du diagnostic de pathologies hémorragipares et la surveillance de traitements antithrombotiques [16,17].

2.1. Dosages de facteurs de la coagulation et surveillance de traitements

• le **Stypven**® extrait du venin de *Daboia russelii*, qui active directement les facteurs IX et X en enzymes légèrement différentes des facteurs activés par la voie physiologique (facteur VII) est utilisé pour quantifier les déficits en facteur X.

• De même, le facteur V peut être dosé (**Chromozyme TH**®) à l'aide également du venin de *Daboia russelii* ou de celui d'*Oxyuranus scutellatus* [1].

• Pour doser la protéine C, on utilise le **Protac**® extrait du venin d'*Agkistrodon contortrix*.

• La **textarine** du venin de *Pseudonaja textilis* est un activateur de la prothrombine en l'absence de phospholipides ; elle peut être utilisée pour le dépistage des anticorps antiphospholipides, notamment au cours du lupus érythémateux disséminé.

• La **batroxobine** de certains *Bothrops* (*B. atrox ou moojeni*) est à l'origine du temps de Reptilase®, allongé en cas de présence d'un inhibiteur de la fibrinoformation comme les produits de dégradation de la fibrine et d'hypo ou de dysfibrinogénémie. Cette enzyme thrombinique insensible aux inhibiteurs de la thrombine permet de tester les patients sous héparine[20].

• Le **temps de coagulation d'écarine** (ECT) est préconisé pour la surveillance des traitements par r-hirudine (Refludan®) chez les patients allergiques à l'héparine.

2.2. Diagnostics

La **botrocétine**, lectine de type C du venin de *Bothrops jararaca*, permet le diagnostic de plusieurs maladies hémorragiques d'origine génétique dont la maladie de Willebrand et la dystrophie thrombocytaire hémorragique de Bernard et Soulier, caractérisée par un déficit plaquettaire en protéine GP1 [1]. En effet, à la différence de la ristocétine, elle active toutes les formes de facteur Willebrand.

La **carinactivase** 1 (CA-1) qui nécessite un domaine Gla de la prothrombine intact a été proposée pour la surveillance des traitements anticoagulants oraux [1].

3. APPLICATIONS ET PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES

L'analyse à l'échelle moléculaire de la reconnaissance toxine – récepteur, qui a démontré la spécificité et l'affinité des toxines, jette les bases de la conception de nouveaux médicaments [2]. Les venins ophidiens sont ainsi explorés pour des utilisations potentielles en tant qu'agents antithrombotiques, anti-infectieux (tétanos, hépatites, trachome, paludisme, botulisme...), analgésiques, voire anticancéreux.

3.1. Traitements locaux

La **reptilase**® (**batroxobine**[19]) et la **Bothropase**®, enzymes thrombiniques des venins de *Bothrops sp.* ont été utilisés comme hémostatiques [1]. En raison des risques théoriques de contamination de la thrombine naturelle, utilisée en chirurgie comme colle biologique, par des agents non conventionnels, on lui préfère la batroxobine, utilisée dans cette indication sous l'appellation de **Vivostat**® depuis 1995. Les grandes quantités de venin nécessaires à sa production ont justifié la création au Brésil d'une « *snake farm* » consacrée exclusivement à l'élevage de *B. atrox* et *B moojeni* [3].

La **hyaluronidase** était utilisée encore récemment pour favoriser la pénétration tissulaire des anesthésiques locaux en ophtalmologie.

3.2. Médicaments de l'hémostase

Certaines molécules, d'origine ophidienne et autre (sangsue), servent de modèles ou d'outils moléculaires dans le développement d'agents antithrombotiques ou thrombolytiques [3] qui sont en cours d'investigation ou déjà commercialisées [20].

3.2.1. Désintégrines

Ces molécules, largement représentées dans les venins de serpents [21], sont encore en cours de classification [22] : échistatine (Fig. 4), bitistatine, contortrostatine, albolabrine, applagine, batroxostatine, élégantine, flavoridine, halysine, kistrine, triflavine, trigramine, et cette liste n'est pas exhaustive [23]...

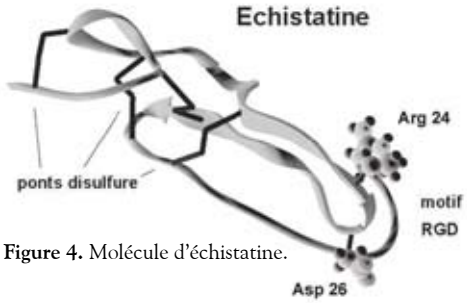


Figure 4. Molécule d'échistatine.

Ce sont des peptides de 45 à 84 aminoacides, qui contiennent plusieurs ponts disulfure formés au niveau de résidus cystéine. Elles inhibent l'agrégation plaquettaire en bloquant des intégrines des classes $\beta 1$ et $\beta 3$ exprimées par les plaquettes et l'endothélium. Elles contiennent les séquences tripeptidiques Lys-Gly-Asp (KGD) ou Arg-Gly-Asp (RGD), site de liaison aux intégrines dont le complexe $\alpha_{IIb}\beta_3$ (GPIIbIIIa plaquettaire).

Des études cliniques ont montré l'intérêt de ces inhibiteurs puissants de la liaison entre le site RGD du fibrinogène et son récepteur plaquettaire GPIIbIIIa dans la prévention de l'agrégation plaquettaire après angioplastie ou thrombolyse.

• Le **Tirofiban** (Agrastat®, laboratoires MSD) a été modélisé à partir du plus petit de ces antagonistes, l'échistatine de la vipère *Echis carinatus* [24,25]. D'action rapide (30 minutes) et modulable (demi-vie 1,5 heure) il est indiqué, en association avec l'héparine et l'aspirine, pour la prévention de l'infarctus trans-mural dans l'angor instable ou dans l'infarctus myocardique sans onde Q, particulièrement chez les patients qui bénéficient d'une angioplastie coronaire [26].

• La **Bitistatine** de *Bitis arietans* fait également l'objet d'essais prometteurs.

3.2.2. Anticoagulants

• L'**Hirudine** (**Revasc**®, Refludan®) est la forme recombinante (desirudine) d'une antithrombine directe du venin de sangsue, largement utilisée depuis plus de dix ans. Elle inhibe la thrombine sans nécessité de cofacteur plasmatique (antithrombine III) et les essais cliniques ont montré une efficacité supérieure à celle de l'héparine [27].

• La **Bothrojaracine** découverte en 1993 dans le venin de *Bothrops jararaca*, conjointement par l'équipe de Cassian Bon à l'Institut Pasteur et de Zingali à Rio de Janeiro, est un puissant et très sélectif inhibiteur de la thrombine. Elle agit au niveau des exosites I et II, nécessaires à l'interaction avec ses substrats macromoléculaires (fibrinogène, thrombomoduline, récepteurs plaquettaires, etc.) et ses inhibiteurs (antithrombine, héparine et hirudine), tout en respectant certaines de ses capacités catalytiques. Modifiée par génie génétique, elle pourrait être utilisée comme antithrombotique capable d'entraver la croissance des thrombus [28].

3.2.3. Fibrinolytiques

• **L'Ancrod**, enzyme *thrombine-like* du venin d'*Agkistrodon rhodostoma* (*Malayan Pit Viper*), qui a inspiré à Mayberg et Furlan le titre d'un article du JAMA : « *Ancrod, is snake venom an antidote for stroke ?* » était utilisée auparavant comme hémostatique sous le nom d'**Arvin**®. Aujourd'hui commercialisée comme antithrombotique sous le nom de **Viprinex**®, elle a fait l'objet d'études cliniques dans les AVC, la thrombose veineuse ou artérielle, l'utilisation au cours de la CEC ou encore l'anticoagulation des patients victimes de thrombopénie à l'héparine[16]. La réduction de la fibrinogénémie est rapide (quelques heures) car ce type d'enzyme clive seulement le fibrinopeptide A du fibrinogène (pas le B), pour produire une fibrine non stabilisée par le facteur XIII et rapidement lysée par le système fibrinolytique et les cellules réticulo-endothéliales.

• La **fibrolase** du venin d'*A. contortrix* et le **TSV-PA**, activateur du plasminogène de *T. stejnegeri* qui peut être produit par génie génétique sous forme recombinante, pourraient être utilisés comme fibrinolytiques dans la maladie thrombo-embolique. En particulier, la production de *TSV-PA* recombinant a montré que sa structure tridimensionnelle ressemble au domaine catalytique du t-PA. Toutefois, l'acide aminé de *TSV-PA* en position 193 est un résidu *Phe*, alors que le résidu habituel sur les protéases trypsine-like est *Gly*. Alors que *TSV-PA* est insensible aux inhibiteurs naturels du t-PA (PAI-1) ou à d'autres serpines (α2-antiplasmine et α1-antitrypsine), son variant *Gly* (F193G) est inhibé par ces facteurs. On peut supposer que le remplacement par *Phe* du résidu *Gly* sur la molécule de t-PA pourrait donner un nouvel agent thrombolytique insensible aux serpines et donc de demi-vie plus longue [29].

3.3. Anti-hypertenseurs, cardiologie

• Les **oligopeptides** riches en proline du venin de *Bothrops jararaca*, initialement dénommés *bradykinin-potentiating peptides* (BPPs) sont des **inhibiteurs de l'enzyme de conversion**. Ces molécules ont été à l'origine de la synthèse en 1975 du captopril (Lopril®), précurseur d'une classe médicamenteuse dont on dénombre tous les jours les nouveaux membres [4,30].

• L'**Harobine**, du venin de l'élapidé marin *Lapemis hardwickii*, a non seulement des propriétés fibrinolytiques, mais clive également l'angiotensine, ce qui pourrait faire de lui un agent antihypertenseur [31].

• Les **sarafotoxines** des venins d'*Actractaspis Spp.* dont la toxicité cardio-vasculaire est élevée, sont des agonistes des récepteurs aux endothélines, qui ont expérimentalement des propriétés cardioprotectrices, notamment dans les modèles d'ischémie-reperfusion [32].

3.4. Endocrinologie.

L'exenatide est un analogue de synthèse d'une protéine de la salive d'un lézard, le monstre de Gila (*Heloderma suspectum*) [33]. Cette molécule, commercialisée pour le traitement du diabète non insulino-dépendant, mime l'action d'une incrétine dont l'expression est fortement diminuée dans le diabète de type 2. L'exenatide partage 50% de la structure de GLP-1, la protéine d'origine intestinale (incrétine) qui transmet aux cellules bêta pancréatiques un signal qui déclenche la sécrétion d'insuline.

3.5. Neurologie

• Les composants de venins ophidiens, mais aussi de scorpions, d'hyménoptères ou d'animaux marins ont été proposés comme compléments ou alternatives dans le traitement, pour le moment limité et partiellement empirique, de **maladies neurodégénératives** comme la sclérose en plaque, la SLA, la maladie de Parkinson, etc. Dans ce cadre, les toxines d'anémones de mer (ShK et ShK-Dap), de scorpions (kaliotoxine, Charybdotoxine et BmK) ou de serpents (dendrotoxine I et bêta - Bungarotoxine) ont été testées comme inhibiteurs des canaux potassiques, avec des résultats pour le moment mitigés, mais des études cliniques de plus grande ampleur seraient encore nécessaires pour exclure un bénéfice clinique [34].

• **Dans le domaine des traumatismes médullaires**, une équipe a récemment étudié sur un modèle murin le potentiel neuroprotecteur du venin d'un cobra d'Asie centrale (*Naja naja oxiana*) qui empêche la cicatrisation locale et favorise la régénération, tant des fibres neuronales que de la névroglie lésée, particulièrement la préservation de cellules sécrétant des peptides neuroprotecteurs [35].

3.6. Analgésie

• Les venins de plusieurs variétés de mollusques marins contiennent des toxines actives vis-à-vis de la transmission nociceptive. C'est le cas de **conotoxines** qui bloquent le récepteur NMDA [36] particulièrement impliqué dans les phénomènes d'hyperalgésie et de sensibilisation centrale, et d'un autre peptide de 16 acides aminés, la **Contulakine-G** [37]. Ce conopeptide de *Conus geographus* serait un agoniste des récepteurs aux neurotensines dans la corne postérieure de la moelle. En injection périmédullaire, la Contulakine-G a dans plusieurs modèles expérimentaux des **propriétés analgésiques** et un index thérapeutique favorable (pas de troubles moteurs ni cardiovasculaires) qui a permis un développement clinique : le ziconotide est commercialisé sous le nom de Prialt® pour l'analgésie intrarachidienne par EISAI s.a.s.

• D'autres conotoxines et plusieurs toxines de scorpions du genre *Buthus*, qui ont comme cible un canal sodique dépendant du potentiel membranaire, montrent des actions analgésiques [38,39,40].

3.7. Traitements anticancéreux

Certaines désintégrines pourraient permettre de limiter les processus métastatiques et l'angiogénèse [41,42,43] à l'origine de la dissémination et de l'adhésion [44,45] des cellules cancéreuses. Au moins six molécules ont ainsi été testées en oncologie [46,47].

• **La lébécétine** de *Macrovipera lebetina* inhibe l'agrégation plaquettaire mais aussi l'adhérence de cellules mélanomateuses au fibrinogène [48]. Deux antagonistes des alpha V intégrines, un anticorps, la **Vitaxine**, et un analogue du site RGD, le **Cilengitide**, en sont au stade des études de phase II, vis-à-vis du mélanome et du glioblastome, respectivement [49]. Ces molécules pourraient également être utilisées en imagerie, dans un but de détection précoce.

• La **contortrostatine** du crotale nord-américain *Agkistrodon contortrix* est également une désintégrine capable, *in vitro* et *in vivo* dans des modèles animaux, d'inhiber l'adhésion de cellules cancéreuses humaines à la fibronectine et de s'opposer au développement métastatique. Une puissante activité anti-angiogénique en fait un agent antitumoral potentiel [50]. Elle possède la structure d'une protéine riche en cystéine et n'existe qu'à l'état de traces dans le venin, ce qui suppose la découverte d'une source quantitativement satisfaisante, par exemple recombinante (certaines souches « Origami » d'*E. coli*), pour exploiter ses propriétés [51]. La greffe de la portion C-terminale de l'échistatine sur la contortrostatine, qui résulte en une molécule plus affine envers l'intégrine $\alpha 5\beta 1$, molécule clé dans l'angiogenèse [51], illustre les perspectives du génie moléculaire.

• **L'éristostatine**, désintégrine extraite du venin d'*Eristocophis macmahonii*, favorise la disparition apoptotique des cellules métastatiques de mélanome malin [1]. La *Cardiotoxine III*, un polypeptide basique du venin de *Naja naja atra*, aurait une activité contre des cellules de leucoses humaines [52].

• Un récepteur nicotinique de type alpha7 est présent sur les cellules du poumon et du mésothéliome pleural. L' **alpha-cobratoxine** pourrait être un médicament potentiel contre la forme ‹‹non à petites cellules›› du cancer du poumon et le mésothéliome pleural [53].

• Des travaux s'intéressent à la possibilité d'ancrer des épitopes dans les membranes cellulaires, grâce à des mutants de **phospholipase A2** contenues dans le venin d'abeille, en vue de produire des vaccins contre certains cancers [54].

3.8. Immunologie [14]

• Le venin d'abeille, qui contient des peptides variés (mélittine, apamine, adolapine, mast-cell-degranulating peptide), des enzymes (PLA2), des amines (histamine et adrénaline) et des composants non peptidiques, a non seulement des effets anti-tumoraux et analgésiques, mais semble, comme le prétend la médecine traditionnelle (la mélitine en particulier) posséder des effets anti-arthritiques [55].

• Le CVF (facteur du venin de cobra) favorise la survie de xénogreffes expérimentales par déplétion en fraction C3 du complément [1].

• Une équipe brésilienne vient de publier un travail qui montre que la PLA2 du venin de *Lachesis muta*, le crotale redouté du bassin amazonien (appelé «maître de la brousse»), possède un potentiel de modulation de la réponse inflammatoire [56].

CONCLUSION

On le voit, dans le champ de la médecine comme de la recherche fondamentale, les possibilités diagnostiques, thérapeutiques et instrumentales de l'utilisation des composants des venins n'ont de limite que l'imagination.

Nous sommes en présence d'outils moléculaires stupéfiants, sélectionnés par des millénaires d'évolution. L'intérêt pour les toxines pourrait sembler curieux, alors que notre quotidien est familier de situations non moins étranges, comme l'emprunt aux insectes du miel ou de la soie. Pour un esprit scientifique, les ignorer friserait la faute de goût.

RÉFÉRENCES

1. Chippaux J-P. Toxicologie des venins in : Venins de serpent et envenimations Paris : IRD éditions, 2002.
2. Darbon H. Quelques aspects moléculaires de l'interaction entre les toxines animales et les canaux ioniques. Pp 1-7 in : Mion G, Goyffon M (Eds), Les envenimations graves. Paris, Arnette, 2000.
3. Perchuc AM, Menin L, Stöcklin R, Bühler B, Schöni R. The potential of Bothrops moojeni venom in the field of hemostasis. Pathophysiol Haemost Thromb 2005 ; 34 : 241-245.
4. Murayama N, Hayashi MA. Ohi H, Ferreira LA. Hermann VV, Saito H et al. Cloning and sequence analysis of a Bothrops jararaca cDNA encoding a precursor of seven bradykinin-potentiating peptides and a C-type natriuretic peptide. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1997 ; 94 : 1189–1193.
5. Richards AM, Lainchbury JG, Nicholls MG, Cameron AV, Yandle TG. Dendroaspis natriuretic peptide : endogenous or dubious ? Lancet 2002 ; 359 : 5-6.
6. Vignaud A, Hourdé C, Butler-Browne G, Ferry A. Differential recovery of neuromuscular function after nerve/muscle injury induced by crude venom from Notechis scutatus, cardiotoxin from Naja atra and bupivacaine treatments in mice. Neurosci Res 2007 ; sous presse.
7. Bottlaender M, Valette H. Epibatidine derivatives and Positron Emission Tomography : a tool for the in vivo study of the central nicotinic pathways. In : Toxines et Douleur, Collection Rencontres en Toxinologie. Bon C, Goudey-Perrière F, Goyffon M, Sauviat MP (Eds). Lavoisier, Paris, 2005.
8. Doyle DA, Morais Cabral J, Pfuetzner RA, Kuo A, Gulbis JM, Cohen SL, Chait BT, MacKinnon R. The structure of the potassium channel : molecular basis of K+ conduction and selectivity. Science 1998 ; 280 : 69-77.
9. Naguib M, Flood P, McArdle JJ, Brenner H.R. Advances in Neurobiology of the Neuromuscular Junction. Anesthesiology 2002 ; 96 : 202–31.
10. Sine SM. Identification of equivalent residues in the gamma, delta, and epsilon subunits of the nicotinic receptor that contribute to alpha-bungarotoxin binding. J Biol Chem 1997 ; 272 : 23521–7.
11. McCann CM, Bracamontes J, Steinbach JH, Sanes JR. The cholinergic antagonist alpha-bungarotoxin also binds and blocks a subset of GABA receptors. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006 ; 103: 5149-54.
12. Larréché S, Mion G, Daban JL, Goyffon M. King cobra envenoming. Anaesthesia 2007 ; 62 : 1076-1077.
13. Venditti V, Bernini A, De Simone A, Spiga O, Prischi F, Niccolai N. MD and NMR studies of alpha-bungarotoxin surface accessibility. Biochem Biophys Res Commun. 2007 ; 356 : 114-7.
14. Detrait J. Composition chimique des venins et immunologie. In : France SHd, (Ed) Serpents, venins, envenimations, Lyon, Editions Fondation Marcel Mérieux, 1989 : 77-87.
15. Lu Q, Clemetson JM, Clemetson KJ. Snake venoms and hemostasis. J Thromb Haemost 2005 ; 3 : 1791-9.
16. Mion G, Olive F, Hernandez E et al. Action des venins sur la coagulation sanguine : diagnostic des syndromes hémorragiques. Bull Soc Pathol Exot 2002 ; 95 : 132-8.
17. Larréché S, Mion G, Goyffon M. Troubles de l'hémostase induits par les venins de serpents. Ann Fr Anesth Reanim. 2008 ; 27 : 302-9.
18. Rosing J, Tans G. Effects of snake venom proteins on blood coagulation. XIIIth world congress of the international society of toxinology. Paris, September 18-22, 2000.
19. Meh,D.A., Siebenlist,K.R., Bergtrom,G. & Mosesson,M.W. Comparison of the sequence of fibrinopeptide A cleavage from fibrinogen fragment E by thrombin, atroxin, or batroxobin. Thromb. Res. 1993 ; 70, 437-449.

20. Marsh N, Williams V. Practical applications of snake venom toxins in haemostasis. Toxicon 2005; 45 : 1171-81.
21. Zingali RB, Bon C. Les protéines de venins de serpents agissant sur les plaquettes sanguines. Annales de l'Institut Pasteur - Actualités 1991 ; 4 : 267-76.
22. McLane MA, Paquette-Straub C. Scientific and standardization committee communications : classification and nomenclature of disintegrins isolated from snake venoms. J Thromb Haemost. 2007 ; 5 : 1971.
23. Han YP, Lu XY, Xu JR, Zhang YP. Inhibition of Proliferation of ECV304 Cells by a Disintegrin from Chinese Green Tree Viper. Protein Pept Lett. 2007 ; 14 : 337-441.
24. Topol EJ, Byzova TV, Plow EF. Platelet GPIIb-IIIa blockers. Lancet 1999 ; 353 : 227-231.
25. Ramsay S. Viper's venom offers hope in unstable angina. LANCET 1998 ; 351 : 1637.
26. Kereiakes DJ. Effects of GP IIb/IIIa inhibitors on vascular inflammation, coronary microcirculation, and platelet function. Rev Cardiovasc Med. 2006 ; 7 Suppl 4 :S3-11.
27. Eriksson BI, Wille-Jørgensen P, Kälebo P, Mouret P, Rosencher N, Bösch P, Baur M, Ekman S, Bach D, Lindbratt S, Close P.A comparison of recombinant hirudin with a low-molecular-weight heparin to prevent thromboembolic complications after total hip replacement. N Engl J Med. 1997 ; 337 : 1329-35.
28. Zingali RB, Ferreira MS, Assafim M, Frattani FS, Monteiro RQ. Bothrojaracin, a Bothrops jararaca snake venom-derived (Pro)thrombin inhibitor, as an anti-thrombotic molecule. Pathophysiol Haemost Thromb 2005 ; 34 : 160-163.
29. Wisner A, Braud S, Parry M, Maroun R, Zhang Y, Le Bonniec B, Bon C. Structure function of a snake venom plasminogen activator. XIIIth world congress of the international society of toxinology. Paris, September 18-22, 2000.
30. Ianzer D, Santos RA, Etelvino GM, Xavier CH, Santos JA, Mendes EP, Machado LT, Prezoto BC, Dive V, Camargo AC. Do the cardiovascular effects of ACEI involve ACE-independent mechanisms ? New insights from proline-rich peptides of Bothrops jararaca. J Pharmacol Exp Ther. 2007 ; 322 : 795-805.
31. He J, Chen S, Gu J. Identification and characterization of Harobin, a novel fibrino(geno)lytic serine protease from a sea snake (Lapemis hardwickii). FEBS Lett. 2007 ; 581 : 2965-73.
32. Das B, Sarkar C, Shankar PR. Pretreatment with Sarafotoxin 6c Prior to Coronary Occlusion Protects Against Infarction and Arrhythmias via Cardiomyocyte Mitochondrial K(ATP) Channel Activation in the Intact Rabbit Heart During Ischemia/Reperfusion. Cardiovasc Drugs Ther. 2007 ; 21 : 243-51.
33. Triplitt C, Chiquette E. Exenatide : from the Gila monster to the pharmacy. J Am Pharm Assoc 2006 ; 46 : 44-55.
34. Mirshafiey A. Venom therapy in multiple sclerosis. Neuropharmacology 2007 ; 53 : 353-61.
35. Abrahamyan SS, Meliksetyan IB, Chavushyan VA, Aloyan ML, Sarkissian JS. Protective action of snake venom Naja naja oxiana at spinal cord hemisection. Ideggyogy Sz. 2007 ; 60 : 148-53.
36. Mion G, Chani M, Diraison Y. Pharmacologie du récepteur NMDA. Cah Anesth 2006 ; 54 : 5 – 18.
37. Kern SE, Allen J, Wagstaff J, Shafer SL, Yaksh T. An Assessment of the Antinociceptive Efficacy of Intrathecal and Epidural Contulakin-G in Rats and Dogs. Anesth Analg 2007 ; 104 : 1505–13.
38. Maertens C, Tytgat J. Sodium channels as molecular integrator of pain. In : Toxines et Douleur, Collection Rencontres en Toxinologie. Bon C, Goudey-Perrière F, Goyffon M, Sauviat MP (Eds). Lavoisier, Paris, 2005.
39. Maatoug R, Srairi N, Guieu R, Elayeb M, Kharrat R. Isolation and identification of a novel peptide (Bot28) from the venom of Buthus occitanus tunetanus with antinociceptive activity. In : Toxines et Douleur, Collection Rencontres en Toxinologie. Bon C, Goudey-Perrière F, Goyffon M, Sauviat MP (Eds). Lavoisier, Paris, 2005.

40. Zhao R, Bai ZT, Chen J, Liu T, Tan ZY, Chen B, et Al. The nociceptive / antinociceptive effects of scorpion BmK toxins by specifically modulating sodium channels. In : Toxines et Douleur, Collection Rencontres en Toxinologie. Bon C, Goudey-Perrière F, Goyffon M, Sauviat MP (Eds). Lavoisier, Paris, 2005.
41. Ramos OH, Terruggi CH, Ribeiro JU, Cominetti MR, Figueiredo CC, Bérard M, Crepin M, Morandi V, Selistre-de-Araujo HS. Modulation of in vitro and in vivo angiogenesis by alternagin-C, a disintegrin-like protein from Bothrops alternatus snake venom and by a peptide derived from its sequence.Arch Biochem Biophys. 2007 ; 461 : 1-6.
42. Swenson S, Costa F, Minea R, Fujii R, Ernst W, Markland F. A snake venom disintegrin with powerful anti-angiogenic activity : in vitro and in vivo studies. In : Toxines et Cancer, Collection Rencontres en Toxinologie. Goudey-Perrière F, Benoit E, Goyffon M, Marchot P (Eds). Lavoisier, Paris, 2006.
43. Jang YJ, Kim DS, Jeon OH, Kim DS. Saxatilin suppresses tumor-induced angiogenesis by regulating VEGF expression in NCI-H460 human lung cancer cells. J Biochem Mol Biol. 2007 ; 40 : 439-43.
44. Niewiarowski S, Marinkiewicz C, Mc Lane MA. Structure and function of disintegrins an C-lectins : viper venom proteins modulating cell adhesion. XIIIth world congress of the international society of toxinology. Paris, September 18-22, 2000.
45. Iemma MRC, Souza DHF, Ferreira LL, Oliva MLV, Zingali RB, Niewiarowski S et al. The disintegrin-like domain of the metalloprotease alternagin inhibits $\alpha 2\beta 1$ integrin-mediated cell adhesion. XIIIth world congress of the international society of toxinology. Paris, September 18-22, 2000.
46. Pages N, Goudey-Perriere F, Sauviat MP, Benoit E, Chamorro G. Molécules d'origine naturelle et nouveaux médicaments anticancéreux. In : Toxines et Cancer, Collection Rencontres en Toxinologie. Goudey-Perrière F, Benoit E, Goyffon M, Marchot P (Eds). Lavoisier, Paris, 2006.
47. Tucker GC. Integrins : molecular targets in cancer therapy. Curr Oncol Rep 2006 ; 8 : 96-103.
48. Sarray S, Srairi N, Luis J, Marvaldi J, El Ayeb M, Marrakchi N. Lebecetin, a novel platelet aggregation inhibitor from the venom of Macrovipera lebetina. XIIIth world congress of the international society of toxinology. Paris, September 18-22, 2000.
49. Tucker GC. Alpha v integrin inhibitors and cancer therapy. Curr Opin Investig Drugs. 2003 ; 4 : 722-31.
50. Swenson S, Costa F, Ernst W, Fujii G, Markland FS. Contortrostatine, a snake venon disintegrin, with anti-angiogenic and anti-tumor activity. Pathophysiol Haemost Thromb 2005 ; 34 : 169-176.
51. Minea R, Swenson S, Costa F, Chen TC, Markland FS. Development of a novel recombinant disintegrin, Contortrostatine, as an effective anti-tumor and anti-angiogenic agent. Pathophysiol Haemost Thromb 2005 ; 34 : 177-183.
52. Chien CM, Yang SH, Yang CC, Chang LS, Lin SR. Cardiotoxin III induces c-jun N-terminal kinase-dependent apoptosis in HL-60 human leukaemia cells. Cell Biochem Funct 2008 ; 26 : 111-8.
53. Catassi A, Viaggi S, Sessa S, Ognio E, Cilli M, Grozio A, et al. Alpha-cobratoxin, a natural alpha 7-nicotinic receptor antagonist, as putative anticancer drug in non small cell lung cancer and mesothelioma. In : Toxines et Cancer, Collection Rencontres en Toxinologie. Goudey-Perrière F, Benoit E, Goyffon M, Marchot P (Eds). Lavoisier, Paris, 2006.

54. Almunia C, Babon A, Buhot C, Castelli F, Delcuze Y, Menez A, et Al. Bee venom phospholipase A2 applied to anticancer vaccination by dendritic cells. In : Toxines et Cancer, Collection Rencontres en Toxinologie. Goudey-Perrière F, Benoit E, Goyffon M, Marchot P (Eds). Lavoisier, Paris, 2006.
55. Son DJ, Lee JW, Lee YH, Song HS, Lee CK, Hong JT. Therapeutic application of anti-arthritis, pain-releasing, and anti-cancer effects of bee venom and its constituent compounds. Pharmacol Ther. 2007; 2007;115:246-70.
56. Fuly AL, Machado AL, Castro P, Abrahão A, Redner P, Lopes UG, Guimarães JA, Koatz VL. Lysophosphatidylcholine produced by the phospholipase A(2) isolated from Lachesis muta snake venom modulates natural killer activity as a protein kinase C effector. Toxicon 2007 ; 50 : 400-10.

Chapitre 5

QU'EST-CE QU'UN REPTILE VENIMEUX ? SYSTÉMATIQUE DES OPHIDIENS

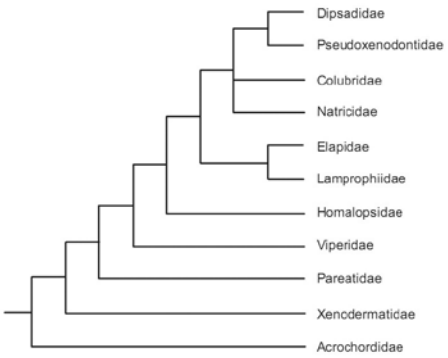
Nicolas VIDAL

Qu'est-ce qu'un reptile ? D'un point de vue systématique, les reptiles comprennent actuellement les lépidosauriens (sphénodons, lézards, amphisbènes, et serpents), les crocodiles, les tortues, mais aussi les oiseaux, qui représentent la seule lignée de dinosaures ayant survécu à la grande extinction marquant la séparation entre le Crétacé et le Tertiaire, il y a 65 millions d'années. Si les oiseaux venimeux existent (genres *Pitohui* et *Ifrita*, tous deux de Papouasie-Nouvelle-Guinée), ils ne sont pas médicalement importants. C'est pourquoi nous nous intéresserons uniquement aux lépidosauriens, et plus particulièrement aux squamates (amphisbènes, serpents et lézards), car il s'agit du groupe de reptiles comprenant toutes les espèces venimeuses dangereuses pour l'homme.

1. QU'EST-CE QU'UN SERPENT VENIMEUX ?

1.1. Les serpents sont majoritairement des " couleuvres "

Le sous-ordre des serpents (*Serpentes*) comprend environ 3070 espèces actuelles occupant des niches écologiques variées. Les serpents sont divisés en deux grands clades : les *Scolecophidia* (~370 sp.) et les *Alethinophidia* (~2700 sp.). Les Scolecophidia (familles des Leptotyphlopidae, Typhlopidae et Anomalepididae) sont des serpents fouisseurs de petite taille présentant une ouverture de la bouche limitée et se nourrissant principalement de termites et de fourmis. Les Alethinophidia sont les serpents " typiques ", qui sont caractérisés par l'indépendance de leurs mandibules et leur capacité à ingérer des proies plus grosses que le diamètre de leur propre corps. Les Alethinophidia comprennent deux lignées fouisseuses distinctes d'Anilioidea (serpents rouleaux), plusieurs lignées de Booidea (boas, pythons et taxons apparentés) et les Caenophidia, ou serpents dits avancés, qui représentent la grande majorité des serpents actuels avec environ 2500 espèces, et qui incluent tous les serpents venimeux [1-3]. Les Caenophidia, dont la systématique a récemment été revisée [4], comprennent actuellement 11 familles dont les Acrochordidae (genre aquatique *Acrochordus* ; 3 sp.), les *Viperidae* (vipères et crotales ; ~270 sp.) et les *Elapidae* (cobras, mambas, serpents-corail, serpents marins ; ~320 sp.), le reste des familles étant majoritairement constitué d'espèces précédemment regroupées sous le vocable de " couleuvres " (~1900 sp., familles des Xenodermatidae, Pareatidae, Homalopsidae, Natricidae, Colubridae, Pseudoxenodontidae, Dipsadidae, et Lamprophiidae, cette dernière famille incluant les Atractaspidini, ~25 sp., genres *Atractaspis* et *Homoroselaps*).



1.2. Les " couleuvres " sont majoritairement venimeuses

Quatre types de denture maxillaire sont traditionnellement reconnus chez les Caenophidia [5]. Il s'agit des types aglyphe (dents à l'arrière du maxillaire sans sillon inoculateur de venin), opisthoglyphe (dents à l'arrière du maxillaire élargies et présentant un sillon inoculateur de venin), protéroglyphe (présence de courts crochets venimeux situés à l'avant d'un maxillaire fixe) et solénoglyphe (présence de longs crochets venimeux situés à l'avant d'un court maxillaire mobile). Depuis la fin du dix-neuvième siècle, de très nombreux auteurs ont cherché à établir des séries de transformation entre ces quatre types, ces séries étant le plus souvent censées refléter l'histoire évolutive de l'appareil venimeux et de ses possesseurs. Ainsi, la tendance évolutive la plus couramment citée est un passage progressif des types aglyphe et opisthoglyphe (présents chez les lignées de " couleuvres ") aux types protéroglyphe (présent chez tous les Elapidae et chez *Homoroselaps*) et solénoglyphe (présent chez tous les Viperidae et chez *Atractaspis*), ces deux derniers types ayant une origine commune ou non [6-12].

La reconnaissance des types d'appareils venimeux précédemment définis doit cependant être évitée, et ce pour plusieurs raisons. Tout d'abord, ces termes sont associés à une échelle de progrès menant des " couleuvres " aglyphes aux Viperidae solénoglyphes. Or, les Viperidae représentent une lignée basale au sein des Caenophidia [2-4, 13]. De plus, cette lignée est indépendante de la lignée des Elapidae protéroglyphes. Ainsi, l'appareil venimeux en position avancée est-il apparu deux fois indépendamment chez les Elapidae et les Viperidae. D'autre part, les genres *Atractaspis* et *Homoroselaps* (*Atractaspidini*) présentent eux aussi un appareil venimeux en position avancée sur le maxillaire apparu indépendamment de celui des Elapidae et des Viperidae. Ainsi en ne considérant que l'appareil venimeux en position avancée, nous sommes très loin d'un perfectionnement progressif puisque ce type d'appareil apparaît tôt et trois fois au sein des Caenophidia.

Concernant les termes aglyphes et opisthoglyphes, les Colubridae, les Natricidae, les Dipsadidae et les Lamprophiidae comprennent à la fois des membres aglyphes et opisthoglyphes [13]. La division en quatre types de la denture maxillaire des Caenophidia n'a donc que peu d'intérêt dans un cadre évolutif. Il en est de même d'un point de vue descriptif. En effet, les termes aglyphe et opisthoglyphe regroupent une très grande diversité de structures. Marx & Rabb [14] ont ainsi montré que les " couleuvres " peuvent présenter une absence de dents élargies dans la partie postérieure du maxillaire, des dents élargies dans la partie antérieure ou postérieure du maxillaire, des dents élargies dans la partie antérieure et postérieure du maxillaire, des dents élargies dans la partie médiane et postérieure du maxillaire, ou des dents élargies dans la partie médiane du maxillaire. D'autre part, les dents maxillaires peuvent présenter des crêtes et des sillons sur toutes leurs faces (antérieure, postérieure, linguale, labiale) [15, 16], indépendamment de leur taille et de leur position relative. De plus, deux dents maxillaires élargies contiguës peuvent former entre elles l'équivalent structural et fonctionnel d'un sillon inoculateur de venin [17] et des dents élargies ou sillonnées peuvent être présentes sur le dentaire, le ptérygoïde, et le palatin [16, 18]. L'intensité de la variabilité de la denture chez les Caenophidia commence seulement à être appréciée, notamment grâce à l'utilisation de la microscopie électronique [15, 18, 19].

Concernant les glandes venimeuses des Caenophidia possédant un appareil venimeux en position avancée, les Elapidae présentent une glande à lumière relativement réduite avec de nombreux granules de sécrétion au sein des cellules sécrétrices séreuses associée à une glande muqueuse accessoire allongée autour du canal venimeux [20]. Les Viperidae possèdent une glande venimeuse à large lumière avec peu de granules de sécrétion au sein des cellules sécrétrices séreuses associée à une glande muqueuse accessoire globuleuse située sur la partie antérieure du canal venimeux [20]. Quant au genre *Atractaspis*, il possède une glande venimeuse très particulière avec une lumière relativement large. Il n'y a pas de glande accessoire différenciée, mais chaque tubule sécréteur séreux contient des cellules muqueuses au niveau de l'ouverture dans le canal venimeux [20]. Les glandes

salivaires supralabiales des " couleuvres " sont constituées de glandes supralabiales à prédominance muqueuse et d'une glande de Duvernoy à prédominance séreuse et homologue des glandes venimeuses des Caenophidia à appareil venimeux en position avancée d'après des données embryologiques [21, 22]. La glande de Duvernoy montre une structure tubulaire ramifiée complexe avec une lumière très réduite, les sécrétions étant stockées majoritairement dans les granules de sécrétion à l'intérieur des cellules, comme chez les Elapidae [23]. Ces glandes supralabiales présentent une très grande variabilité mise en évidence par Smith & Bellairs [24] et Taub [17] puisque de nombreux intermédiaires sont présents entre l'absence de glande de Duvernoy et la présence d'une glande de Duvernoy bien différenciée et purement séreuse, la glande de Duvernoy pouvant contenir un taux variable de cellules muqueuses, en particulier au niveau du canal collecteur. De plus, aucune corrélation simple entre le développement d'une glande de Duvernoy et le développement de dents élargies (sillonnées ou non) à l'arrière du maxillaire ne peut être établie [17, 24, 25]. Ainsi des espèces peuvent présenter une glande de Duvernoy sans posséder de dents élargies [17, 23], et vice-versa [23, 26]. Stejneger avait d'ailleurs fait l'importante observation selon laquelle la présence de dents sillonnées élargies à l'arrière du maxillaire n'était pas nécessaire pour l'injection dans la proie des sécrétions de la glande de Duvernoy [27].

En conclusion, la denture et les glandes supralabiales des Caenophidia présentent une très grande variabilité largement sous estimée. De plus, la position basale des Viperidae au sein des Caenophidia et la prévalence au sein des " couleuvres " de différenciations au niveau de la denture et des glandes salivaires nous indiquent que l'appareil venimeux est apparu dès l'origine des Caenophidia. En effet, sur les 117 genres de " couleuvres " examinés par Taub [17], 100 présentent une glande de Duvernoy bien différenciée. De plus sur les 177 genres de " couleuvres " répertoriés par McKinstry [26], 134 présentent un élargissement des dents à l'arrière du maxillaire, 93 d'entre eux présentant un sillon inoculateur. Concernant les sécrétions des glandes salivaires des " couleuvres ", leur toxicité (mesurée à l'aide de Doses Létales 50 sur des souris) peut être équivalente à celle mesurée chez des Elapidae et Viperidae [28, 29]. D'autre part, au moins cinq espèces appartenant à cinq genres (*Dispholidus typus*, *Thelotornis capensis, Rhabdophis tigrinus*, *Philodryas olfersii, Tachymenis peruviana)* ont été responsables d'accidents mortels tandis qu'au moins 100 espèces ont été responsables d'envenimations locales ou systémiques[13, 30]. Dans tous les cas, les espèces responsables d'envenimations appartiennent à des familles variées (Colubridae, Natricidae, Lamprophiidae, Dipsadidae, Homalopsidae). S'il est évident que cette liste ne peut que s'allonger, la définition ainsi élargie des serpents venimeux reste une sous-estimation. En effet, ne sont considérées ici que les serpents responsables d'envenimations chez l'homme, alors que la majorité des espèces de "couleuvres " ne se nourrissent pas de mammifères mais de vertébrés ectothermes comme les amphibiens et les lézards. Très récemment, le séquençage de banques de cDNA à partir des glandes supralabiales de " couleuvres " a confirmé ces inférences en mettant en évidence la présence de nombreux types de toxines : 3FTx (three-finger toxin), C3/CVF (cobra venom factor, CRISP (cysteine-rich secretory protein), hyaluronidases, kallikréines, toxines de type kunitz, lectines, MMP (matrix metalloprotéases), PLA2 de type IB, SVMP/ADAM, waprine [19].

Ainsi, les Caenophidia ne présentant aucun indice de venimosité que ce soit au niveau de leurs sécrétions salivaires ou de leur denture constituent une minorité et cette prévalence au sein des Caenophidia de sécrétions toxiques associées à des appareils d'injection variés constitue une caractéristique du groupe qui a joué un rôle considérable dans sa diversification. En effet, la présence d'un appareil venimeux permet de se libérer du moyen de neutralisation des proies le plus couramment utilisé par les Alethinophidia non venimeux, la constriction, rendant ainsi possible le découplage des structures de locomotion et de nutrition et peut-être l'apparition de modes de locomotion rapides [2, 13, 31]. Il est de ce point de vue intéressant de noter que la perte ou la réduction secondaire de l'appareil venimeux chez les Caenophidia s'observe dans deux types de cas : 1) au sein de lignées possédant des régimes alimentaires très spécialisés ne nécessitant pas de mode particulier de neutra-

lisation des proies (mollusques, œufs de poissons, de lézards, ou d'oiseaux) et 2) au sein d'une lignée Nord Américaine constituée de très puissants constricteurs. Dans ce dernier cas, la constriction a secondairement remplacé l'envenimation [2, 13, 19].

1.3. Venimeux ne signifie pas dangereux

Si les " couleuvres " possèdent majoritairement un appareil venimeux, seule une minorité d'entre elles représente un réel danger pour l'homme. En plus des cinq genres responsables d'envenimations létales, il convient de se méfier des genres proches, des espèces de très grande taille et des espèces déjà responsables d'envenimations systémiques. Sont par exemple concernés le genre africain *Thrasops* (proche des genres *Dispholidus* et *Thelothornis*), le genre afro-asiatique *Boiga* (qui comprend des espèces de très grande taille), et les genres sud américains *Phalotris* et *Xenodon* (responsables d'envenimations systémiques) [13, 19, 30].

2. QU'EST-CE QU'UN LÉZARD VENIMEUX ?

2.1. Les deux lézards venimeux " classiques "

Jusqu'à très récemment, seules deux espèces de lézards, le monstre de Gila (*Heloderma suspectum*) et le lézard perlé (*Heloderma horridum*), réparties du sud des Etats-Unis jusqu'au Guatemala, étaient considérées comme venimeuses. Le genre *Heloderma* est carnivore et se nourrit majoritairement de vertébrés (mammifères, oiseaux, lézards) et de leurs œufs. Contrairement aux serpents, les glandes venimeuses et les dents élargies et sillonnées servant à inoculer le venin sont présentes au niveau de la mâchoire inférieure. La présence d'un appareil venimeux chez ces lézards était donc logiquement interprétée comme une convergence avec la présence de l'appareil venimeux chez les serpents. Le venin des hélodermes est complexe et très toxique (comprenant PLA2 de type III, exendine, facteur léthal I, kallikréines, L-amino oxidase), bien qu'aucune morsure mortelle n'ait été répertoriée ces cinquante dernières années [30].

Heloderma horridum.

2.2. Les 1600 " nouveaux " lézards venimeux

En 2005 et 2006, deux études ont renouvelé notre connaissance de l'évolution et de la systématique des squamates [32, 33]. Tout d'abord, ces études ont montré à l'aide de l'outil moléculaire que les serpents, les Anguimorpha (qui comprennent plusieurs familles de lézards dont les hélodermes et les varans), et les Iguania (qui comprennent trois familles, les agames, les iguanes, et les caméléons) forment un groupe naturel, ce qui n'était pas du tout attendu puisque les Iguania étaient considérés jusque-là comme une lignée ancienne distincte de tous les autres squamates. D'autre part, une caractéristique unique du groupe nouvellement mis en évidence est la présence de glandes sécrétrices de protéines, alors que toutes les autres lignées de squamates en sont dépourvues. Ainsi, les Iguania possèdent de petites glandes séreuses simples aux niveaux supralabial et infralabial, les Anguimorpha possèdent des glandes séreuses complexes et bien développées au niveau infralabial tandis que comme nous l'avons vu précédemment les serpents avancés possèdent des glandes séreuses complexes bien développées au niveau supralabial. Le séquençage de banques de cDNA à partir

de ces glandes séreuses a confirmé ces inférences en mettant en évidence chez les lézards étudiés (quatre espèces de varans et une espèce d'Iguania, *Pogona barbata*) la présence de plusieurs types de toxines déjà isolées chez les serpents : AVIT, BNP (B-type natriuretic peptide), CRISP, CVF, crotamine, cystatine, kallikréine, NGF (nerve growth factor), vespryne, et PLA2 de type III [32]. Le nom de Toxicofera (ceux qui portent le venin) a donc été donné au groupe incluant les serpents, les Iguania, et les Anguimorpha. Le venin n'est ainsi apparu qu'une fois au sein des squamates, au Jurassique, et non pas deux fois indépendamment (au sein des serpents et des hélodermes), au Crétacé.

2.3. Venimeux ne signifie pas dangereux, bis

Si le venin est apparu au sein des Squamates avec les Toxicofera, cela ne signifie pas que ces derniers soient tous dangereux pour l'homme. En particulier, les Iguania sont majoritairement insectivores et herbivores, et la présence de petites glandes séreuses labiales est très certainement relictuelle [33]. Ils sont ainsi incapables d'entraîner des envenimations chez l'homme. Ce n'est pas le cas des varans (tous des prédateurs, comme les serpents), qui 1) possèdent des glandes séreuses complexes et bien développées au niveau infralabial (avec présence d'une lumière distincte pour le stockage du venin), 2) produisent un venin complexe dont les effets cliniques (hypotension et inhibition de l'agrégation plaquettaire) ont été démontrés chez la souris et 3) ont déjà entraîné des envenimations chez l'homme [32]. Les espèces incriminées sont *Varanus griseus, Varanus komodoensis, Varanus scalaris, et Varanus varius*. Les symptômes observés ont été de fortes douleurs, un gonflement rapide au niveau du membre mordu, l'interruption de la coagulation au niveau de la morsure, des difficultés respiratoires, des vertiges, une faiblesse des muscles squelettiques et de la tachycardie, certains de ces symptômes durant plusieurs heures [32]. Il convient donc de se méfier des varans (et plus particulièrement des espèces de grande taille), non seulement de par l'effet traumatique de leurs morsures, mais aussi de par leur capacité à entraîner des envenimations systémiques.

RÉFÉRENCES

1. Vidal N, Delmas AS, Hedges SB. The higher-level relationships of alethinophidian snakes inferred from seven nuclear and mitochondrial genes. In: Henderson RW, Powell R (Eds.), Biology of the Boas and Pythons, Eagle Montain, Utah : Eagle Mountain Publ. ; 2007 ; 27-33.
2. Vidal N, Hedges SB. Higher-level relationships of caenophidian snakes inferred from four nuclear and mitochondrial genes. Comptes Rendus Biologies 2002 ; 325 : 987-995.
3. Vidal N, Hedges SB. The molecular evolutionary tree of lizards, snakes, and amphisbaenians. Comptes Rendus Biologies 2009 ; 332 ; 129-39.
4. Vidal N, Delmas AS, David P, Cruaud C, Couloux A, Hedges SB. The phylogeny and classification of caenophidian snakes inferred from seven nuclear protein-coding genes. Comptes Rendus Biologies 2007 ; 330 : 182-187.
5. Meier J, White J. Biology and distribution of venomous snakes of medical importance and the composition of snake venoms. In : Meier J, White J (Eds.), Handbook of clinical toxicology of animal venoms and poisons, Boca Raton, Florida : CRC Press ; 1995 ; 367-412.
6. Anthony J. Essai sur l'évolution anatomique de l'appareil venimeux des ophidiens. Ann Sci Nat Zool Biol Anim 1955 ; 11 : 7-53.
7. Bogert CM. Dentitional phenomena in cobras and other elapids with notes on adaptative modifications of fangs. Bull Am Mus Nat Hist 1943 ; 81 : 285-360.
8. Boulenger GA. Remarks on the dentition of snakes and on the evolution of the poison-fangs. Proc Zool Soc London 1896 ; 1896 : 614-616.
9. Cope ED. The crocodilians, lizards, and snakes of North America. Rep US Nat Mus 1900 ; 1898 : 153-1249.

10. Johnson RG. The origin and evolution of the venomous snakes. Evolution 1956 ; 10 : 56-65.
11. Kardong KV. The evolution of the venom apparatus in snakes from colubrids to viperids and elapids. Mem Inst Butantan 1982 ; 46 : 105-118.
12. Schmidt KP. Modes of evolution discernible in the taxonomy of snakes. Evolution 1950 ; 4 : 79-86.
13. Vidal N. Colubroid systematics: evidence for an early appearance of the venom apparatus followed by extensive evolutionary tinkering. J Toxicol Toxins Rev 2002 ; 21 : 27-47.
14. Marx H, Rabb GB. Phyletic analysis of fifty characters of advanced snakes. Fieldiana Zool 1972 ; 63 : 1-321.
15. Jackson K, Fritts TH. Evidence from tooth surface morphology for a posterior maxillary origin of the proteroglyph fang. Amphibia-Reptilia 1995 ; 16 : 273-288.
16. Jackson K, Fritts TH. Observations of a grooved anterior fang in *Psammodynastes pulverulentus*: does the mock viper resemble a protoelapid ? J Herpetol 1996 ; 30 : 128-131.
17. Taub AM. Comparative histological studies on Duvernoy's gland of colubrid snakes. Bull Amer Mus Nat Hist 1967 ; 138 : 1-50.
18. Young BA, Kardong KV. Dentitional surface features in snakes (Reptilia: Serpentes). Amphibia-Reptilia 1996 ; 17 : 261-276.
19. Fry BG, Scheib H, van de Weerd L, Young B, McNaughtan, Ryan Ramjan SF *et al*. Evolution of an arsenal: structural and functional diversification of the venom system in the advanced snakes. Molecular and Cellular Proteomics, 2008 ; 7 ; 215-246..
20. Underwood G, Kochva E. On the affinities of the burrowing asps *Atractaspis* (Serpentes: Atractaspididae). Zool J Linn Soc 1993 ; 107 : 3-64.
21. Kochva E. The development of the venom gland in the opisthoglyph snake *Telescopus fallax* with remarks on *Thamnophis sirtalis* (Colubridae, Reptilia). Copeia 1975 ; 1975 : 147-154.
22. Kochva E. Oral glands of the Reptilia. In: Gans C, Gans KA (Eds.), Biology of the Reptilia, Vol. 8, New York : Academic Press ; 1978 ; 43-161.
23. Kochva E. The origin of snakes and evolution of the venom apparatus. Toxicon 1987; 25: 65-106.
24. Smith MA, Bellairs A d'A. The head glands of snakes, with remarks on the evolution of the parotid gland and teeth of the opisthoglypha. J Linn Soc Zool 1947 ; 41 : 351-368.
25. Kardong KV. Evolutionary patterns in advanced snakes. Amer Zool 1980 ; 20 : 269-282.
26. McKinstry DM. Morphological evidence of toxic saliva in colubrid snakes: a checklist of world genera. Herp Review 1983 ; 14 : 12-15.
27. Stejneger LH. The poisonous snakes of North America. Ann Rep US Natl Mus 1893 ; 1893 : 337-487.
28. Minton SA. Are there any nonvenomous snakes? An update on colubrid envenoming. In: Strimple PD (Ed.), Advances in herpetoculture: International Herpetological Symposium Inc, 1996 : 127-134.
29. Weinstein SA, Kardong KV. Properties of Duvernoy's secretions from opisthoglyphous and aglyphous colubrid snakes. Toxicon 1994 ; 32 : 1161-1185.
30. Campbell JA, Lamar WW. The venomous reptiles of the Western Hemisphere. Ithaca : Cornell University Press, 2004, 1032 p.
31. Ruben JA. Morphological correlates of predatory modes in the coachwhip (*Masticophis flagellum*) and rosy boa (*Lichanura roseofusca*). Herpetologica 1977 ; 33 : 1-6.
32. Fry BG, Vidal N, Norman J, Vonk FJ, Scheib H, Ramjan R *et al*. Early evolution of the venom system in lizards and snakes. Nature 2006 ; 439 : 584-588.
33. Vidal N, Hedges SB. The phylogeny of squamate reptiles (lizards, snakes, and amphisbaenians) inferred from nine nuclear protein-coding genes. Comptes Rendus Biologies 2005 ; 328 : 1000-1008.

Chapitre 6

LES ENVENIMATIONS OPHIDIENNES DANS LE MONDE

V. CHOUMET, J. P. CHIPPAUX, M. GOYFFON

1. INTRODUCTION

Au sein de la classe des reptiles, vertébrés ectothermiques et amniotiques, les serpents se rangent dans l'ordre des squamates, aux côtés des lézards et des amphisbènes. Sur les quelque 2500 espèces de serpents recensées, environ 20 % sont venimeuses, c'est-à-dire que ces serpents disposent d'un appareil venimeux buccal, constitué d'une glande spécialisée produisant le venin et d'un dispositif d'inoculation, les crochets venimeux. Ainsi compris, les serpents venimeux appartiennent à la superfamille des Colubroïdes («couleuvres» *s. lato*) qui compte elle-même quatre familles : les Élapidés, les Vipéridés, les Atractaspididés et les Colubridés («couleuvres» *s. str.*). Nous nous référons ici à un schéma classique [1, 2] actuellement discuté [3] (cf chapitre 5).

Les Élapidés constituent un groupe très hétérogène qui possède comme caractère commun des crochets venimeux situés en avant du maxillaire, canaliculés ou sillonnés (serpents protéroglyphes) fixes et généralement de petite taille (5-8 mm). La glande à venin est de volume modeste. Le venin des Elapidés terrestres d'Amérique, d'Afrique et d'Asie a une action neurotoxique postsynaptique prédominante ; de plus, le venin des *Naja* sp provoque souvent des nécroses locales. A la neurotoxicité du venin de la plupart des Elapidés d'Australie s'ajoutent, en outre, des activités myotoxiques et hémotoxiques. Enfin, les Elapidés marins ont un venin fortement neurotoxique et parfois myotoxique. On y dénombre 60 genres et 300 espèces [4].

Les Vipéridés comptent deux sous-familles, les Vipérinés et les Crotalinés. Tous possèdent un appareil venimeux complexe, aux crochets canaliculés longs (jusqu'à 5 cm chez les grosses vipères d'Afrique, *Bitis* sp.) et repliés contre le palais lorsque la gueule est fermée (serpents solénoglyphes). Lorsque l'animal ouvre la gueule et s'élance pour mordre, les crochets se déploient et pénètrent dans le corps de la victime. Leurs venins sont surtout nécrosants, hémotoxiques, vasculotoxiques (agissant sur la tonicité vasculaire et la perméabilité capillaire). Les Vipérinés sont absents de l'Australie et de l'Amérique. Les Crotalinés, absents de l'Australie également, sont présents en grande abondance sur le continent américain, mais aussi en Extrême Orient. Ils diffèrent des vipères par la présence d'une fossette loréale, située près des narines et très sensible au rayonnement infra-rouge, en particulier au rayonnement émis par les mammifères ou les oiseaux homéothermes. Cette famille compte 33 genres et 235 espèces [4].

Les Atractaspididés constituent une petite famille dont le genre *Atractaspis*, médicalement le plus important, compte moins de vingt espèces de serpents fouisseurs concolores, gris ardoise ou noirs, d'Afrique et du Proche-Orient [2, 5]. Leur taille est petite ou modeste. Leurs crochets

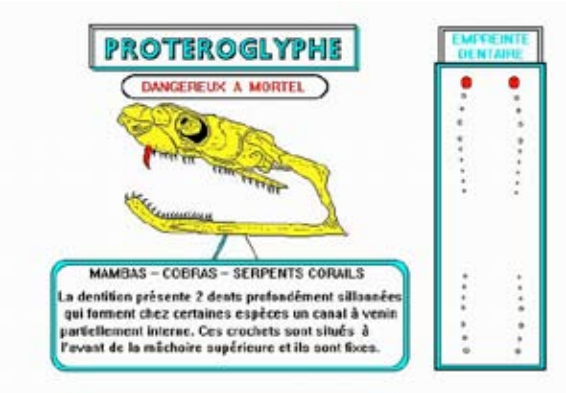


Schéma protéroglyphe. © Philippe Gillet, Arnold Dutheil et Sébastien Cocquet pour Inf'Faune.

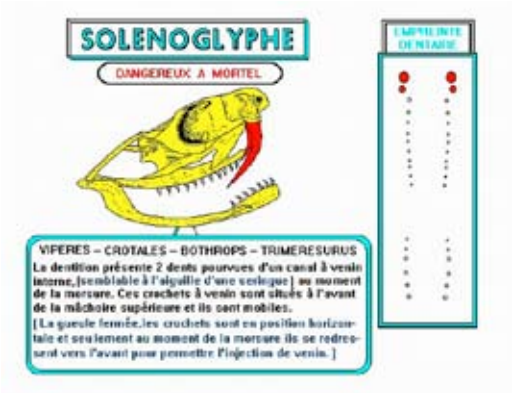


Schéma solénoglyphe. © Philippe Gillet, Arnold Dutheil et Sébastien Cocquet pour Inf'Faune.

Schéma opisthoglyphe. © Philippe Gillet, Arnold Dutheil et Sébastien Cocquet pour Inf'Faune.

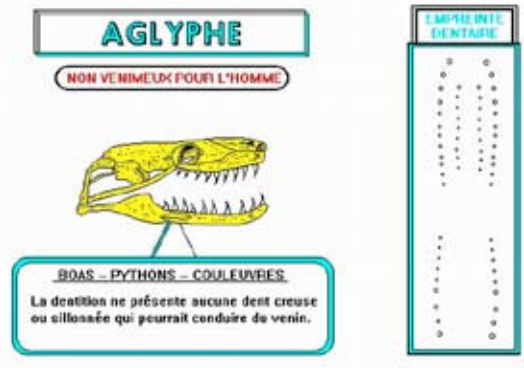


Schéma aglyphe. © Philippe Gillet, Arnold Dutheil et Sébastien Cocquet pour Inf'Faune.

venimeux sont très particuliers : longs, minces, canaliculés, ils sont dirigés vers l'arrière, et ne se dégagent qu'à l'occasion d'un mouvement latéral de la tête, un seul crochet pouvant piquer, à gueule fermée, ce qui signifie qu'il n'existe pas avec ces serpents de «prise manuelle de sécurité» (prise par le cou, juste derrière la tête). Ce fait est d'autant plus important que leurs venins de composition originale, sont puissamment cardiotoxiques. En pratique, il semble que seules les espèces de grande taille (> 60 cm) soient réellement dangereuses, à risque létal.

Les Colubridés (*s. str.*) qui rassemblent environ, 300 genres et 1700 espèces [2] forment une famille polyphylétique. La plupart possèdent en commun une glande labiale différenciée appelée glande de Duvernoy dont le produit est toxique, ce qui la fait considérer aujourd'hui comme une authentique glande à venin [6]. La denture des Colubridés est hétérogène. Certains d'entre eux, considérés comme des serpents venimeux vrais, ont une denture opisthoglyphe, c'est-à-dire que les crochets venimeux implantés postérieurement et dirigés vers l'arrière sont directement reliés à la glande de Duvernoy. Les crochets opisthoglyphes sont eux-mêmes variables en forme et en position, et si les crochets sont relativement peu postérieurs, la morsure permet l'inoculation d'une quantité importante de venin (*Dispholidus typus*, le boomslang africain). Les serpents aglyphes, dépourvus de crochets venimeux, sont eux-mêmes polymorphes : leur denture peut être homogène (aglyphes *s. str.*, homodontes), mais parfois les dents les plus postérieures sont plus longues (hétérodontie) et, bien

qu'elles ne soient pas sillonnées, elles peuvent infliger de profondes morsures et permettent alors la pénétration de quantités non négligeables de venin provenant de la glande de Duvernoy. Hétérodontie et présence d'une glande de Duvernoy sont des indices sérieux de toxicité chez les Colubridés [2]. La notion de serpent venimeux s'élargit au point de considérer dans son ensemble les Colubridés comme une famille de serpents venimeux [6]. Un certain nombre d'accidents d'envenimation, y compris par des Colubridés aglyphes homodontes, corrobore les conclusions des herpétologistes [7].

2. LES SERPENTS VENIMEUX ET LEURS VENINS

Nombre d'espèces de serpents venimeux sont rares ou vivent dans des milieux peu accessibles à l'homme. Ils se rencontrent à toutes les latitudes comprises entre les cercles polaires. Cependant, c'est en zone intertropicale que la diversité spécifique est le plus marquée. En pratique, quelques dizaines d'espèces sont réellement dangereuses (Tableau 1). On notera l'absence de serpent venimeux dans les îles de l'Océan Indien (Madagascar) et du Pacifique (Nouvelle Calédonie, Polynésie).

Les venins sont des mélanges complexes de protéines sécrétées par les glandes venimeuses et qui ont pour effet d'immobiliser la proie et de participer à sa digestion. Il est habituel de distinguer deux types de composants, les **enzymes** et les **toxines**, bien que cette classification ne soit pas satisfaisante : certaines enzymes, comme les phospholipases A2 (PLA2), peuvent avoir un effet neurotoxique, et d'autre part certains composés doués d'une activité pharmacologique ne sont ni des enzymes ni des toxines [8].

Les enzymes de nature variée sont nombreuses dans les venins de serpents. Une quinzaine de ces activités se retrouvent dans tous les venins de serpents, parmi lesquelles on peut retenir :

- les hyaluronidases qui, en hydrolysant les liaisons glycosidiques de certains mucopolysaccharides du tissu conjonctif, facilitent la diffusion des autres composants du venin,
- les protéases, exopeptidases et endopeptidases, d'action souvent peu spécifique,
- les PLA2, qui hydrolysent les phospholipides des membranes cellulaires et peuvent entraîner une hémolyse, généralement de peu d'importance clinique.

On peut encore trouver des acétylcholinestérases, des hydrolases, des phosphoestérases, des amino-acido-oxydases, des nucléosidases, des ribonucléases.

De nombreuses enzymes agissent sur l'hémostase, présentes et actives surtout dans les venins de Vipéridés. Il s'agit le plus souvent d'enzymes protéolytiques à effet procoagulant ou anticoagulant, en fonction de leur impact sur la cascade de la coagulation. Le plus souvent, il s'ensuit une incoagulabilité sanguine par coagulopathie de consommation. On peut retenir :

- les métalloprotéases à zinc agissant sur les parois vasculaires et parfois appelées hémorragines. La présence dans le venin de ces métalloprotéases et d'enzymes anticoagulantes peut entraîner des hémorragies spontanées en nappe, externes ou internes, parfois difficiles à maîtriser (envenimations par *Echis* sp.),
- les composés agissant sur l'activation de la prothrombine, ou des facteurs V, VIII, X, XIII de la coagulation sanguine,
- les composés activant le fibrinogène, les enzymes lysant la fibrine,
- les composés agissant sur les plaquettes, activateurs ou inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire.

Le mode d'action des enzymes diffère sensiblement de celui des toxines. Chacune des molécules d'enzyme peut transformer toute molécule de substrat rencontrée : leur seule limite d'action est le stock de molécules de substrat disponibles dans l'organisme envenimé [9]. De plus, les produits de dégradation du substrat peuvent eux-mêmes être à l'origine d'une action ou d'une cascade d'actions supplémentaires (réaction autopharmacologique). L'action, initialement modeste quantitativement,

ESPÈCES	DISTRIBUTION
Atractaspididae	
Atractaspis microlepidota	Afrique de l'Ouest, Ethiopie, Égypte, Péninsule arabe
Elapidae	
Bungarus cæruleus	Bangladesh, Inde, Pakistan, Sri Lanka
B. fasciatus	Bangladesh, Cambodge, Chine, Inde, Indonésie, Laos, Malaisie, Myanmar, Thaïlande, Viet Nam
Dendroaspis polylepis (mamba noir)	Afrique sud-saharienne
D. viridis (mamba vert)	Afrique de l'Ouest
Micrurus sp. (serpents corail)	Amérique latine
Naja atra (cobra chinois)	Chine, Laos, Taïwan, Viet Nam
N. haje	Afrique nord-équatoriale, Péninsule arabe
N. kaouthia (cobra à monocle)	Bangladesh, Cambodge, Chine, Inde, Laos, Myanmar, Thaïlande, Viet Nam
N. melanoleuca	Afrique intertropicale, Afrique du Sud (forêts)
N. naja (cobra à lunettes)	Bangladesh, Inde, Pakistan
N. nigricollis	Afrique intertropicale, Afrique du Sud
*Ophiophagus hanna*h (cobra royal)	Asie du sud-est
Oxyuranus scutellatus	Australie, Indonésie, Papouasie Nouvelle Guinée
Pseudechis sp.	Australie, Indonésie, Papouasie Nouvelle Guinée
Pseudonaja sp.	Australie, Papouasie Nouvelle Guinée
Walterinnesia ægyptia (cobra du désert)	Égypte, Arabie saoudite, Irak, Iran, Jordanie.
Viperidæ	
Agkistrodon bilineatus	Mexique, Amérique centrale
A. contortrix (mocassin tête de cuivre)	Etats-Unis, Mexique
A. piscivorus (mocassin bouche de coton)	États-Unis
Atheris sp. et *Protoatheris*	Afrique équatoriale, Afrique du sud
Bitis arietans (vipère heurtante)	Afrique (savane), Péninsule arabe
B. gabonica	Afrique sud-saharienne (forêts)
B. nasicornis (vipère rhinoceros)	Afrique équatoriale
Bothrops atrox	Bolivie, Brésil, Colombie, Guyane, Pérou, Vénézuela
B. bilineatus	Bolivie, Brésil, Colombie, Guyane, Pérou, Vénézuela
B. brazili	Bolivie, Brésil, Colombie, Guyane, Pérou, Vénézuela
B. jararaca	Argentine, Bolivie, Brésil, Paraguay
B. jararacussu	Argentine, Bolivie, Brésil, Paraguay
B. lanceolatus	Martinique
Calloselasma rhodostoma	Asie du sud-est
Cerastes cerastes	Afrique nord-saharienne et saharienne, Péninsule arabe
Crotalus adamanteus	États-Unis
C. atrox	États-Unis, Mexique

C. durissus	Mexique, Amérique centrale, Argentine, Bolivie, Brésil, Colombie, Guyane, Paraguay, Pérou, Uruguay, Vénézuela
C. scutulatus (mojave, crotale maillé)	Etats-Unis, Mexique
C. viridis	Canada, Etats-Unis, Mexique
Daboia russelii (vipère de Russell)	Bangladesh, Cambodge, Chine, Inde, Indonésie, Myanmar, Pakistan, Sri Lanka, Taïwan, Thaïlande,
Echis carinatus	Bangladesh, Inde, Iran, Kazakhstan, Ouzbékistan, Pakistan, Péninsule arabe, Sri Lanka
E. coloratus	Égypte, Proche Orient
E. leucogaster	Algérie, Maroc, Mauritanie, pays du Sahel, Nigeria
E. ocellatus	Afrique de l'Ouest
E. pyramidum	Algérie, Égypte, Éthiopie, Libye, Ouganda, Péninsule arabe, RCA, Somalie, Soudan, Tunisie
Gloydius blomhoffi (= Agkistrodon)	Chine, Corée, Japon
G. halys (=Agkistrodon)	Iran, Kazakhstan, Mongolie, Ouzbékistan, Russie
Lachesis sp.	Amérique centrale, Bolivie, Brésil, Colombie, Guyane, Pérou, Vénézuela.
Macrovipera lebetina	Algérie, Tunisie, Caucase, Proche Orient, Kazakhstan, Ouzbékistan, Inde, Irak, Iran, Turquie
M. mauritanica	Algérie, Maroc, Tunisie
Protobothrops flavoviridis (serpent habu, = *Trimeresurus*)	Japon
P. mucrosquamatus (= *Trimeresurus*)	Bangladesh, Chine, Inde, Myanmar, Taïwabn, Viet Nam
Trimeresurus albolabris	Bangladesh, Cambodge, Chine, Inde, Indonésie, Laos, Myanmar, Thaïlande, Viet Nam
T. purpureomaculatus	Indonésie, Malaisie, Myanmar,Thaïlande
T. stejnegeri	Cambodge, Chine, Myanmar, Taïwan, Thaïlande, Viet Nam

Tableau 1. Principales espèces de serpents dangereux pour l'homme (d'après [1] [4])

tend à s'amplifier avec le temps : la toxicité est chronodépendante. Chez les Vipéridés notamment, certaines manifestations générales de l'envenimation peuvent se manifester tardivement (troubles de la coagulation) et durablement (morsures d'*Echis* sp.).

Les toxines sont des peptides ou des protéines classées en fonction de leur structure chimique ou de leurs actions pharmacologiques. Certaines sont communes à plusieurs espèces ou familles de serpents, mais sans être identiques : on observe plutôt un véritable polymorphisme moléculaire. Les principales familles de toxines neuromusculaires sont :

- les neurotoxines curarisantes (α-neurotoxines), dites aussi «neurotoxines à trois doigts». Elles bloquent sélectivement les récepteurs post-synaptiques à l'acétylcholine des jonctions neuromusculaires. Elles sont caractéristiques des venins d'Élapidés,

- les neurotoxines présynaptiques (β-neurotoxines) constituées d'une à cinq chaînes polypeptidiques dont l'une au moins est une PLA2,

- les cardiotoxines, des venins de cobra, ayant aussi une structure à trois doigts. Ces toxines exercent en outre une action nécrosante cutanée,

- des toxines caractéristiques d'un genre, ou d'une famille : dendrotoxines et fasciculines des venins de mambas (*Dendroaspis* sp.) qui respectivement accroissent la libération d'acétylcholine et bloquent l'acétylcholinestérase, sarafotoxines des *Atractaspis* sp. puissamment vaso-constrictrices, à la manière des endothélines, dont elles sont structuralement très proches. Les myotoxines, responsables d'une rhabdomyolyse et d'une myoglobinurie, peuvent avoir une structure originale (crotamine) ou appartenir à la famille des PLA2.

Ces toxines agissent généralement en se fixant avec une haute affinité sur des récepteurs spécifiques. Une envenimation neurotoxique se manifestera cliniquement dans un bref délai. Le temps de diffusion des toxines de masse molaire souvent modeste est bref, et l'intensité des signes cliniques sera proportionnelle à la quantité de toxine circulante : en ce cas, l'envenimation est dite «dose-dépendante».

La variabilité de la composition des venins de serpents est bien connue [10]. Elle tient à de nombreux facteurs : âge, sexe, état nutritionnel, saison. Ces variations physiologiques semblent s'effacer devant les facteurs génétiques propres à chaque individu et portent à la fois sur les concentrations relatives des divers composants et sur leur structure chimique [11]. En outre, à l'échelle de l'évolution, il semble que les venins aient une capacité de modification très rapide [12]. Au total, cette variabilité vient compliquer la production de sérums antivenimeux spécifiques, car elle implique un renouvellement fréquent des stocks de venins utilisés pour l'immunisation des animaux.

3. LES ENVENIMATIONS

3.1. Les morsures

Les serpents ne sont pas agressifs, c'est-à-dire qu'ils n'attaquent pas délibérément l'homme. Ils mordent pour capturer une proie ou, surtout s'ils sont acculés, pour mieux assurer leur fuite. La glande à venin étant entourée d'une musculature striée, le serpent possède la faculté de mordre en inoculant ou sans inoculer le venin (morsure «blanche»). Toutefois, pour ce qui concerne les Vipéridés, l'anatomie de l'appareil venimeux semble exclure la possibilité de «morsure blanche» aux yeux de certains auteurs [13]. Cependant, les médecins ont constaté, notamment lors de morsures confirmées survenues au cours de la manipulation de Vipéridés, que l'inoculation de venin n'était pas systématique. Les morsures blanches semblent naturellement assez fréquentes.

La morsure apparaît ainsi comme la conséquence d'un rapprochement direct accidentel ou intentionnel de l'homme et du serpent. Les circonstances qui conduisent au contact homme-serpent sont peu étudiées [14]. Les serpents ont un domaine vital réduit, surtout chez les espèces de petite taille, et ils sont territoriaux. Ils se déplacent davantage en deux circonstances, à l'occasion de la recherche d'une proie, activité régulière tout au long de l'année en zone tropicale, et à l'occasion de la recherche d'un partenaire pour l'accouplement, activité saisonnière. Les activités de l'homme en zone rurale sont également saisonnières, et la conjugaison des rythmes d'activité explique la distribution généralement saisonnière des morsures accidentelles.

Dans les pays industrialisés surtout, les morsures «induites» ou «illégitimes» prennent une importance croissante. Il s'agit des morsures survenant lors de la manipulation des serpents par des herpétologistes amateurs ou professionnels. L'émergence des nouveaux animaux de compagnie (NAC) accentue encore ce risque. Ce type de morsure présente des caractères particuliers : le serpent est bien identifié, la victime ne s'attend pas à la réaction du serpent et est donc mordue sérieusement, elle est souvent victime de morsures répétées au cours du temps et peut présenter une sensibilisation au venin comme au sérum antivenimeux. Il s'agit donc d'une envenimation potentiellement grave, en dépit de l'expérience acquise dans la manipulation des serpents par les éleveurs. Le risque de

morsure des éleveurs de serpents a été évalué à une morsure tous les quatre ans d'exercice par manipulateur, amateur ou professionnel [15].

3.2. Distribution des envenimations dans le monde

Un certain nombre d'études menées à partir des données de la littérature ont permis d'obtenir une évaluation de l'incidence des morsures et envenimations ophidiennes à l'échelle de la planète [16]. Dans les pays tempérés, les morsures de serpents sont rares, et plus rares encore les envenimations graves ou les décès. Dans les pays en voie de développement, la majorité des accidents survient au cours d'activités agricoles et les morsures illégitimes sont rares. Les morsures concernent en majorité des sujets actifs, plus souvent des hommes que des femmes. L'incidence est difficile à mesurer avec précision dans la mesure où il n'existe pas de statistiques précises et que de nombreuses victimes s'adressent en priorité, voire exclusivement, à la médecine traditionnelle. Le tableau 2 dresse l'état de l'incidence et de la sévérité des envenimations ophidiennes dans le monde, à partir d'enquêtes épidémiologiques ponctuelles et fragmentaires. On peut y constater que le nombre annuel de morsures dépasse le chiffre de 5 millions et le nombre de décès 125.000. Le nombre de décès est maximal dans les pays où vit un nombre élevé d'espèces de serpents venimeuses, où les infrastructures sanitaires sont pauvres et où la disponibilité en sérums antivenimeux spécifiques est particulièrement limitée.

Continents	Population (en millions h.)	Morsures (en milliers)	Envenimations (en milliers)	Décès
Europe	700	25	8	< 50
Afrique	600	1000	600	25 000
Asie	3 200	4 000	2 000	100 000
USA	300	45	6	< 50
Amérique latine	400	300	150	5 000
Océanie	30	10	4	200
Totaux	5 230	5 380	2 768	130 300

Tableau 2. Incidence et sévérité des envenimations ophidiennes dans le monde (d'après [14]).

4. LES SÉRUMS ANTIVENIMEUX

La sérothérapie (immunothérapie passive) est le seul traitement étiologique des envenimations ophidiennes. Elle consiste à injecter au patient des anticorps neutralisants hétérologues préparés à partir du sérum d'animaux hyperimmunisés, généralement des équidés. Le sérum antivenimeux (SAV) est monovalent lorsque le venin d'une seule espèce est utilisé, polyvalent si un mélange du venin de plusieurs espèces est injecté. Même si le SAV polyvalent possède vis-à-vis d'un venin donné un pouvoir protecteur inférieur au SAV monovalent correspondant, les praticiens préfèrent utiliser un SAV polyvalent parce que l'espèce de serpent en cause n'est pas toujours identifiée avec certitude, et d'autre part parce que les indications en sont nécessairement plus larges.

La sérothérapie antivenimeuse utilisée depuis plus d'un siècle reste encore largement empirique en raison du manque de données expérimentales et cliniques qui en permettraient une utilisation rationalisée. Pour optimiser la sérothérapie, le praticien doit prendre en compte un certain nombre de paramètres qui conditionnent une prise en charge adéquate du sujet envenimé : spécificité du SAV, sévérité de l'envenimation, devenir du venin dans l'organisme en l'absence et en présence

d'anticorps neutralisants. Ce dernier facteur conditionne le mode d'administration du SAV et sa posologie.

La sévérité de l'envenimation peut être évaluée cliniquement : connaissance éventuelle du danger de l'espèce de serpent en cause, rapidité d'apparition d'extension des signes neurotoxiques (élapidé) ou de l'œdème (vipéridé), éventuellement temps de coagulation en tube sec. Les envenimations neurotoxiques sont avant tout «dose-dépendantes», le syndrome hémotoxique des venins de vipéridés est plutôt «chrono-dépendant», c'est à dire que les signes cliniques peuvent être discrets dans les heures qui suivent la morsure, et que l'évolution vers un état de haute gravité se fait progressivement. Les techniques ELISA peuvent permettre de quantifier le venin circulant, mais ces tests ne sont pas introduits dans la pratique courante. Le devenir du venin dans l'organisme, la pharmaco-distribution du venin et des anticorps neutralisants du sérum antivenimeux font l'objet d'un chapitre particulier (chapitre 3).

On trouve actuellement sur le marché deux formes principales de fragments d'anticorps dans les sérums antivenimeux, les fragments $F(ab')_2$ et les fragments F(ab) qui possèdent sur les IgG l'avantage de se distribuer dans les espaces extra-vasculaires. Les $F(ab')_2$ sont des IgG privées de leur fragment Fc par protéolyse ménagée (pepsine). Leur masse molaire s'élève à 100 000 Da environ, elles ne franchissent pas le filtre rénal et leurs caractéristiques pharmacocinétiques sont proches de celles des IgG (Tableau 3). Les Fab sont au contraire des fragments monovalents de masse molaire d'environ 50 000 Da, obtenus eux aussi par protéolyse ménagée (papaïne), que leur faible masse molaire autorise à franchir le filtre rénal, d'où des caractéristiques pharmacocinétiques différentes des fragments précédents, notamment les temps de résidence (Tableau 3). Les modes d'administration devront tenir compte de ces caractéristiques physico-chimiques.

Propriétés	IgG	$F(ab')_2$	Fab
Préparation	Précipitation	Précipitation + pepsine	Précipitation + papaïne
Masse molaire	150 kDa	100 kDa	50 kDa
Distribution dans l'organisme (demi-vie)	> 6 h.	3 h.	1 h.
Élimination (demi-vie)	> 100 h.	60 h.	10 h.
Affinité tissulaire	1	2	5
Fixation complément	oui	non	non
Excrétion	cell. immuno-compétentes	cell. immuno-compétentes	rein
Incidence effets indésirables	20-30 %	< 5 %	< 5 %

Tableau 3. Principales caractéristiques des immunoglobulines G et de leurs fragments neutralisants (d'après [4]).

Il est possible de fabriquer des SAV monovalents, préparés à partir d'un seul venin, ou polyvalents, préparés à partir de plusieurs venins. On ne rencontre plus guère actuellement de sérum monovalent. Les uns et les autres se présentent en solution en ampoules de 10 ml le plus souvent ou sous forme lyophilisée, de plus longue conservation et permettant de s'affranchir des contraintes de la chaîne de froid, souvent insuffisante dans les dispensaires périphériques des pays tropicaux. Cependant, il ne faut pas sous-estimer les inconvénients liés à la nécessité de redissoudre le lyophilisat. Les sérums lyophilisés sont devenus majoritaires en Afrique, Amérique latine et Asie avec des produits faciles à reconstituer pour la plupart et sont très efficaces.

Les indications de la sérothérapie doivent être larges, surtout chez les enfants, d'autant que les fragments d'anticorps sont généralement bien tolérés. Cependant, l'accessibilité des SAV pour les populations qui en ont besoin pose des problèmes de plus en plus difficiles à maîtriser. Ces problèmes de nature variée, freinent à la fois la production et l'utilisation des SAV, à un point tel que nombre de pays tropicaux demandent le classement des envenimations en «maladies orphelines» alors même que leur incidence dans ces mêmes pays n'est pas négligeable. Parmi les principales difficultés rencontrées, on peut souligner :

1) le coût d'un traitement. Les SAV sont des médications biologiques qui impliquent l'entretien d'une «cavalerie» sanitairement bien gérée et dont la traçabilité doit être garantie. Les techniques de purification utilisées pour éviter les contaminations par les agents infectieux de toutes origines, ainsi que les contrôles microbiologiques aux différentes étapes de la production, grèvent les prix de revient,

2) toute amélioration telle que l'obtention d'une fraction de fragments d'anticorps, indispensable pour assurer une bonne tolérance du produit, est également onéreuse,

3) la conservation (chaîne du froid), la faible durée de validité (3 ans sous forme soluble, 5 ans sous forme lyophilisée) imposent une gestion rigoureuse des stocks,

4) la formation d'un personnel apte à gérer les envenimations et l'utilisation des SAV reste bien souvent à mettre en place,

5) enfin, les SAV intéressent un marché de populations qui bien souvent n'a pas les moyens de financer les stocks de SAV, et les marchés qui seraient solvables ne sont bien souvent pas ceux qui souffrent des envenimations ophidiennes.

En conséquence, le nombre de producteurs et de fabrications s'est considérablement réduit au cours des dernières trente années. Une sorte de cercle vicieux s'est créé tendant vers une quasi disparition des fabrications de SAV, qui restent cependant la seule thérapeutique réellement efficace dans un certain nombre d'envenimations ophidiennes [17, 18].

CONCLUSION

Les envenimations ophidiennes restent une source importante d'urgences médicales préoccupantes en zones tropicales par leur fréquence et leur gravité. La sérothérapie, dont les données pharmacocinétiques précisent le mode d'emploi, est efficace et bien tolérée, souvent indispensable. Les larges indications de la sérothérapie se voient limitées par une accessibilité trop souvent problématique des sérums antivenimeux, en raison de la diminution des fabrications, du coût croissant de la production et de difficultés logistiques et sanitaires encore incomplètement résolues [14]. Une meilleure prise en compte de ces difficultés réduirait une mortalité encore trop forte dans de nombreux pays tropicaux, car en pratique les pays où les serpents venimeux sont le plus abondants et le plus dangereux sont aussi ceux où la disponibilité en SAV est la plus faible [16].

RÉFÉRENCES

1. David P, Ineich I. Les serpents venimeux du monde : systématique et répartition. Dumerilia 1999 ; 3 : 1-500.
2. Ineich I. État actuel de nos connaissances sur la classification des serpents venimeux. Bull Soc Herp Fr 1995 ; 75-76 : 7-24
3. Fry BG, Vidal N, Norman JA *et al*. Early evolution of the venom system in lizards and snakes. Nature 2006; 439: 584-588.
4. Chippaux JP. Venins de serpents et envenimations. Paris : IRD Éditions, 2002, 288 p.
5. Ducancel F, Wéry M, Hayashi MAF, Muller B, Stöcklin R, Ménez A. Les sarafotoxines de venins de serpents. In : Bon C (Ed.), Les venins, Paris : Elsevier ; 2000 ; 69-85.

6. Fry BG, Scheib H, van der Weerd L *et al*. Evolution of an arsenal: structural and functional diversification of the venom system in the advanced snakes (Caenophidia). Molec Cell Proteomics 2007 ; 7 : 215-246.
7. Ineich I, Goyffon M, Dang V. Qu'est-ce qu'un serpent venimeux dangereux pour l'homme ? Un cas d'envenimation par un colubridae aglyphe opisthodonte du Cameroun, *Thrasops flavigularis* (Hallowell, 1852). Bull. Soc. Zool. Fr 2006 ; 131 : 135-145.
8. Aird SD. Ophidian envenomation strategies and the role of purines. Toxicon 2002 ; 40 : 335-393.
9. Chippaux JP. Les serpents d'Afrique occidentale et centrale. Paris : IRD Éditions, 2006.
10. Chippaux JP, Williams V, White J. Snake venom variability: methods of study, results and interpretation. Toxicon 1991 ; 29 : 1279-1303.
11. Nkinin SW, Chippaux JP, Piétin D, Doljansky Y, Trémeau O, Ménez A. L'origine génétique de la variabilité des venins : impact sur la préparation des sérums antivenimeux. Bull Soc Pathol Exot 1997 ; 90 : 277-281.
12. Ohno M, Ogawa T, Oda-Ueda N, Chijiwa T, Hattori S. Accelerated and regional evolution of snake venom gland isozymes. In : Ménez A (Ed.), Perspectives in molecular toxinology, New York: John Wiley & Sons Ltd ; 2002 ; 385-400.
13. Gasc JP. L'appareil de la morsure chez les serpents. Aspects morphologiques et fonctionnels. In: Société Herpétologique de France (Ed.), Serpents, venins, envenimations, Lyon : Fondation Marcel Mérieux ; 1989 ; 75-87.
14. Chippaux JP, Goyffon M. Épidémiologie des envenimements dans le monde. In : Mion G, Goyffon M (Eds.), Les envenimations graves, Paris: Arnette ; 2000 ; 1-7.
15. Chippaux JP. Évaluation des risques d'accident en élevage de serpents venimeux exotiques. Bull Soc Herpétol Fr 1982 ; 21 : 6-26.
16. Chippaux JP. Snake-bites : appraisal of the global situation. Bull WHO 1998 ; 76 : 515-524.
17. Chippaux JP. The treatment of snake bites: analysis of requirements and assessment of therapeutic efficacy in tropical Africa. In : Ménez A (Ed.), Perspectives in molecular toxinology, Chichester : John Wiley & Sons, Ltd ; 2002 ; 457-472.
18. Chippaux JP, Goyffon M. Venoms, antivenoms and immunotherapy. Toxicon 1998 ; 36 : 823-846.

Chapitre 7

ENVENIMATION PAR VIPÉRIDÉS - SYNDROME VIPÉRIN

Sébastien LARRÉCHÉ, Georges MION, Mohamed CHANI, Marc PUIDUPIN, Fabrice PETITJEANS

Les morsures de vipéridés (vipérinés et crotalinés) sont à l'origine de la majorité des envenimations ophidiennes dans le monde, à l'exception de l'Australie où l'on ne trouve que des élapidés [1].

Dans une étude rétrospective brésilienne menée dans un hôpital universitaire entre 1984 et 2004, les morsures étaient rapportées à des crotalinés dans 98 % des cas (*Bothrops* spp et *Crotalus durissus*), les 2 % restant étant attribués aux élapidés du genre *Micrurus* [2]. A certaines périodes de l'année, 10 % des lits de certaines régions du Nigéria sont occupés par les victimes des vipères du genre *Echis*, en particulier *Echis ocellatus* qui est suspecté d'être à l'origine à lui seul de 20 000 décès annuels en Afrique de l'Ouest [3].

Généralement une envenimation par les vipéridés, dont les venins sont riches en enzymes qui perturbent l'hémostase, aboutit à un syndrome dit vipérin qui associe un syndrome local (douleur, œdème, nécrose éventuellement) et un syndrome hémorragique qui peut conduire au décès. D'autres fonctions peuvent être atteintes, en particulier cardio-circulatoire et rénale.

1. LES VIPÉRIDÉS

La biologie moléculaire montre que les vipéridés sont une famille plus ancienne que celles des colubridés et des élapidés. Ces serpents trapus, avec une tête triangulaire bien distincte du corps, sont recouverts d'écailles généralement carénées, celles de la tête étant de petite taille.

Ce sont des solénoglyphes, c'est-à-dire pourvus de crochets repliés au repos qui se redressent pour une morsure extrêmement rapide (quelques centièmes de seconde). Ces crochets, généralement longs, permettent une injection profonde du venin. La famille des vipéridés regroupe 33 genres et 235 espèces [4].

Vipérinés et crotalinés ont une répartition géographique pratiquement complémentaire, ce qui suggère une exclusion réciproque [5]. On les trouve dans le monde entier à l'exception de quelques domaines insulaires (Madagascar, Nouvelle Guinée, Australie). Ils ont colonisé tous les milieux, y compris les plus extrêmes : c'est dans cette famille que l'on trouve le serpent le plus nordique : *Vipera berus* (en Scandinavie), le plus méridional *Bothrops ammodytoides* (en Argentine) et celui qui vit à l'altitude la plus élevée *Agkistrodon himalayanus* (à 4900 mètres). Les vipéridés sont divisés en quatre sous-familles.

1.1. *Azemiopinae*

Ils représentent une sous-famille mono générique et mono spécifique : elle ne comprend que la vipère de Féa, *Azemiops feae* qui se rencontre au Myanmar (Birmanie), en Chine du sud et au Viêt-Nam.

Figure 1. Atheris nitschei. © Philippe Gillet, Arnold Dutheil et Sébastien Cocquet/ Inf'Faune.

Figure 2. Cerastes cerastes. © Philippe Gillet, Arnold Dutheil et Sébastien Cocquet/Inf'Faune.

Figure 3. Bitis gabonica. © Philippe Gillet, Arnold Dutheil et Sébastien Cocquet/Inf'Faune.

Figure 4. Bitis arietans. © Philippe Gillet, Arnold Dutheil et Sébastien Cocquet/Inf'Faune.

Figure 5. B. nasicornis. © Philippe Gillet, Arnold Dutheil et Sébastien Cocquet/Inf'Faune.

Figure 6. E. pyramidum. © Philippe Gillet, Arnold Dutheil et Sébastien Cocquet/Inf'Faune.

Figure 7. Daboia russelli. © Philippe Gillet, Arnold Dutheil et Sébastien Cocquet/Inf'Faune.

Figure 8. V. aspis. © Philippe Gillet, Arnold Dutheil et Sébastien Cocquet/Inf'Faune.

Figure 9. C. atrox. © Philippe Gillet, Arnold Dutheil et Sébastien Cocquet/Inf'Faune.

Figure 10. Crotalus durissus terrificus. © Philippe Gillet, Arnold Dutheil et Sébastien Cocquet/Inf'Faune.

Figure 11. Agkistrodon piscivorus. © Philippe Gillet, Arnold Dutheil et Sébastien Cocquet/Inf'Faune.

Figure 12. Trimeresurus albolabris. © Philippe Gillet, Arnold Dutheil et Sébastien Cocquet/Inf'Faune.

1.2. *Causinae*

Les *Causus* forment une sous-famille africaine mono générique. Leur pupille est ronde comme celle des colubridés. Elles sont caractérisées par une glande à venin très allongée, qui occupe le quart ou le cinquième antérieur du corps, dans une loge sous-cutanée. Nocturnes et peu agressives, elles sont responsables d'envenimations peu graves en général. Comme les *Azemiopinae*, les *Causinae* sont considérées comme une sous-famille primitive.

1.3. *Viperinae*

Les vipères vraies possèdent des caractéristiques communes : un corps robuste, une queue courte, une tête triangulaire et très marquée, une écaillure céphalique et dorsale constituée de petites écailles identiques.

1.3.1. Afrique

Atheris est l'unique genre arboricole africain et son venin est peu dangereux pour un adulte (Fig. 1).

Mais en Afrique, où les habitants disent des patients envenimés par une vipère qu'ils « transpirent du sang », les serpents qui provoquent un syndrome hémorragique appartiennent aux genres *Cerastes*, *Bitis* et surtout *Echis*.

Cerastes (*C. Cerastes, C. gasperettii* et *C. Vipera*) est un hôte des déserts nord-africain et proche-oriental. Ces vipères, cornues à l'exception de *C. vipera,* sont caractérisées par une locomotion latérale (« *side- winding* ») qui laisse une empreinte caractéristique sur le sol (Fig. 2).

Bitis comprend de grosses vipères terrestres africaines telles que la vipère du Gabon, *Bitis gabonica* (Fig. 3), la vipère heurtante, *B. arietans* (Fig. 4) et la vipère rhinocéros, *B. nasicornis* (Fig. 5). Bien que fort colorées, elles sont invisibles sur le sol forestier. On les dit de tempérament placide, comme l'atteste un dicton africain « le premier lui marche dessus, le deuxième la réveille et le troisième se fait mordre ». Le record de longueur de crochets appartient à *B. gabonica* (jusqu'à 5 cm). Ces vipères présentent un sac supra-nasal dont la fonction de détection thermique serait similaire à celle de la fossette loréale des *Crotalinae*.

Les échides sont probablement responsables du plus grand nombre d'accidents et de décès liés aux serpents en Afrique occidentale ainsi que de nombreuses envenimations en Inde et au Pakistan [6]. Ce genre comprend *Echis ocellatus, E. carinatus*, *E. pyramidum* (Fig. 6), *E. leucogaster* et *E coloratus*. Le bruit strident du frottement des écailles d'*E. carinatus* avertit d'un risque de morsure imminente.

1.3.2. Asie

En Asie, les populations paient chaque année un lourd tribut à *Daboia russelii, E. carinatus*, *Pseudocerastes persicus* et *Eristocophis macmahoni*.

Daboia russelli, la vipère de Russell (Fig. 7), serpent diurne qui peut atteindre un mètre cinquante, fait de nombreuses victimes dans les rizières de l'Asie du Sud-est et de l'Inde [7].

Les *Macrovipera* du Moyen-Orient (*M. lebetina* et *M. palestinae*) sont beaucoup plus venimeuses que leurs cousines européennes du genre *Vipera* (*V. aspis* et *V. berus*), responsables d'une symptomatologie essentiellement inflammatoire.

1.3.3. Europe

Toutes les vipères françaises appartiennent au genre *Vipera,* largement distribué dans l'Ancien Monde : *V. aspis*, la vipère aspic (Fig. 8), *V. berus*, la vipère péliade, *V. ursinii*, la vipère d'Orsini, *V. latastei*, la vipère de Lataste et *V. seoanei*, la vipère de Seoane [8]. Dans les Balkans on rencontre *M. palestinae, V. ammodytes, M. lebetina* et *V. xanthina.*

En France deux seulement sont responsables d'envenimations graves : *V. aspis* et *V. berus* [9]. Les morsures ont lieu préférentiellement entre avril et octobre, pendant la journée[10].

1.4. *Crotalinae*

Les crotales sont caractérisés par une fossette dite loréale, située entre l'œil et la narine, qui joue le rôle de récepteur thermique capable de détecter avec une grande précision une proie à sang chaud dans l'obscurité totale.

1.4.1. Amériques

En Amérique du Nord, où les crotales sont responsables de 1000 à 1500 envenimations par an, rarement fatales, on rencontre les genres *Crotalus*, *Sistrurus* et *Agkistrodon*.

Le genre *Crotalus* comprend *C. horridus*, *C. adamanteus*, *C. atrox* (Fig. 9) en Amérique du Nord, *C. durissus* en Amérique latine.

Le genre *Sistrurus* (crotales pygmées) regroupe des serpents plus petits dotés d'un venin moins nocif que *Crotalus*. Les deux principales espèces sont *S. catenatus* et *S. miliarus*.

Crotalus et *Sistrurus* ont en commun un bruiteur caudal, le *crepitaculum*, formé de résidus de mue cornés trilobés emboîtés les uns dans les autres, qui leur vaut le pseudonyme de « serpents à sonnette ». L'animal en agitant son appendice caudal émet un sifflement pénétrant, qui décourage les agresseurs et permet au serpent de ne pas être piétiné par les gros herbivores.

Les *Agkistrodon* ou mocassins sont des espèces semi-aquatiques répandues dans le sud des Etats Unis et au Mexique (Fig. 11). Leur morsure est responsable de signes généraux modérés et de signes locaux ne nécessitant pas de prise en charge spécifique [11].

Les fers de lance ou trigonocéphales *(Bothrops*), et *Lachesis muta*, encore appelé « Maître de la Brousse », sont beaucoup plus dangereux - et redoutés - en Amérique du Sud.

Les *Bothrops* ont colonisé tous les biotopes de ce continent, y compris les zones urbaines. Les espèces principales sont *B. atrox*, *B. jararaca*, *B. lanceolatus*, et *B. moojeni* brésilien. *Lachesis* ou Surucucu, forestier et terrestre, qui peut dépasser 3,5 mètres, est le plus grand des crotalinés. Ces serpents très agressifs n'hésitent pas à s'attaquer à l'homme et à des animaux plus grands qu'eux, s'ils pénètrent sur leur territoire.

Crotalus durissus terrificus, le Cascavelle, est doté d'un venin à la fois hémotoxique et neurotoxique (Fig. 10).

En Martinique, le trigonocéphale ou fer de lance antillais (*Bothrops lanceolatus*) est responsable d'une atteinte inhabituelle, purement thrombotique.

1.4.2. Asie

En Asie du Sud-Est, les crotales appartiennent aux genres *Agkistrodon*, *Trimeresurus* et *Calloselasma*, genre monospécifique.

Calloselasma rhodostoma, le crotale de Malaisie, est responsable de nombreuses envenimations sévères dans toute l'Asie du Sud-est.

Trimeresurus ou crotale des bambous est répandu en Asie du Sud Est. C'est un serpent prisé des terrariophiles qui se lancent dans l'élevage de serpents venimeux, du fait de ses couleurs chatoyantes, de son indolence et de son venin réputé à tort peu toxique. *Trimeresurus albolabris* (Fig. 12) est responsable de la moitié des envenimations en Thaïlande et à Hong Kong. Ces serpents sont bien adaptés à la vie arboricole du fait de leur livrée verte qui procure une homochromie et de leur queue préhensile [7].

Hypnale hypnale, un crotaliné indien, a été responsable de plusieurs envenimations humaines mortelles[12].

2. PROTÉINES DES VENINS AGISSANT SUR L'HÉMOSTASE

2.1. Hémostase normale

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

A la description classique en voies intrinsèque et extrinsèque, on préfère désormais un concept de la coagulation qui s'articule en trois phases : initiation, amplification et propagation. Le facteur VII y joue un rôle central [13].

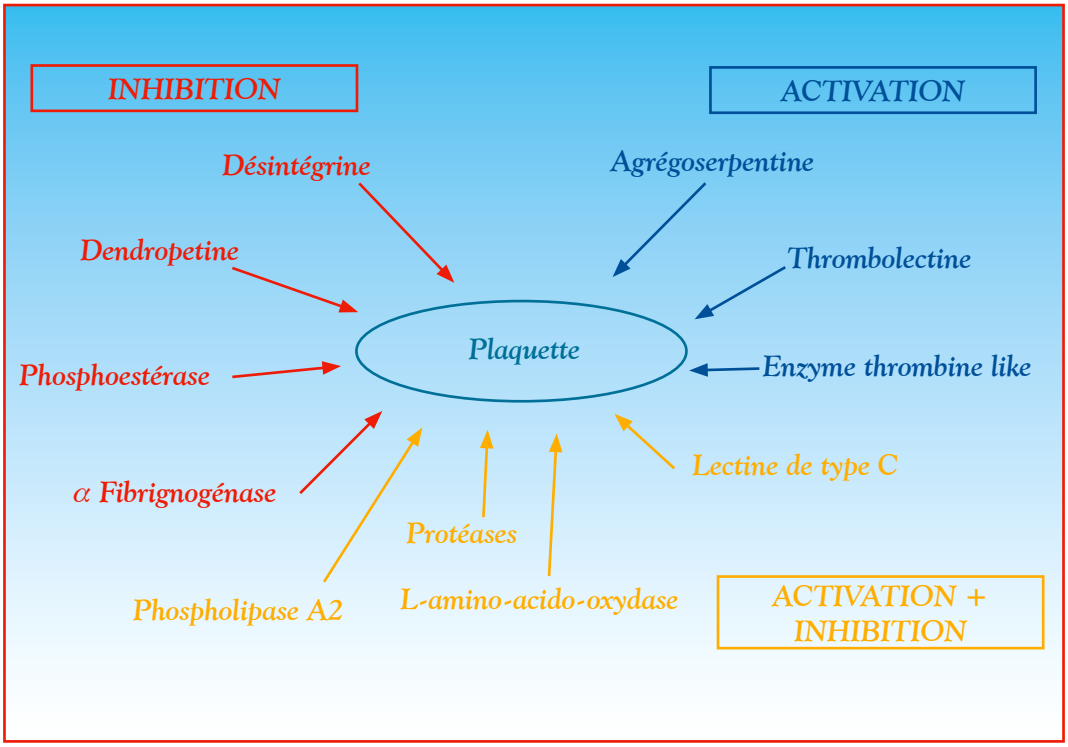


Figure 13. - Protéines perturbant l'hémostase primaire.

La constitution de la brèche vasculaire permet la formation du complexe tenase, association du facteur tissulaire au facteur VIIa. Le complexe (FT - VIIa) active le facteur X (phase d'initiation). Le complexe (Xa - Va) transforme de faibles quantités de prothrombine en thrombine (IIa, phase d'amplification). Le facteur IIa, puissant agoniste plaquettaire, active une cascade de facteurs pour constituer le complexe *prothrombinase* : (plaquettes activées - Va - VIIIa - IXa). Ce complexe, complété par du facteur X, activé par le facteur IXa, forme un supercomplexe qui active de grandes quantités de thrombine, de façon exponentielle (phase de propagation). Le pic de thrombine transforme le fibrinogène en fibrine, le thrombus étant stabilisé par le facteur XIII [14, 15].

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

De multiples protéines agissant sur l'hémostase ont été isolées et sont classées en familles par homologies structurales, bien que leurs actions soient très différentes : phospholipases, sérine protéases, métalloprotéases, désintégrines et lectines de type C [16].

Parmi ces protéines, les enzymes, dont le poids moléculaire est élevé, de 50 000 à 130 000 Dalton [17], transforment un substrat jusqu'à son épuisement. La toxicité des enzymes n'est donc pas totalement proportionnelle à la quantité inoculée, même si celle-ci reste un facteur important. En revanche, la persistance de l'enzyme dans l'organisme a une influence importante sur l'évolution de l'envenimation : les effets toxiques sont essentiellement chronodépendants [18].

Les protéines qui agissent sur l'hémostase peuvent être classées en quatre groupes fonctionnels : celles qui induisent des troubles de la perméabilité capillaire, celles qui perturbent l'hémostase primaire, celles qui interfèrent avec la coagulation et celles qui activent la fibrinolyse.

2.2. Protéines induisant des troubles de la perméabilité capillaire

Des métalloprotéases, appelées hémorragines, détruisent les membranes basales de l'endothélium capillaire [19,20] et sont responsables du développement de l'œdème, des phlyctènes, de la nécrose, mais aussi d'hémorragies locales ou systémiques [21]. Les métalloprotéases, enzymes protéolytiques qui nécessitent un ion métallique pour être fonctionnelles sont, dans les venins ophidiens, généralement zinc-dépendantes. On les rencontre dans la plupart des venins de vipéridés, de certains élapidés australiens ou de colubridés. La bothropasine du venin de *Bothrops jararaca* dégrade le collagène, la gélatine, la fibronectine, le fibrinogène et la fibrine [17]. Les hémorragines sont également responsables d'une inhibition plaquettaire, de la dégradation de facteurs de la coagulation et d'une production de *Tumor Necrosis Factor* α (TNF-α) [22,23]. Les désintégrines et les lectines de type C (cf. *infra*) altèrent également les parois vasculaires [24].

2.3. Protéines perturbant l'hémostase primaire

De nombreuses protéines isolées des venins de crotalinés ou de vipérinés [25] sont capables *in vitro* d'activer ou d'inhiber les plaquettes, deux activités qui peuvent coexister dans un même venin ; c'est le cas chez *Echis carinatus*, où l'échistatine inhibe l'agrégation plaquettaire tandis que l'écarine est un agoniste plaquettaire [21]. La résultante (Fig. 13) de l'activation qui provoque une thrombopénie et de l'inhibition qui réduit l'activité des plaquettes, est un risque hémorragique [26].

2.3.1. Les désintégrines

Elles inhibent l'agrégation plaquettaire en bloquant les intégrines des classes β1 et β3, protéines de liaison au sous-endothélium. C'est une séquence peptidique des désintégrines, dite RGD, qui bloque l'interaction entre le fibrinogène et la séquence RGDS (Arg-Gly-Asp-Ser) des récepteurs GPIIb/IIIa, exprimés en surface des plaquettes activées par l'ADP ou la thrombine [25]. La séquence RGD est également retrouvée dans la dendroaspine, une protéine inhibitrice plaquettaire dérivée d'une neurotoxine à chaîne courte isolée du venin de *Dendroaspis jamesonii*, un élapidé africain [27]. A ce jour, 78 désintégrines ont été isolées, la plus petite étant l'échistatine. En août 2005, lors du 51ème congrès du *Scientific and Standardization Committee*, à Sidney, une méthode standard de nomenclature a été proposée pour nommer les nouvelles désintégrines [28]. Les protéases de type « ADAM » associent des motifs de désintégrines avec un domaine de métalloprotéase semblable à ceux des hémorragines [29].

2.3.2. Les lectines de type C et protéines assimilées

Elles constituent une superfamille de protéines, en majorité multimériques, qui comportent un ou plusieurs domaines CRD (*carbohydrate recognition domain*) [16]. Ces lectines (par exemple EMS16 d'*E. multisquamatus)* inhibent la formation du clou plaquettaire en bloquant également les intégrines responsables des interactions plaquettes-fibrinogène. L'échicétine d'*E. carinatus* est une lectine qui bloque la liaison vWF-GP1b. La lébécétine de *Macrovipera lebetina*, protéine basique hétérodimérique proche des lectines de type C, inhibe également l'agrégation plaquettaire [21]. L'aspercétine, lectine de type C anti-agrégante du venin de *Bothrops asper*, potentialise l'activité hémorragique pulmonaire de certaines hémorragines [24]. La botrocétine isolée des venins de différents *Bothrops* induit l'aggrégation plaquettaire en se liant au facteur Von Willebrand et au complexe GPIb-IX [25]. La bothrojaracine du venin de *Bothrops jararaca* inhibe l'agrégation plaquettaire mais également la thrombine naturelle aussi bien libre que liée au thrombus et empêche l'association entre thrombine et fibrinogène. Elle inhibe également la liaison avec la thrombomoduline, protéine membranaire qui active la protéine C [7].

2.3.3. La dendropeptine

C'est un inhibiteur plaquettaire du venin de *Dendroaspis angusticeps*. C'est aussi un des facteurs cardiaques natriurétiques [7].

2.3.4. Les agrégoserpentines

Elles activent les plaquettes en présence de calcium. La convulxine du venin de *Crotalus durissus terrificus* qui se lie avec une haute affinité avec le récepteur GP VI de la membrane plaquettaire en est un exemple [25].

2.3.5. Les thrombolectines

Ce sont des protéines calcium-dépendantes qui stimulent la libération des granulations cytoplasmiques dont le contenu permet l'agrégation plaquettaire [7]. Elles n'agissent qu'à des concentrations élevées (une dizaine voire une centaine de μg/mL) comparées aux concentrations efficaces des sérine-protéases (quelques μg/mL) et des agrégoserpentines (quelques dizaines de ng/mL) [25]. Plusieurs thrombolectines ont été extraites des venins de *Bothrops atrox, Crotalus atrox, Deinagkistrodon acutus, Lachesis muta* et *Dendroaspis jamesoni*.

2.3.6. Certaines phospholipases A2

Sont capables d'activer les plaquettes, tandis que d'autres inhibent l'agrégation plaquettaire. L'action est parfois complexe : activation à faible concentration ou pour des temps d'incubation courts, inhibition dans le cas contraire [25]. Les phospholipases A2 inhibitrices provoquent l'altération du cytosquelette plaquettaire et l'augmentation de la concentration intracellulaire en AMPc [7, 26]. Certaines phospholipases A2 activatrices (chez *Daboia russelii*) libèrent de l'acide arachidonique, d'autres (*Agkistrodon contortrix*) activent les plaquettes par un mécanisme distinct. Les activités phopholipasiques ne sont dans l'ensemble neutralisées que par un sérum spécifique du venin incriminé, ce qui confirme l'hétérogénéité des phospholipases provenant d'espèces différentes [17].

2.3.7. Les protéases

Elles se répartissent entre sérine-protéases et métalloprotéases. La plupart des sérine-protéases sont capables de provoquer simultanément l'agrégation et la dégranulation plaquettaire [7]. Certaines métalloprotéases comme la catrocollastine et la crovidisine se lient au collagène ou à son récepteur par l'intermédiaire de leur domaine riche en cystéine ou désintégrine-like et provoquent une inhibition de l'agrégation plaquettaire. La kaouthiagine clive le vWF, la mocarhagine clive GPIb, la crotaline clive ces deux protéines à la fois. D'autres métalloprotéases activent les plaquettes en se liant à leurs récepteurs, comme l'alborhagine, qui se lie à GPVI [24].

2.3.8. Des enzymes thrombine-like (Cf. infra)

Elles entraînent une activation plaquettaire soit en clivant les récepteurs d'activation plaquettaire, soit en se liant à GPIb [24] : la cérastobine de *Cerastes vipera* [25], la thrombocytine de *Bothrops atrox* [7] ou la cérastocystine de *C. cerastes*. En revanche, la cérastotine de *C. cerastes* se lie, en présence de fibrinogène, à un site distinct de celui reconnu par la thrombine. Comme la thrombine naturelle, la crotalocytine de *Crotalus horridus* agrège les plaquettes en l'absence de fibrinogène exogène [7, 16].

2.3.9. Les L-amino-acido-oxydases

Elles provoquent la désamination puis l'oxydation des acides aminés en acides α-cétoniques avec production d'ammonium et de péroxyde d'hydrogène (H_2O_2) qui inhibe la liaison entre le récepteur GPIIb/IIIa et le fibrinogène mais peut avec certains venins induire l'agrégation plaquettaire [7, 25]. La L-amino-acido-oxydase du venin d'*Agkistrodon halys blomhoffii* inhibe le facteur IX ac-

tivé [24]. La couleur jaune de nombreux venins de serpent est due au groupe prosthétique de ces enzymes, un flavonucléotide [30].

2.3.10. Les phosphoestérases

Inhibent l'agrégation plaquettaire dans certains venins [16].

2.4. Protéines interférant avec la coagulation

Les venins ophidiens agissent sur l'ensemble des étapes de la coagulation (Fig. 14). Chaque protéase procoagulante possède des propriétés analogues à l'un des facteurs de la coagulation dont elle prend la place (principe dit de substitution).

Exception faite du venin de *Bothrops lanceolatus et B. caribbaens*, ces protéases procoagulantes n'entraînent jamais de syndrome thrombotique *in vivo* [26].

Lorsque le processus est activé, il persiste jusqu'à épuisement d'un ou plusieurs facteurs de la coagulation (consommation) et conduit à un syndrome hémorragique dû, le plus souvent, à une afibrinogénémie [21].

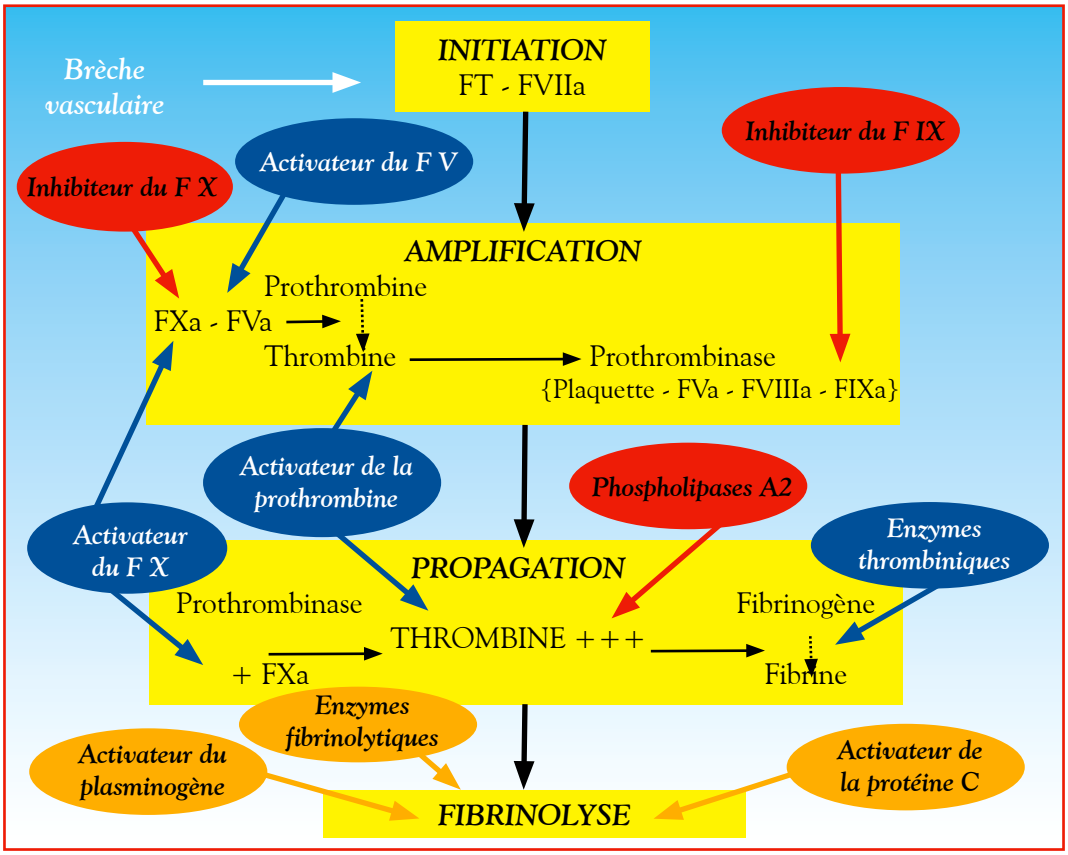


Figure 14. Protéines agissant sur la coagulation et la fibrinolyse (*en bleu les composants pro-coagulants, en rouge les composants anticoagulants).*

2.4.1. Formation d'une thrombine anormale (meizothrombine), activateurs de la prothrombine

La prothrombine est normalement hydrolysée au niveau de deux liaisons peptidiques, (Arg271 - Thr272) puis (Arg320 - Ile321), en thrombine naturelle ou thrombine α [7].

Les activateurs de la prothrombine sont répartis selon la **classification de Rosing et Tans**, en fonction de leur mécanisme d'action [31].

• **Le groupe A** est constitué par la majorité des activateurs de la prothrombine isolés dans les venins de serpent. Le type en est l'écarine du venin d'*E. carinatus* [24]**.** On parle d'activateurs écarine-like ou directs [21], car ces métalloprotéases monocaténaires 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, notamment une insensibilité à l'héparine ou l'hirudine. De plus, ces activateurs ne requièrent pas de cofacteurs (facteur Va, phospholipide, ou calcium) [7, 24].

• **Le groupe B** est représenté par la carinactivase 1, une enzyme du venin *d'E. carinatus*. Sa structure composée associe une métalloprotéase calcium-dépendante semblable à celle du groupe A, à un peptide dimérique « *lectine type C like* » qui facilite la présentation de l'enzyme à son substrat et l'hydrolyse.

• **Le groupe C** comprend des sérine-protéases de certains venins d'élapidés australiens, comme l'oscutarine d'*Oxyuranus scutellatus* ou la pseutarine C de *Pseudonaja textilis,* qui ne nécessitent pas la présence de facteur V activé, mais celles de phospholipides et de calcium. Les activateurs de ce groupe présentent des similarités avec le complexe facteur Xa– facteur Va [24].

• **Les protéases du groupe D ou activateurs Xa-*like*** sont des sérine-protéases dépendant en revanche des phospholipides, du Va ou du calcium, dont le type est l'activateur isolé du venin de *Notechis scutatus*. Elles hydrolysent la prothrombine selon le processus physiologique, en thrombine naturelle. Ces activateurs sont très proches structurellement et fonctionnellement du facteur X activé [7, 24].

Chez certains colubridés africains (*Dispholidus typus, Thelotornis kirtlandii*) ou élapidés australiens (*Notechis scutatus, Pseudonaja textilis*, *Oxyuranus scutellatus*), l'activateur de la prothrombine semble être le responsable principal des syndromes hémorragiques [7]. Il n'est en revanche guère aisé de distinguer l'action de l'activateur de la prothrombine de celle des autres facteurs qui agissent sur la coagulation dans les venins de vipéridés, notamment *E. carinatus*. Il existe enfin des activateurs de la prothrombine qui la transforme en préthrombines 1 et 2, dépourvues d'activité enzymatique et de toxicité, comme l'acutine du venin de *Deinagkistrodon acutus* [7].

2.4.2. Les enzymes thrombiniques dites thrombine-like

Ce sont des sérine-protéases dont les séquences polypeptidiques sont partiellement semblables à celle de la thrombine [25]. Elles hydrolysent directement le fibrinogène en fibrine [21].

Plus d'une centaine ont été décrites, dans les venins de 35 espèces [32], parmi lesquelles la batroxobine de *Bothrops atrox*, ou l'Ancrod® isolée du venin de *Calloselasma rhodostoma* [21,25]. Aucune de ces enzymes monocaténaires n'est identique à la thrombine naturelle constituée de deux chaînes peptidiques, ni à la meizothrombine.

Par ailleurs, le siège de l'hydrolyse (libération des fibrinopeptides A ou B), l'action sur d'autres facteurs de la coagulation et la sensibilité aux inhibiteurs diffèrent selon l'espèce [7]. Le thrombus ainsi formé reste friable, car il n'est pas stabilisé par le facteur XIII, ce qui explique sa dissolution rapide. La gabonase de *B. gabonica* qui fait exception en polymérisant normalement la fibrine, n'active aucun des facteurs de la coagulation sur lesquels agit la thrombine (facteurs II, V, VIII) et n'agit ni sur la protéine C, ni sur les plaquettes.

Surtout, contrairement à la thrombine naturelle, la plupart des enzymes thrombiniques ne sont inhibées ni par l'héparine, ni par l'hirudine, qui n'ont aucun intérêt dans le traitement des envenimations vipérines [21].

2.4.3. Les inhibiteurs des facteurs X et IX

Ce sont des hétérodimères *« lectine de type C - like »* qui se lient au facteur inactif correspondant sur son domaine GIa et empêchent, par compétition, son association avec le complexe d'activation [7]. Ces anticoagulants sont les protéines IX/X-bp (factor IX/factor X-binding protein) du *Habu snake* et X-bp de *Deinagkistrodon acutus [*21].

2.4.4. Les activateurs du facteur X

Ils sont isolés chez *Echis, Vipera, Daboia, Cerastes, Bothrops* et *Calloselasma*. Le venin de *C. cerastes* contient l'Afaacytine, une α, β-fibrinogénase qui active le facteur X et induit une libération de sérotonine [21]. L'activateur du facteur X le plus étudié est le RVV-X, une métalloprotéase isolée du venin de *Daboia russelii* [24].

2.4.5. L'activateur du facteur V

C'est une sérine protéase de plusieurs venins, dont ceux de *Daboia russelli, V. aspis, V. lebetina* et *B. atrox* [24]. RVV-V, l'activateur du facteur V de *D. russelii*, agit sur un site qui est également la cible de la thrombine. La thrombocytine du venin de *B. atrox* possède des propriétés plus étendues : outre le facteur V, elle hydrolyse les facteurs VIII et XIII, la prothrombine, le fibrinogène et active les plaquettes [7].

2.4.6. Les phospholipases A2 anticoagulantes

Décrites chez la plupart des familles de serpents venimeux, elles hydrolysent les phospholipides qui jouent un rôle de support indispensable à différents niveaux de la coagulation, en particulier la transformation de prothrombine en thrombine [7,24]. Certaines phospholipases peuvent également entrer en compétition avec les facteurs de la coagulation [24].

2.4.7. L'activateur de la protéine C

Il accroît la production de cette protéine qui hydrolyse les facteurs V et VIII activés et favorise la fibrinolyse en dégradant les inhibiteurs de l'activateur du plasminogène [7]. L'activation par le Venzyme (Protac®), extrait du venin d'A*gkistrodon contortrix,* est quinze fois plus rapide que l'activation par la thrombine. On rencontre ces activateurs dans les venins de plusieurs vipéridés *(Agkistrodon, Bothrops, Cerastes*).

2.5. Protéines favorisant la fibrinolyse

Associées aux hémorragines, les protéines ophidiennes qui activent la fibrinolyse peuvent favoriser des saignements dramatiques [16]. Elles stimulent les activateurs du plasminogène, notamment l'urokinase, sérine protéase qui favorise la libération de plasmine naturelle, dont l'activation permet l'hydrolyse de la fibrine et du fibrinogène. TVS-PA est un activateur de plasminogène extrait du venin de *Trimeresurus stejnegeri* [21].

Des enzymes fibrinolytiques isolées dans les venins de vipéridés et d'élapidés sont capables, comme la plasmine, d'hydrolyser directement le fibrinogène et la fibrine. Elles sont distinguées entre α- et β-fibrinogénases sur la base de leur spécificité pour les chaînes Aα ou Bβ du fibrinogène [24]. Certaines d'entre elles ont une action antiagrégante**,** notamment les fibrinogénases des venins de *Vipera aspis* et *M. palestinae*, de *Trimeresurus mucrosquamatus*, *Deinagkistrodon acutus* et *Calloselasma rhodostoma* [25].

3. FACTEURS RESPONSABLES DU SYNDROME LOCAL

Le fait que les serpents avalent des proies entières impose une digestion rapide, avant que la putréfaction ne produise une intoxication. Le venin, produit des glandes venimeuses dérivées de glandes salivaires, joue un rôle direct dans cette digestion : les souris envenimées sont digérées plus rapidement que celles auxquelles le venin n'a pas été injecté. Le venin de certains vipéridés représente un mélange enzymatique plus puissant que le suc pancréatique des mammifères [30] de sorte que l'envenimation se rapproche d'un modèle de pancréatite aiguë exogène.

Cette action digestive se traduit cliniquement par un syndrome local, tellement important lors des morsures de *Bitis* qu'on peut parler d'exodigestion.

Différents phénomènes s'intriquent dans la genèse de l'atteinte locorégionale typique du syndrome vipérin [7].

Les phospholipases A2, les protéases et les hyaluronidases entraînent une destruction tissulaire [7,33,34].

Les hyaluronidases présentes dans tous les venins, comme dans tous les liquides physiologiques, dépolymérisent les liaisons glycosidiques des mucopolysaccharides (acide hyaluronique, chondroïtine-sulfate). Elles ne sont pas toxiques *per se* mais sont des facteurs de diffusion tissulaire et de potentialisation des autres composants actifs [35].

Les phospholipases provoquent l'activation de cascades inflammatoires qui font intervenir acide arachidonique, leucotriènes, prostaglandines, thromboxane, histamine, bradykinine, complément, TNF α, interleukines [7, 20]…

Tous les facteurs qui s'opposent à la microcirculation au niveau de la morsure (thrombose vasculaire, œdème, extravasation) constituent un facteur d'anoxie tissulaire et diminue les possibilités d'élimination du venin [33]. En particulier, les gestes inappropriés (lors des premiers secours : garrot, scarifications ou emplâtres, puis tout acte chirurgical) contribuent à interrompre la circulation, augmentent la surface de contact entre le venin et les cellules et sont source de surinfections car les bactéries présentes dans la gueule des serpents et sur la peau de la victime risquent de contaminer la plaie. [7].

4. AUTRES MOLÉCULES INTERVENANT DANS LE SYNDROME VIPÉRIN

Des inhibiteurs d'enzymes ont été isolés de ces venins. Il s'agit d'enzymes protéolytiques spécifiques ou non, qui inactivent d'autres systèmes enzymatiques [17]. Certaines sont dépourvues d'effet toxique ou clinique, mais présentent un intérêt pharmacologique potentiel [7].

On trouve dans le venin de *Crotalus, Bothrops* et *Bitis arietans* un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine qui entraîne une chute de la pression artérielle quelques minutes après l'inoculation du venin. Le système rénine-angiotensine a été exploré grâce à l'inhibiteur du venin de *Bothrops jararaca*. L'inhibiteur présent dans le venin de *Bothrops moojeni* a fait l'objet de nombreux travaux et a été le chef de file des antihypertenseurs utilisés largement en thérapeutique [7].

Un inhibiteur spécifique des phospholipases A2 a été isolé dans plusieurs venins de *Bothrops* [17].

Des neurotoxines présynaptiques de type phospholipase A2 sont présentes dans plusieurs venins de viperidés : l'agkistrodotoxine (*Agkistrodon blomhoffii*) la caudoxine (*Bitis caudalis*), l'ammodytoxine (*Vipera ammodytes*), la trimucrotoxine (*Trimeresurus mucrosquamatus*) et la daboiatoxine (*Daboia russelii siamensis*) [36]. *Crotalus durissus* possède une myotoxine, la crotamine [7].

Les kininogénases libèrent la kinine, la kallicréine et la bradykinine, à partir du précurseur plasmatique, le kininogène. Ces peptides provoquent une hypotension, et la bradykinine est une substance pro-nociceptive responsable de l'importante douleur locale [30].

Figure 15. Radiographie d'un hémothorax compressif, morsure d'Echis à Djibouti. © Marc Puidupin.

Les protéases aspartiques rénine-like, isolées récemment du venin d'*Echis ocellatus*, semblent être à l'origine d'une hyperpression artériolaire exacerbant l'action des hémorragines. En revanche, aucune hypertension artérielle n'a été décrite lors d'envenimation par *Echis* [37].

Des facteurs de croissance ont été isolés dans le venin d'*Echis ocellatus* : NGF (nerve growth factor) et VEGF (vascular endothelial growth factor) [37].

5. ENVENIMATIONS PAR VIPÉRIDÉS - SYNDROME VIPÉRIN

Dans les régions tropicales, les vipéridés sont responsables de plus de 80% des envenimations ophidiennes. En Europe, il s'agit exclusivement d'envenimations vipérines [à l'exception de celles liées aux NAC(Nouveaux Animaux de compagnie)] [1].

Le syndrome vipérin associe un syndrome hémorragique et un syndrome local, mais souvent l'un des deux syndromes prédomine. Contrairement à ce que son nom indique, le syndrome vipérin n'est pas l'apanage des vipéridés puisqu'il est également décrit lors d'envenimations par des élapidés australiens ou des colubridés opisthoglyphes.

5.1 Troubles de l'hémostase

5.1.1. Syndrome thrombotique : une exception

Les troubles de l'hémostase participent à la constitution du syndrome local [38]. La thrombose vasculaire, l'œdème et l'extravasation induits par les hémorragines favorisent l'anoxie tissulaire qui fait le lit de la gangrène ultérieure.

L'embolisation de microthrombi pourrait provoquer des infarcissements viscéraux à distance, parfois différés, auxquels ont été attribués de rares tableaux de nécrose hypophysaire décrits à la suite d'envenimations par *D. russelii*, des accidents vasculaires cérébraux ou des arrêts cardiaques [26,39]. Mais les hémorragies et l'hypotension peuvent être impliqués dans ces complications graves. Un cas d'infarctus mésentérique par microangiopathie thrombotique a été rapporté à la suite d'une morsure de *Lachesis muta* [40]. Une endocardite thrombotique non bactérienne a été rapportée en Inde à la suite d'une morsure de vipéridé [41].

Toutefois, **les thromboses constituent de loin une exception dans le syndrome vipérin.** Elles sont l'apanage de *B. lanceolatus et B. caribbaeus* [43]**.** Dans ces envenimations, bien que les thrombus soient instables [42], un syndrome thrombotique survient en quelques heures : infarctus du myocarde, embolie pulmonaire, accident vasculaire cérébral ischémique, thrombose de l'artère fémorale ou encore nécrose extensive des parties molles.

5.1.2. Syndrome hémorragique

Cette atteinte, de loin la plus fréquente, est responsable de plus de la moitié de la morbidité et de la mortalité dues aux morsures de serpents dans le monde [26]. Le syndrome hémorragique consiste souvent en un saignement intarissable au niveau de la morsure, des points de ponction, un purpura et des hémorragies muqueuses : gingivorragie, épistaxis, hématurie. Une hémorragie vitréenne a également été rapportée [44].

Hémorragie digestive ou hémoptysie peuvent se compliquer d'un tableau de choc hémorragique incontrôlable et, chez le vieillard, une hémorragie cérébro-méningée peut assombrir le pronostic [21]. Mosquera et al. ont constaté une complication neurovasculaire chez 2,6 % des patients mordus par *Bothrops spp.* [45].

L'apparition des signes cliniques est en général retardée par rapport aux troubles biologiques qui surviennent dans les minutes ou les heures après la morsure. L'expression de l'envenimation peut demeurer purement biologique dans un tiers des cas [46].

Effondrement du TP, TCA non mesurable, hypo voire afibrinogénémie peuvent persister jusqu'à dix jours (Fig. 16), du fait de la persistance des protéines responsables de ces troubles [30,47]. Une thrombopénie serait plus fréquente lors des envenimations par *Bitis* qu'avec *Echis* [21].

Plutôt que la dénomination classique de CIVD, il faut considérer qu'il s'agit d'une **coagulopathie de consommation induite par les venins (CCIV)** le plus souvent liée à une fibrinogénolyse primitive : les taux d'antithrombine III, de facteur XIII et de D-dimères sont souvent normaux [20].

La seule exception étant l'envenimation par *Bothrops lanceolatus et B. caribbaeus* [42].

Sur le terrain et en l'absence de laboratoire, l'intérêt d'un temps de coagulation sur tube sec est de permettre un diagnostic rapide (15 minutes), spécifique et sensible [3].

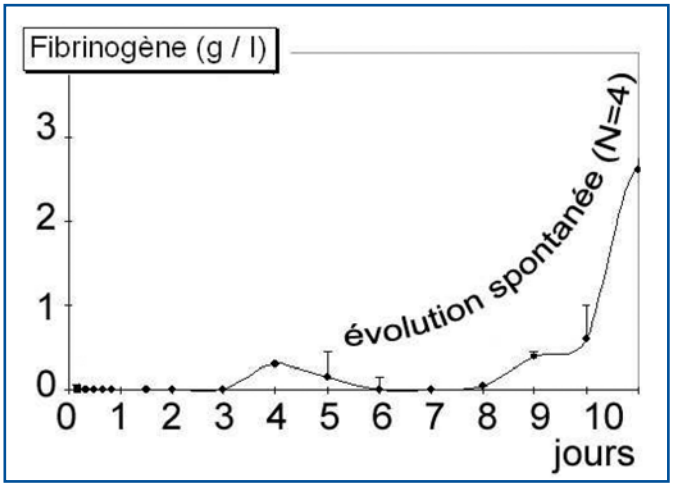


Figure 16. Evolution spontanée du fibrinogène de 4 patients mordus par Echis pyramidum en Afrique de l'Est. Les troubles de l'hémostase persistent 10 jours dans ce groupe qui n'a pas reçu d'antivenin.

5.2. Syndrome local

Le syndrome vipérin serait annuellement à l'origine d'au moins 100000 amputations dans le monde [7]. En Afrique, 3 à 5 % des morsures conduisent à une complication locale définitive [33].

Le syndrome local associe douleur, œdème, parfois nécrose qui peut être extensive, particulièrement dans le cas des morsures de *Bitis*. Longtemps considérés comme secondaires, troubles locorégionaux et nécrose peuvent laisser d'importantes séquelles [34].

5.2.1. La douleur

Elle est immédiate ; elle est due à la pénétration du venin et à la configuration des crochets. Toujours vive, parfois syncopale, elle irradie rapidement vers la racine du membre. D'abord d'origine mécanique (injection de venin visqueux sous pression et en profondeur), sa persistance est

ensuite liée aux mécanismes inflammatoires, notamment à la présence de bradykinine [34]. La douleur serait particulièrement importante en cas de morsure de *Cerastes* [33] ou de crotalinés [49].

Figure 17. Morsure d'E. Pyramidum, Djibouti, © Sylvain Terry.

5.2.2. L'œdème

C'est le premier signe objectif d'envenimation qui doit à ce titre, recevoir la plus grande attention [34]. Il résulte de la réaction inflammatoire et de la lésion endothéliale. Il se développe dans les minutes qui suivent la morsure et prend parfois des proportions inquiétantes [50]. Volumineux, dur et tendu, il s'étend le long du membre mordu et augmente au cours des premières heures pour se stabiliser en 2 à 5 heures, mais parfois plusieurs jours [34].

Il peut parfois s'étendre à l'ensemble de l'hémicorps homolatéral, voire controlatéral [18]. Dans certains cas, le syndrome œdémateux peut réaliser un tableau d'anasarque, avec prise de poids supérieure à 10 kg, épanchement pleural ou ascite et contribuer à l'hypovolémie initiale [50].

Figure 18. Photos de patients envenimés par des vipéridés, d'après [48]. © M. Chani.

Un œdème extensif peut menacer la filière digestive haute et la liberté des voies aériennes [51]. Une morsure à la face, la langue ou au cou peuvent ainsi provoquer rapidement une asphyxie [11].

Paradoxalement, même en cas d'augmentation spectaculaire de volume, la compression musculaire reste limitée aux faisceaux musculaires dans lesquels le venin a été injecté. La mesure de la pression intra-compartimentale est indispensable pour évaluer le risque de syndrome des loges et poser l'indication, rare, d'aponévrotomie [34].

Figure 19. Séquelle de morsure de vipéridé africain, © Michel Rüttimann.

L'importance de l'œdème est proportionnelle pour une espèce donnée à la quantité de venin injectée et donc à la sévérité de l'envenimation. En revanche, c'est un médiocre indicateur d'amélioration clinique et de guérison [34]. Un œdème modéré n'exclut pas une évolution fatale [52]. Il se résorbe en 10 à 20 jours dans les morsures d'*Echis* mais peut persister des semaines, voire des mois, dans le cas de *Bitis* [50].

5.2.3. La nécrose

Humide et suintante, elle est annoncée dès les premières heures par un hématome qui encercle la trace des crochets, puis par une tache noire ou cyanique. Cette nécrose s'étend rapidement en surface et en profondeur [50]. Les envenimations par morsure de *Cerastes* provoquent une nécrose précoce, en trois à quatre heures [33]. La sévérité est dépendante de la composition du venin et de la quantité inoculée [34]. L'évolution, particulièrement extensive dans le cas de *Bitis,* se poursuit tant que le venin reste présent dans l'organisme, mais il semblerait que l'essentiel des dégâts surviennent au début. Par la suite et en l'absence de surinfection, la zone nécrosée se momifie. La détersion laisse à nu les tissus musculaires, vasculaires et osseux. Les survivants ont des séquelles graves et peuvent nécessiter des amputations [49].

5.2.4. La gangrène

Complication secondaire à l'anoxie tissulaire, la classique gangrène gazeuse est généralement consécutive au maintien d'un garrot serré plus de deux heures. La relative fréquence des gangrènes rapidement invasives (en cinq jours au plus) lors des morsures de *Bitis* pose le problème d'une amputation large en urgence [33].

5.2.5. Les troubles cutanés

Il sont essentiellement liés à l'importance de l'œdème et à l'existence d'un syndrome hémorragique (pétéchies, purpura, phlyctènes). La peau perd son élasticité, se tend, se craquelle, entraînant des fissures généralement superficielles mais sources de surinfections et d'hémorragies [33]. L'examen peut retrouver la trace de la morsure sous la forme d'une, deux ou plusieurs plaies punctiformes ou de simples éraflures ; mais d'authentiques morsures ne laissent aucune trace [11].

5.2.6. Infections

Le venin lui-même est aseptique [47] mais les bactéries saprophytes de la cavité buccale du serpent (*Clostridium*, *Enterobacter, Proteus, Salmonella*, *Pseudomonas*, cocci gram positifs…), inoculées dans les tissus ischémiques, sont sources de surinfection bactérienne qui peut évoluer vers une gangrène gazeuse [20, 50]. Des cas mortels de tétanos contracté à l'occasion d'une morsure de serpent ont été décrits au Nigéria [53]. Une morsure de la main peut se compliquer d'un phlegmon des gaines [11] ou d'une lymphangite avec adénopathie régionale [20, 42]. En revanche, les serpents ne sont pas vecteurs de la rage.

5.3. Atteinte circulatoire

Moins spécifique, mais toujours grave, elle peut être provoquée par de multiples mécanismes : stimulation vagale, vasoplégie de nature anaphylactoïde ou anaphylactique, libération d'amines vaso-actives ou de peptides dépresseurs, hypovolémie par hémorragie, fuite capillaire massive, diarrhée ou vomissements. Elle peut être liée à l'inhibiteur de l'enzyme de conversion de *Crotalus* et de *Bothrops*. Elle a été également décrite lors d'envenimations par *Echis* ou *Cerastes*.

5.4. Insuffisance rénale

Cette défaillance contribue de manière significative à la morbi-mortalité des envenimations ophidiennes dans certains pays [26].

Dans une étude saoudienne de l'épidémiologie des insuffisances rénales aiguës chez les patients hospitalisés, les morsures de serpent représentaient 5 % des dossiers [54].

On peut observer une douleur lombaire, une protéinurie, un syndrome néphrotique, une anurie et parfois un syndrome hémolytique et urémique.

L'atteinte rénale peut débuter plusieurs semaines après la morsure. L'évolution semble le plus souvent favorable [18], mais certains survivants nécessitent une hémodialyse voire une transplantation rénale [26]. L'ischémie rénale en particulier peut être à l'origine d'une nécrose corticale [56].

Les mécanismes de l'atteinte rénale sont multiples : hémolyse, rhabdomyolyse, troubles de l'hémostase, état de choc ainsi que toxicité directe du venin de *Bitis arietans* et de *Cerastes cerastes* sur la membrane basale du glomérule, responsable d'une glomérulonéphrite proliférative extracapillaire tardive [50,55]. Ce mécanisme n'est pas de nature immun, comme en atteste l'absence de dépôt d'immunoglobulines ou de complément sur le glomérule.

Une insuffisance rénale aiguë peut être également rencontrée à la suite de morsures de *Bothrops moojeni*, de *Crotalus durissus*, de *Hypnale hypnale*, de *Bitis gabonica* et *Daboia russelii* [18, 26, 39, 55, 57, 58].

5.5. Autres atteintes

5.5.1. Neurotoxicité

L'envenimation par *Vipera aspis zinnikeri* dans le Sud-Ouest de la France, peut entraîner un authentique syndrome cobraïque (ophtalmoplégie, ptôsis, troubles de l'accommodation). Dans le Sud-Est, c'est également le cas avec des populations de *V. aspis* [9].

Le venin de *Crotalus durissus terrificus* possède des effets neurotoxiques, à la fois dus à des neurotoxines et à une enzyme thrombine *like*, la gyroxine [59]. Des myokymies, contractions légères spontanées continues semblables à des fasciculations mais plus rythmiques, sont observées lors d'envenimation par le Crotale des bois, *Crotalus horridus*. Ces troubles musculaires sont liés à des anticorps dirigés contre les canaux potassium voltage dépendants qui provoquent une hyperexcitabilité axonale [60].

Une neurotoxicité (ptôsis, ophtalmoplégie) a été décrite à la suite de morsure par des *Echis pyramidum* tunisiennes, mais aucune neurotoxine n'a été isolée [55]. *Bitis atropos*, *Daboia russelli*, *Vipera ammodytes* et *M. palestinae* sont également responsables de symptomatologies neurologiques [61].

5.5.2. Myotoxicité

Une rhabdomyolyse semblable à celle observée lors d'une envenimation par hydrophidé peut être observée lors des morsures par *Crotalus durissus, Bothrops spp.* ou *Daboïa russelii* [30, 50, 62, 63]. Certains venins, comme celui de *Bothrops brazili*, ont un fort potentiel protéolytique qui se traduit par une nécrose musculaire profonde sans signe lytique cutané [34].

5.5.3. Troubles divers

Des signes généraux aspécifiques complètent fréquemment le tableau : asthénie, lipothymie, sueurs profuses [11]. On décrit des symptômes respiratoires non spécifiques (bronchospasme, œdème glottique, dyspnée asthmatiforme, œdème aigu du poumon).

Un tableau pseudo-chirurgical avec douleur abdominale, diarrhée et vomissements peut aggraver les troubles hémodynamiques. La stimulation de la chémotriggerzone par certaines toxines est à l'origine de vomissements et de diarrhée, qui aggravent les troubles hydro électrolytiques [50].

Un cas d'arrêt cardio-respiratoire après tachycardie ventriculaire a été rapporté à la suite d'une morsure de *Daboia russelii* [64]. Des précordialgies associées à des troubles de la repolarisation ont été rapportés chez des patients aux antécédents de syndrome coronarien aigu, lors d'envenimation par *Vipera* sp [10].

Une hyperleucocytose (12 à 20000/mm^3), une éosinophilie et une adéno-splénomégalie sont fréquents mais un syndrome fébrile au-delà du 3ème jour doit faire suspecter une surinfection et surtout ne pas occulter un accès palustre.

Enfin, des réactions allergiques à certaines protéines de venin ont été décrites.

La morsure de quelques serpents, notamment des vipères européennes (*V. berus*), peut provoquer l'apparition d'un œdème angioneurotique chez des personnes n'ayant jamais été mordues auparavant : dans ce cas, c'est un effet direct du venin qui est incriminé [30].

RÉFÉRENCES

1. Chippaux JP. Envenimations et intoxications par les animaux venimeux ou vénéneux II. Envenimations par Viperidae. Med Trop 2006;66:423-8.
2. Bucaretchi F, Hyslop S, Vieira RJ, Toledo AS, Madureira PR, Decapitani EM. Bites by coral snakes (*Micrurus* spp.) in Campinas, State of São Paulo, Southeastern Brazil. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 2006 48:141-5.
3. Mion G, Ruttimann M, Olive F, Saissy JM. Traitement des envenimations vipérines graves. In: Mion G, Goyffon M, eds. Les envenimations graves. Paris: Arnette; 2000:23-34.
4. Bauchot R. Serpents. Paris: Artemis; 1994.
5. Ineich I. Etat actuel de nos connaissances sur la classification des serpents venimeux. Bull Soc Herp Fr 1995;75-76:7-24.
6. Chippaux JP. Snake-bites: appraisal of the global situation. Bulletin of the World Health Organization 1998;76:515-24.
7. Chippaux J-P. Venins de serpent et envenimations. Paris: IRD éditions; 2002.
8. Fretey J. Guide des reptiles de France. Paris: Hatier; 1987.
9. Deharo L. Les envenimations par les serpents de France et leur traitement. Presse Med 2003;32:1131-7.
10. Sorkine M. Actualités sur les envenimations par les vipères européennes. In: Mion G, Goyffon M, eds. Les envenimations graves. Paris: Arnette; 2000:73-80.
11. Quinot JF, Petit D, Cantais E, Palmier B. Morsures de crotalidés. In: Mion G, Goyffon M, eds. Les envenimations graves. Paris: Arnette; 2000:43-52.
12. Simpson ID, Norris RL. Snakes of medical importance in India: is the concept of the «Big 4» still relevant and useful? Wilderness Environ Med 2007;18:2-9.
13. Raynaud L, Grasser L, Vichard A, Daban JL, Brinquin L, Borne M. Facteur VII activé recombinant et prise en charge des états hémorragiques: indications actuelles; intérêt pour le Service de Santé des Armées en opération. Médecine et armées 2007;35:67-74.
14. Sie P, Claeyssens S. Mécanismes d'action pro-hémostatique du facteur VIIa recombinant. Hématologie 2003;9:203-12.
15. Vondepka M. NovoSeven: mode of action and use in acquired haemophilia. Intensive Care Med 2002;28:222-7.
16. Braud S, Wisner A, Bon C. Venins de serpent et hémostase. Annales de l'Institut Pasteur - Actualités 1999;10:197-206.
17. Detrait J. Composition chimique des venins et immunologie. In: Société Herpétologique de France, ed. Serpents, venins, envenimations. Lyon: Edition Fondation Marcel Mérieux; 1989:77-87.
18. Chippaux JP. L'envenimation ophidienne en Afrique: épidémiologie, clinique et traitement. Annales de l'Institut Pasteur - Actualités 1999;10:161-71.

19. Choumet V, Goyffon M. Les morsures de vipères. Le Concours Médical 2003;125:1383-8.
20. Singletary EM, Rochman AS, Bodmer JC, Holstege CP. Envenomations. Med Clin North AM 2005;89:1195-224.
21. Mion G, Olive F, Hernandez E, Martin YN, Vieillefosse A-S, Goyffon M. Action des venins sur la coagulation sanguine: diagnostic des syndromes hémorragiques. Bull Soc Pathol Exot 2002;95:132-8.
22. Gutierrez JM, Rucavado A. Snake venom metalloproteinases: their role in the pathogenesis of local tissue damage. Biochimie 2000;82:841-50.
23. Teixeira CF, Fernandes CM, Zuliani JP, Zamuner SF. Inflammatory effects of snake venom metalloproteinases. Mem Inst Oswaldo Cruz 2005;100:181-4.
24. Lu Q, Clemetson JM, Clemetson KJ. Snake venoms and hemostasis. J Thromb Haemost 2005;3:1791-9.
25. Zingali RB, Bon C. Les protéines de venins de serpents agissant sur les plaquettes sanguines. Annales de l'Institut Pasteur - Actualités 1991;4:267-76.
26. White J. Snake venoms and coagulopathy. Toxicon 2005;45:951-67.
27. Wattam B, Shang D, Rahman S, Egglezou S, Scully M, Kakkar V, Lu X. Arg-Tyr-Asp (RYD) and Arg-Cys-Asp (RCD) motifs in dendroaspin promote selective inhibition of beta1 and beta3 integrins. Biochem J 2001;356:11-7.
28. Mclane MA, Paquette-Straub C. Scientific and standardization committee communications: classification and nomenclature of disintegrins isolated from snake venoms. J Thromb Haemost 2007;Sous presse.
29. Lu X, Lu D, Scully MF, Kakkar VV. Snake Venom Metalloproteinase Containing A disintegrin-like domain, its structure-activity relationships at interacting with integrins. Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents 2005;3:249-60.
30. Mebs D, Goyffon M. Animaux venimeux et vénéneux. Paris: Lavoisier; 2006.
31. Larreche S, Mion G, Goyffon M. Troubles de l'hémostase induits par les venins de serpents. Ann Fr Anesth Réanim 2007;sous presse.
32. Marsh N, Williams V. Practical applications of snake venom toxins in haemostasis. Toxicon 2005;45:1171-81.
33. Chippaux JP. Les complications locales des morsures de serpents. Med Trop 1982;42:177-83.
34. Chippaux JP. Inflammation et nécrose dans les envenimations vipérines: le syndrome vipérin. In: Mion G, Goyffon M, eds. Les envenimations graves. Paris: Arnette; 2000:35-42.
35. Heurtault J, Goyffon M, Stockmann R. La fonction venimeuse et les venins. Annales de l'Institut Pasteur - Actualités 1999;10:147-60.
36. Faure G. Les phospholipases A2 des venins de serpents. Bull Soc Zool Fr 1999;124:149-68.
37. Wagstaff SC, Harrison RA. Venom gland EST analysis of the saw-scaled viper, *Echis ocellatus*, reveals novel $\alpha 9\beta 1$ integrin-binding motifs in venom metalloproteinases and a new group of putative toxins, renin-like aspartic proteases. Gene 2006;377:21-32.
38. Larreche S, Mion G, Debien B, Goyffon M. Conduite à tenir devant une envenimation ophidienne en France. Urg Prat 2006;76:13-8.
39. Goyffon M, Chippaux JP. Animaux venimeux terrestres. Editions techniques Encycl Med Chir (Paris-France), Intoxications, Pathologie du travail 4-1990;16078 A10:14.
40. Rosenthal R, Meier J, Koelz A, Muller C, Wegmann W, Vogelbach P. Intestinal ischemia after bushmaster (*Lachesis muta*) snakebite--a case report. Toxicon 2002;40:217-20.
41. Pawar DK, Singh H. Elapid snake bite. British Journal of Anaesthesia 1987;59:385-7.
42. Thomas L, Tyburn B, Ketterlé J, Biao T, Mehdaoui H, Moravie V, Rouvel C, Plumelle Y, Bucher B, Canonge D, Marie-Nelly CA, Lang J. Prognostic significance of clinical grading of patients envenomed by Bothrops lanceolatus in Martinique. Members of the Research Group on Snake Bite in Martinique. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1998;92:542-5

43. Numeric P, Moravie V, Didier M, Chatot-Henry D, Cirille S, Bucher B, Thomas L. Multiple cerebral infarctions following a snakebite by *Bothrops caribbaeus*. Am J Trop Med Hyg 2002;67:287-8.
44. Ghosh AK, Bhaduri G, Sarkar AD, Mondal LK, Maiti A, Kishore V, Datta A, Chanda S. Unilateral loss of vision following snakebite. J Indian Med Assoc 2006;104:404-5.
45. Mosquero A, Idrovo LA, Tafur A, Delbrutto OH. Stroke following *Bothrops* spp. snakebite. Neurology 2003;60:1577-80.
46. Chippaux JP, Rage-Andrieux V, Mener-Delore VL, Rondiere MC, Sagot P, Lang J. Epidémiologie des envenimations ophidiennes dans le nord du Cameroun. Bull Soc Pathol Exot 2002;95:184-7.
47. Mion G, Olive F. Indications du sérum antivenimeux dans les morsures de vipères en Afrique. Médecine et Armées 1997;25:39-42.
48. Chani M, L'Kassimi H, Abouzahir A, Nazi M, Mion G. A propos de trois observations d'envenimations vipérines graves au Maroc. Ann Fr Anesth Reanim 2008 ; 27 : 330-4.
49. Aubert M, De Haro L, Jouglard J. Les envenimations par les serpents exotiques. Med Trop 1996;56:384-92.
50. Mion G, Olive F, Giraud D, Lambert E, Descraques C, Garrabé E, Goyffon M. Surveillance clinique et biologique des patients envenimés. Bull Soc Pathol Exot 2002;95:139-43.
51. Bentur Y, Cahana A. Unusual local complications of *Vipera palaestinae* bite. Toxicon 2003 41:633-5.
52. Drabo YJ, Sawadogo S, Kabore J, Chabrier J, Traore R, Ouedraogo C. Morsures de serpents à Ouagadougou: aspects épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutifs; à propos de 70 cas. Médecine d'Afrique Noire 1996;43:37-43.
53. Habib AG. Tetanus complicating snakebite in northern Nigeria: clinical presentation and public health implications. Acta Trop 2003;85:87-91.
54. Al-Homrany M. Epidemiology of acute renal failure in hospitalized patients: experience from southern Saudi Arabia. East Mediterr Health J 2003;9:1061-7.
55. Schneemann M, Cathomas R, Laidlaw ST, El-Nahas AM, Theakston RDG, et al. Life-threatening envenoming by the Saharan horned viper (*Cerastes cerastes*) causing micro-angiopathic haemolysis, coagulopathy and acute renal failure: clinical cases and review. QJM 2004;97:717-27.
56. Shastry JCM, Date A, Carman RH, Jhony KV. Renal failure following snake bite. A clinicopathological study of nineteen patients. J Trop Med Hyg 1977;26:1032-6.
57. Bucaretchi F, Herrera SRF, Hyslop S, Baracat ECE, Vieira RJ. Snakebites by *Crotalus durissus* ssp in children in Campinas, São Paulo, Brazil. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 2002;44:133-8.
58. Joseph JK, Simpson ID, Menon NC, Jose MP, Kulkarni KJ, Raghavendra GB, Warrell DA. First authenticated cases of life-threatening envenoming by the hump-nosed pit viper (*Hypnale hypnale*) in India. Trans R Soc Trop Med Hyg 2007;101:85-90.
59. Ruiz de Torrent RM, Bongiovanni B, Leiva LC, Evangelista de Duffard AM, Rodríguez JP, Acosta de Pérez OC, Duffard R. Neurotoxicological effects of a thrombin-like enzyme isolated from *Crotalus durissus terrificus* venom (preliminary study). Toxicon 2007;50:144-52.
60. Lewis RL, Gutmann L. Snake venoms and the neuromuscular junction. Seminars in Neurology 2004;24:175-9.
61. Vieillefosse A-S. Morsures de serpents venimeux exotiques en France de 1997 à 2000 [Thèse Med]. Amiens; 2001.
62. Dos-Santos MC, Borgesde-Assis E, Moreira TD, Pinheiro J, Latorre-Fortes-Dias C. Individual venom variability in *Crotalus durissus ruruima* snakes, a subspecies of *Crotalus durissus* from the Amazonian region. Toxicon 2005;46:958-61.
63. Santo-Neto H, Marques MJ. Microvessel damage by *B. jararacussu* snake venom: pathogenesis and influence on muscle regeneration. Toxicon 2005;46:814-9.
64. Thewjitcharoen Y, Poopitaya S. Ventricular tachycardia, a rare manifestation of Russell's viper bite: case report. J Med Assoc Thai 2005;88:1931-3.

Chapitre 8

ENVENIMATION PAR LES ÉLAPIDÉS - SYNDROME COBRAÏQUE

Sébastien LARRÉCHÉ, Georges MION, Marc PUIDUPIN, Patrick CLAPSON, Jean-Philippe CHIPPAUX

Les morsures d'élapidés sont plus rares que celles de vipéridés. Elles n'en demeurent pas moins une urgence thérapeutique : la paralysie respiratoire du tableau neurologique ou syndrome cobraïque peut entraîner la mort en moins d'une heure.

Par ailleurs, passé quelques heures, la fixation irréversible des toxines rend incertaine l'efficacité de l'immunothérapie.

Figure 1. *N. annulifera*. © Inf' Faune.

Figure 2. *N. haje*. © Inf' Faune.

Figure 3. *Aspidelaps lubricus infuscatus*. © Inf' Faune.

1. LES ELAPIDÉS

Ce sont des serpents protéroglyphes (crochets courts et fixes, à l'avant du maxillaire). Excepté leur denture, ils diffèrent peu anatomiquement des colubridés. Leurs écailles sont lisses, non carénées et la tête est recouverte de plaques de grande taille. Cette famille comprend 60 genres et 300 espèces [1]. Les élapidés sont présents sur tous les continents à l'exception de l'Europe et sont considérés comme les seuls serpents venimeux en Australie [2].

1.1. Afrique

En Afrique, les élapidés sont surtout représentés par les cobras et les mambas. Les cobras sont caractéristiques avec une coiffe qu'ils étalent en écartant leurs premières côtes pour menacer les prédateurs.

Les cobras les plus fréquemment mis en cause dans des envenimations humaines graves appartiennent au genre *Naja* ; les principales espèces africaines sont *Naja nigricollis, N. melanoleuca, N. mossambica, N. pallida, N. annulifera* (Fig. 1) et *N. haje* (Fig. 2). *Boulengerina* est un cobra aquatique africain piscivore ; il s'agit de l'unique genre strictement dulcicole chez les élapidés. *Elapsoidea*, *Walterinnesia* et *Aspidelaps* (Fig. 3) sont des espèces discrètes et fouisseuses. *Hemachatus heamachatus* ou Cracheur du Cap est capable de projeter jusqu'à trois mètres son venin vers les yeux d'un agresseur. *Naja mossambica* et *Naja nigricollis*, qu'on rencontre de plus en plus souvent en ville [1], sont également des «cracheurs».

Figure 4. *D. viridis*. © Inf' Faune.

Figure 5. *D. polylepis*. © Inf' Faune.

Il existe quatre espèces de mambas (*Dendroaspis* spp.), qui vivent en Afrique subsaharienne et australe : trois vertes : *Dendroaspis angusticeps*, *D. jamesoni* et *D. viridis* (Fig. 4) et un mamba noir, *D. polylepis* (Fig 5). Ces serpents agressifs, véloces, sont arboricoles et quasiment invisibles du fait de leur homochromie avec l'environnement [3]. Le mamba noir bat des records de vitesse avec une distance de 43 mètres parcourue en 14 secondes, soit 11 km/h. Les mambas sont présents dans les villes où ils sont responsables de fréquentes envenimations.

1.2. Asie

En Asie, *Ophiophagus hannah,* le cobra royal (Fig. 6), qui peut dépasser cinq mètres, est le plus grand des serpents venimeux (il disposerait d'une quantité de venin suffisante pour tuer un éléphant). Le cobra royal est l'un des seuls serpents qui s'occupent de leur progéniture, en couvant ses œufs, comme les pythons et en les protégeant d'éventuels prédateurs. Comme son nom l'indique, il se nourrit d'autres serpents.

Figure 6. *Ophiophagus hannah*. © Inf' Faune.

Figure 7. Cobra. Bangkok, *Snake Farm*. © G Mion.

Les principales espèces asiatiques du genre *Naja* (Fig. 7) sont *N. naja, N. sputatrix* et *N. kaouthia* (Fig. 8). La paire d'ocelles qui orne la coiffe de *Naja naja*, lui vaut son appellation de « serpent à lunette »

L'autre élapidé asiatique responsable de décès en Inde, en Chine, en Asie du Sud et du Sud-Est en général, est le bongare (*Bungarus*). Sa morphologie est sans équivoque : tête aplatie avec de petits yeux à iris noir, absence de cou, corps de section triangulaire, écailles dorso-médianes élargies. Il a la particularité d'être apathique à la lumière du jour et on peut ainsi le manipuler sans manifestation agressive (Fig. 9), attitude néanmoins risquée : en Asie, la moitié des personnes mordues par un cobra ou un bongare décèdent avant même de parvenir à l'hôpital. Les accidents surviennent fréquemment au domicile, lors du sommeil de la victime [1].

Figure 8. *N. kouthia* albinos. © Inf' Faune.

Les serpents corail sont des élapidés présents en Asie (*Maticora* et *Calliophis*). Ce sont des fouisseurs très peu agressifs qui vivent sous les débris végétaux et les pierres. Les cas d'envenimation par ces différentes espèces restent rares [4].

Figure 9. *Bungarus fasciatus*. Snake Farm, Bangkok. © G. Mion.

1.3. Amérique

Micrurus est un corail américain. C'est un serpent fin avec une robe constituée d'une alternance d'anneaux rouges, jaunes et noirs. Les autres genres de serpents corail sont *Micruroides, Leptomicrurus* en Amérique.

1.4. Australie

Le continent australien abrite plusieurs des élapidés les plus dangereux de la planète. Outre le fait qu'elle ne comprend pas de vipéridé, la faune ophidienne australienne est caractérisée par un pourcentage important d'espèces venimeuses : environ 70 % [4], parmi lesquelles on trouve *Acanthophis*, la vipère de la mort (Fig. 10), *Notechis scutatus*, le serpent tigre, *Pseudonaja*, *Pseudechis, Tropidechis, Austrelaps*, le tête cuivrée australien, *Hoplocephalus,* enfin le redoutable Taïpan, *Oxyuranus scutellatus* : en l'absence de traitement, ses morsures sont à l'origine d'une létalité de 80% [1].

Ces serpents sont présents dans tous les biotopes, y compris urbains. Grâce à des structures médicales adaptées et des prises en charge codifiées, on ne déplore plus que quelques décès.

Figure 10. *Acanthopis*. © Inf' Faune.

1.5. Serpents marins

La famille des hydrophidés ou serpents marins est particulièrement hétérogène comme le confirme la biologie moléculaire (cf. chapitre de Nicolas Vidal). Une quinzaine de genres y sont regroupés. Les espèces dangereuses sont *Enhydrina schistosa, Hydrophis cyanocinctus, Hydrophis spiralis, Pelamis platurus* et les différents *Laticauda* [5].

Parmi les élapidés marins, certains sont amphibies alors que d'autres sont strictement inféodés au milieu aquatique. Ils vivent en bancs de plusieurs milliers au voisinage des estuaires, dans les océans Indien et Pacifique. On peut également les trouver en eau douce.

Leur venin est le plus toxique que l'on connaisse, jusqu'à 20 fois plus que celui des cobras. Leur denture est de type protéroglyphe et leur bouche très étroite : ils ne peuvent mordre que les doigts ou les commissures. Les enfants et les pécheurs qui cherchent à les défaire de leurs filets en sont les victimes habituelles. Leurs morsures restent heureusement rares, car ils sont peu agressifs [5]. La vie marine a entraîné chez ces animaux des modifications corporelles : l'extrémité caudale est comprimée latéralement en forme de rame, les écailles ventrales sont réduites, des clapets protègent les narines d'une pénétration passive d'eau ambiante et une glande spécialisée au dessus du maxillaire leur permet l'excrétion de sel excédentaire. Comme de nombreux autres animaux marins, il existe des tendances migratoires concernant leur nutrition et leur reproduction.

2. NEUROTOXINES ET VENINS D'ÉLAPIDÉS

Alors que les venins de vipéridés sont un cocktail d'enzymes dirigées contre le système hémostatique, les venins des élapidés contiennent des toxines, responsables d'une importante létalité.

Les toxines (du grec *toxicon* : poison pour flèche) constituent 50 à 70 % du poids sec des venins d'élapidés [4]. Ce sont des polypeptides ou des protéines, dont l'effet toxique est plus ou moins spécifique [6,7]. Les toxines sont plus petites que les enzymes [1] : leur poids moléculaire est en général inférieur à 30 kDa. Elles gardent cependant une immunogénicité suffisante [8].

Les toxines ont la propriété de se fixer sur un récepteur spécifique, le plus souvent membranaire, dont elles inhibent ou perturbent le fonctionnement [9]. Leur tropisme peut être neurologique, cardio-vasculaire, musculaire ou indifférencié [1].

La toxicité est dose-dépendante, proportionnelle au nombre de récepteurs atteints, c'est-à-dire à la quantité inoculée. En revanche, elle est peu dépendante du temps d'action, comme l'atteste la rapidité d'installation des symptômes [8]. D'autres facteurs interviennent, notamment la vitesse de diffusion de la toxine, dépendante de sa taille, et son affinité pour le récepteur. La résultante de ces facteurs conduit à un « effet cible » qui établit, pour une toxine dans un modèle donné, une relation linéaire entre la quantité de toxine, le nombre de récepteurs disponibles et les effets pharmacologiques, dont la toxicité [1].

La plupart des toxines isolées dans les venins d'élapidés, et quelques-unes des venins de colubridés, appartiennent à la famille des « toxines à trois doigts », caractérisées par une structure composée de trois boucles d'acides aminés reliées par des ponts disulfure. Leurs modes d'action et leurs cibles sont variées : neurotoxines, mais aussi cardiotoxines, myotoxines et toxines anticoagulantes [10]. Certaines sont plus ou moins spécifiques d'une espèce particulière, d'autres en revanche, issues d'espèces ou de genres différents, partagent un mode d'action semblable, sans être identique [6].

2.1. Neurotoxines

Certains venins sont capables d'immobiliser rapidement une proie grâce à des substances qui bloquent l'influx nerveux au niveau de la plaque motrice, à très faible dose et avec une forte spécificité. Ces neurotoxines, incapables de traverser la barrière hémato-méningée, agissent toujours au niveau périphérique.

Chacune des étapes de la transmission neuromusculaire peut être la cible de neurotoxines (Fig. 11). Après sa synthèse présynaptique, l'acétylcholine stockée dans des vésicules est libérée par exocytose dans la fente synaptique sous l'influence d'ions calcium, lors de la dépolarisation membranaire. Elle se lie aux récepteurs nicotiniques de type 2 sur la membrane post-synaptique, où elle provoque une dépolarisation post-synaptique en ouvrant les canaux ioniques associés aux récepteurs. Si la dépolarisation atteint le seuil requis, un potentiel d'action aboutit à la contraction musculaire. L'acétylcholine est ensuite rapidement hydrolysée par l'acétylcholinestérase pour être recyclée [11].

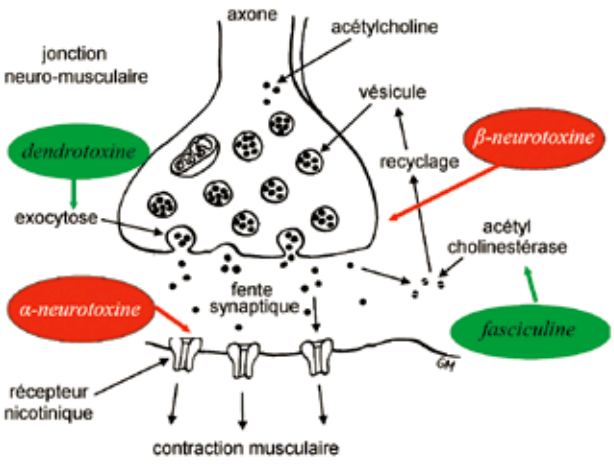


Figure 11. Sites d'action des neurotoxines.

Un venin d'élapidé peut comporter plusieurs neurotoxines qu'on

classe en alpha-neurotoxines post-synaptiques, bêta-neurotoxines pré-synaptiques, et toxines facilitant la dépolarisation. Les neurotoxines post-synaptiques sont les premières actives et peuvent provoquer un arrêt respiratoire 30 minutes à 8 heures après la morsure. Les β-neurotoxines, en raison de leur plus grande taille qui ralentit leur diffusion, produisent une symptomatologie similaire de façon un peu plus tardive (une à 12 heures) [1].

2.1.1 Neurotoxines postsynaptiques ou alpha

Les neurotoxines postsynaptiques sont isolées des venins d'élapidés, ainsi que de quelques venins de colubridés. Leur DL_{50} chez la souris est de l'ordre de 1 à 2 μg/20g de poids corporel par voie intraveineuse et de 6 μg/20g par voie sous-cutanée.

Du fait de leur faible taille, les neurotoxines sont moins antigéniques que les enzymes, mais elles sont très bien neutralisées par les immunothérapies spécifiques, voire paraspécifiques [6]. Les érubutoxines a et b de *Laticauda semifasciata* ont été les premières toxines de venin de serpent dont la structure a été identifiée [4].

Il existe trois types de neurotoxines postsynaptiques : les neurotoxines α courtes (60 à 62 acides aminés, 4 ponts disulfures), les neurotoxines α longues (66 à 74 acides aminés, 5 ponts disulfures) et les neurotoxines κ (66 à 70 acides aminés, 5 ponts disulfures). Les neurotoxines α longues et les neurotoxines κ présentent une grande homologie de structure mais se différencient par leur composition en acides aminés et leur présentation monomérique pour les premières et dimérique pour les secondes.

Les neurotoxines α présentent une plus grande affinité pour les récepteurs nicotiniques situés au niveau des plaques motrices. Les neurotoxines α longues se lient et se dissocient plus lentement que les courtes, assurant une action prolongée. L'α-bungarotoxine est particulièrement connue des médecins anesthésistes : c'est l'antagoniste expérimental de référence pour le récepteur nicotinique 2.

Les neurotoxines α se fixent spécifiquement et quasi-irréversiblement sur les récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine [11]. Elles bloquent la transmission de l'influx nerveux en aval de la plaque motrice, entraînant une paralysie *curare-like* du muscle diaphragmatique. Comme les curares, elles n'affectent pas les réponses de la fibre musculaire aux stimulations électriques [6].

Les neurotoxines α ont une affinité très élevée pour les récepteurs des ganglions sympathiques et parasympathiques, ainsi que pour les récepteurs nicotiniques centraux. (blocage des fonctions cérébelleuses, corticales et optiques). Cette activité a été découverte expérimentalement par inoculation intracérébrale, car elles ne traversent la barrière hémato-méningée.

Quelques neurotoxines α font figure d'exception et provoquent un bloc neuromusculaire rapidement réversible : c'est le cas de la candoxine de *Bungarus candidus*, de certaines neurotoxines α de *Naja haje annulifera, Dendroaspis jamesoni* ou de *Laticauda semifasciata* [12]. Une autre exception est représentée par des neurotoxines de *Dendroaspis spp*, agonistes des récepteurs muscariniques.

2.1.2 Neurotoxines présynaptiques ou bêta

Isolées de certains venins d'élapidés et de vipéridés, ces neurotoxines appartiennent à la famille des phospholipases A2. Les phospholipases A2 neurotoxiques sont un modèle de transformation d'enzymes, dont la fonction primaire est de dégrader les phospholipides, en toxines capables de reconnaître une cible sur les membranes si particulières que sont les membranes pré-synaptiques [13]. Ces toxines sont des combinaisons d'une, deux ou quatre sous-unités constituées par des phospholipases A2 basiques associées à des protéines acides dénuées de toxicité [6].

Leur toxicité évaluée chez la souris est souvent supérieure à celle des neurotoxines postsynaptiques [6]. Les toxines pré-synaptiques inhibent le recyclage de l'acétylcholine dans les vésicules synaptiques, ce qui provoque la paralysie respiratoire avec une certaine latence. Trois étapes se succèdent : une phase de dépression au cours de laquelle on observe en quelques minutes la diminution de la libération du neurotransmetteur, suivie d'une période de facilitation, étape d'augmentation

transitoire de la libération d'acétylcholine, puis un blocage complet et irréversible de la libération d'acétylcholine, au bout d'une heure à deux heures trente [13].

Dans les venins qui possèdent ces deux types de toxines, les activités se potentialisent [6]. Mais la paralysie respiratoire engendrée par les toxines pré-synaptiques semble répondre moins bien à l'administration d'antivenin [14]. Expérimentalement, le magnésium et le calcium à fortes concentrations antagonisent l'activité présynaptique [6].

Ces neurotoxines se répartissent en deux classes structurales. Les ***neurotoxines β monocaténaires*** sont constituées par une seule sous-unité phospholipasique A2. Certaines sont homologues des phospholipases A2 pancréatiques des mammifères (notexine de *Notechis scutatus* ou pseudexine de *Pseudechis porphyriacus*), d'autres de phospholipases A2 non pancréatiques. Ces toxines sont extraites essentiellement de venins de viperidés : l'agkistrodotoxine (*Agkistrodon blomhoffii*), la caudoxine (*Bitis caudalis*), l'ammodytoxine (*Vipera ammodytes*) et la daboiatoxine (*Daboia russelii*) [13]. Les ***neurotoxines β multicaténaires*** résultent d'une association de 2 à 5 sous-unités identiques ou distinctes. Au moins l'un des polypeptides porte la fonction phospholipasique. On en trouve aussi bien chez les élapidés que chez les vipéridés [1,13].

La première neurotoxine présynpatique décrite fut la β-bungarotoxine, dans le venin de *Bungarus multicinctus* ; elle est formée de deux polypeptides, A et B. La sous-unité A porte la fonction phospholipasique ; sa séquence en acides aminés est similaire à celle de la phospholipase pancréatique [13]. 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 A2 [1]. Elle représente 50 % des protéines présentes dans le venin de ce serpent [15]. Il existe une famille entière de toxines *crotoxine-like*, toutes isolées des venins de *Crotalus*, Mojave, concolor, vegrandis et canebrake [13].

On trouve également des neurotoxines β multicaténaires dans les venins de *Bungarus fasciatus* (céruléotoxine) [1], *Oxyuranus scutellatus* (taipoxine), *Pseudonaja textilis* (textilotoxine) [1].

Certaines phospholipases A2 de venin d'élapidés australiens (ex : notexine, taïpoxine) et d'hydrophidés possèdent une action lytique sur l'architecture de la fibre musculaire qui se traduit par une nécrose musculaire [1].

2.1.3. Toxines favorisant la dépolarisation

Dendrotoxine et fasciculine sont des toxines des venins des *Dendroaspis* spp. qui favorisent un bloc par dépolarisation (analogue au bloc des curares dits dépolarisants) et un syndrome muscarinique [3].

Les ***dendrotoxines*** sont aussi appelées toxines présynaptiques facilitatrices. Ces toxines qui présentent des similitudes structurales avec les inhibiteurs de protéases pancréatiques favorisent la libération d'acétylcholine par les boutons présynaptiques en bloquant les canaux potassium voltage-dépendants [4]. La libération d'acétylcholine entraîne une forte dépolarisation de la membrane postsynaptique. Les dendrotoxines ne restent en contact avec leur cible que quelques minutes mais leur action se poursuit longtemps après leur élimination [1].

Les ***fasciculines*** sont des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase qui interdisent la destruction de l'acétylcholine dans la fente synaptique. La dépolarisation permanente de la membrane postsynaptique se traduit par des fasciculations musculaires qui peuvent se prolonger plusieurs heures, puis une paralysie des muscles respiratoires. Les fasciculines possèdent une structure très proche de celle des toxines α, sans réaction immunologique croisée, et des cytotoxines [1].

2.2 Autres toxines

On peut les rencontrer dans les venins d'élapidés, mais également dans ceux de vipéridés ou de colubridés.

2.2.1. Cytotoxines

Les cytotoxines, encore appelées cardiotoxines, sont des polypeptides basiques de poids moléculaire peu élevé (6 000 à 14 000 Dalton), de structure et de taille proches des neurotoxiques α courtes, mais sans réaction immunologique croisée [1]. Leur toxicité est dans l'ensemble très inférieure à celles des neurotoxines [6], sauf par voie veineuse.

Leur spectre d'action est large et mal délimité. Elles affectent la perméabilité et l'intégrité des membranes de toutes les cellules sans spécificité. *In vitro*, elles dépolarisent les membranes rapidement et de façon irréversible, conduisant à leur lyse [13]. Elles activent la phospholipase C qui hydrolyse les triglycérides membranaires et provoque une inhibition de l'échangeur Na-Ca. L'augmentation de la concentration calcique intracellulaire dépolarise les muscles (contracture) striés, lisses et cardiaque (possibilité d'arrêt cardiaque) ainsi que, dans une moindre mesure, les neurones [1]. Ces toxines provoquent également des hémolyses et des nécroses musculaires. Les produits d'hydrolyse des phospholipases A2, comme les lysophosphatides, potentialiseraient ces effets. La cytotoxine isolée à partir du venin de *Naja nigricollis* a une action anticoagulante [16].

Les cytotoxines sont à l'origine de nécroses locales, musculaires ou cutanées, par un mécanisme différent de celui du syndrome vipérin [8]. Cliniquement, la nécrose est très différente de celle observée à la suite d'une morsure de vipéridé [17].

Au premier stade de la nécrose induite par le venin de *Naja nigricollis,* on observe en cinq minutes, autour du point d'inoculation, une congestion vasculaire, un œdème et une dégénérescence de la couche basale du muscle squelettique. Puis en vingt-quatre heures, la zone nécrotique et sa périphérie sont progressivement 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, l'épithélium et la couche basale musculaire sont en régénération. Les tissus détruits laissent place à une cicatrisation fibreuse qui est complète après vingt huit jours [1].

2.2.2. Myotoxines

Présentes dans les venins d'hydrophidés, d'élapidés australiens, de *Naja*, de colubridés (*Philodryas*) ou de crotalinés tels que *Bothrops* ou *Crotalus* [1, 6, 18], elles se fixent sur les canaux potassium ou calcium des cellules musculaires, sans altérer les récepteurs à acétylcholine. La nécrose se propage de proche en proche jusqu'à la destruction totale de la fibre musculaire qui se reflète dans une augmentation des enzymes musculaires, lactate-déshydrogénases (LDH) et créatinine-phosphokinases (CPK), proportionnelle à la quantité de venin inoculée [1].

Certaines phospholipases A2 ont une action myolytique spécifique et, du fait de leur nature enzymatique, sont distinguées des myotoxines.

2.2.3. Toxines anticoagulantes

Le venin d'*Hemachatus haemachatus* est doté d'une substance anticoagulante, le complexe Hémextine AB, qui est composé de 2 toxines à trois doigts, les hémextines A et B. L'hémextine A inhibe le complexe tenase (facteur tissulaire et facteur VII activé) par un mécanisme non compétitif. Le complexe Hémextine AB peut également inhiber la kallicréine plasmatique [19].

2.3. Autres protéines isolées dans les venins d'élapidés

2.3.1. Protéines interagissant avec l'hémostase

Les venins de certains élapidés comportent des phospholipases A2 inhibant (*Austrelaps superba, Ophiophagus hannah, Pseudechis papuanus*) ou activant (*Naja mossambica*) les plaquettes [1, 6, 20, 21]. La dendropeptine est un inhibiteur plaquettaire isolé du venin de *Dendroaspis angusticeps* [1].

Les élapidés australiens possèdent un activateur de prothrombine type C, responsable d'un syndrome hémorragique grave, concomitant du syndrome cobraïque [22].

La CM-IV isolée du venin de *Naja nigricollis* se lie au facteur X activé et inhibe la formation du complexe prothrombinase tout en entrant en compétition avec le facteur V activé, via un mécanisme non enzymatique, sans hydrolyse des phospholipides [10].

Un activateur du facteur V a été isolé dans les venins de *Naja naja* et de *N. nigricollis* [23]. Une fibrinogénase du venin de *N. nigricollis* [20].

2.3.2. Phospholipase B

Cette phospholipase hydrolyse la lysolécithine. Elle a été isolée dans le venin de plusieurs élapidés australiens [4].

2.3.3. Acétylcholinestérases

Distinctes des neurotoxines, elles sont isolées des venins d'élapidés, essentiellement cobras et bongares. Elles peuvent théoriquement potentialiser les neurotoxines [6], mais sont en réalité dépourvues de toxicité car elles ne peuvent atteindre l'acétylcholine au niveau de la plaque motrice du fait d'une masse moléculaire supérieure à 100000 daltons [4].

2.3.4. Facteur de croissance des nerfs

Le *Nerve Growth Factor* (NGF), découvert par hasard dans le venin de cobra, est une protéine de 116 acides aminés pelotonnée par 3 ponts disulfures. Il se présente éventuellement sous une forme dimérique. Présent essentiellement dans le venin des élapidés, son poids moléculaire est compris entre 20 et 40 kDa. Il est dépourvu d'activité enzymatique ou toxique [1].

2.3.5. Facteur de venin de cobra

Le *Cobra Venom Factor* (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 CVF est un activateur de la fraction 3 du complément sérique. Il intervient plus accessoirement sur la fraction C5 [1].

2.3.6. Inhibiteurs enzymatiques

Un inhibiteur spécifique des phospholipases A2 a été trouvé dans le venin de *Naja naja*, responsable d'un effet retard sur l'action des phospholipases. Le venin de *Naja naja atra* possède un inhibiteur de l'acétylcholinestérase ; les venins de *Dendroaspis* et de *Naja* contiennent des inhibiteurs de protéases [6].

3. TABLEAUX CLINIQUES DES ENVENIMATIONS PAR ÉLAPIDÉS

3.1. Tableaux neurologiques : *syndrome cobraïque*

Une paralysie respiratoire par atteinte de la jonction neuromusculaire ou syndrome cobraïque [24] évoque en premier lieu une envenimation par élapidé, mais des espèces appartenant aux vipéridés aussi bien qu'aux colubridés peuvent être à l'origine d'une symptomatologie neurologique.

Les premiers signes de paralysie peuvent apparaître au bout d'une demi heure et en l'absence d'antivenin, ce syndrome peut être fatal au bout d'une période parfois très courte (30 minutes) selon la quantité et le type de venin injecté, le siège de la morsure et la taille de la victime [8].

Dès les premières minutes, un cortège de signes paresthésiques, fourmillements autour du siège de la morsure, parfois anesthésie locale, vont rapidement irradier le long du membre atteint [8].

On peut observer des signes non spécifiques : angoisse, nausées, vomissements, douleur épigastrique, sensation de soif et de sécheresse des muqueuses, céphalées, acouphènes, phosphènes, convulsions, troubles de la conscience [8, 24].

L'atteinte des nerfs crâniens est la première manifestation objective de l'envenimation : ptôsis bilatéral pathognomonique, diplopie, ophtalmoplégie, disparition de la mimique. Dysphonie ou dysphagie sont particulièrement péjoratifs [24]. L'ophtalmoplégie, qui peut perdurer à distance de l'envenimation, aurait été corrigée parfois par administration d'un anticholinestérasique [25].

Les prodromes peuvent consister également en des fasciculations [24], essentiellement lors des envenimations par *Dendroaspis*. On peut observer des trémulations musculaires, des tremblements, des crampes ou des contractures [8].

Ce tableau évolue rapidement vers une paralysie ascendante avec aréflexie, parfois un trismus puis une paralysie respiratoire et le décès [24]. Plus les signes s'installent tôt, plus l'évolution est problématique [3].

Des convulsions ont été rapportées à la suite de morsure par *Enhydrina* ou *Laticauda* [2]. Un tableau d'encéphalomyélite aiguë disséminée mortelle, apparu une semaine après morsure de serpent, traitée par antivenin, a été décrit en Inde. Il s'agissait d'une neuropathie centrale démyélinisante pour laquelle ont été tentés corticoïdes, voire immunoglobulines intraveineuses ou plasmaphérèse [26].

En l'absence d'immunothérapie efficace, une paralysie nécessitant la ventilation mécanique peut durer jusqu'à deux mois [27]. En revanche, il n'a jamais été décrit de séquelles neurologiques à la suite d'envenimations correctement traitées [8].

3.2. Syndrome muscarinique des envenimations par *Dendroaspis*

Dans le cas des morsures de *Dendroaspis*, on peut observer un syndrome muscarinique précédant d'une demi-heure le syndrome cobraïque : hypersécrétion généralisée (larmoiements, hypersialorrhée, sudation et diarrhée), symptômes oculaires (troubles de l'accommodation, photophobie, myosis), bronchospasme, vomissements [24]. Ce syndrome cesse par saturation des récepteurs postsynaptiques de l'acétylcholine [3].

3.3. Syndrome local des morsures d'élapidés

Chez les élapidés, l'inoculation du venin est le plus souvent indolore [2]. Exception notable, les morsures de *Dendroaspis* et de certains *Naja* sont réputées douloureuses [8, 28].

Les envenimations par morsure de *Naja* occasionnent des nécroses sèches et peu extensives, en particulier pour *Naja nigricollis* [29] et *Naja mossambica,* qui peuvent laisser des séquelles (« main de cobra »). La zone nécrosée se sphacélise dans les semaines qui suivent [8] mais est peu sujette à la surinfection [17].

Le syndrome local engendré par les venins des élapidés australiens (sauf *Pseudechis*) et des serpents corail est minime [4].

3.4. Atteintes oculaires par projection de venin

Certains élapidés (*Hemachatus haemachatus*, *Naja nigricollis*, *N. mossambica*, *N. pallida* et *N. katiensis*) sont capables de projeter leur venin jusqu'à trois mètres dans les yeux de leur victime [24] en expulsant le venin par un orifice haut situé sur le crochet.

Ces projections entraînent des douleurs oculaires intenses, un blépharospasme et un œdème palpébral. La conjonctivite brutale, accompagnée d'une paralysie pupillaire en mydriase**,** peut évoluer vers une kératite, voire la cécité définitive en l'absence de soins appropriés.

Un passage systémique de venin en cas de lésion profonde est théoriquement possible (une paralysie faciale a été décrite) mais reste exceptionnel [3, 24, 30].

3.5. Troubles de l'hémostase

Les élapidés australiens des genres *Pseudonaja*, *Notechis*, *Tropidechis*, *Pseudechis*, *Acantophis* et *Oxyuranus* sont à l'origine de tableaux associant syndrome cobraïque et troubles sévères de l'hémostase. En revanche, la morsure de l'élapidé australien *Hoplocephalus bungaroides* est responsable d'une atteinte majeure de l'hémostase avec rhabdomyolyse et atteinte cardiaque, sans signes neurologiques [31].

Une microangiopathie thrombotique à l'origine de thrombopénie, d'anémie hémolytique et d'insuffisance rénale aiguë peut être observée chez certains patients envenimés par *Pseudonaja spp.* [14]. Les cobras et mambas sont responsables de troubles de l'hémostase infra-cliniques.

3.6. Rhabdomyolyse

Typique des morsures d'hydrophidés (ex : *Enhydrina schistosa*) on l'observe aussi lors de morsures d'élapidés australiens (*Notechis, Oxyuranus, Pseudechis*) ou de *Bungarus* sp [4, 24].

Des myalgies apparaissent en trente minutes environ, suivies de spasmes et de contractures musculaires. Les urines foncées traduisent la myoglobinurie. Le patient est généralement réduit à une immobilité antalgique [4]. Dans les morsures d'hydrophidés, ces symptômes peuvent être parfois retardés, jusqu'à 48 heures [5].

On observe une hyperkaliémie, une augmentation de la créatinémie et surtout des CPK proportionnelle à la quantité de venin inoculée et aux dégâts histologiques, accompagnée d'une myoglobinémie et d'une myoglobinurie [24].

Le décès peut survenir dans un tableau d'hyperkaliémie incontrôlable en l'absence d'épuration extrarénale, parfois à la suite de la défaillance respiratoire secondaire à la lyse des muscles respiratoires [24]. Des séquelles musculaires importantes sont possibles [24, 32].

3.7. Cardiotoxicité

Une insuffisance cardiaque est plus souvent secondaire à une hyperkaliémie qu'à une action directe de cardiotoxines [4]. Ces symptômes cardiotoxiques, courants au cours des morsures de serpent, restent généralement infracliniques [4] mais peuvent survenir entre 2 et 12 heures après la morsure [1]. Le venin de *Naja nigricollis* contient effectivement des cardiotoxines capables de provoquer des troubles du rythme ventriculaire ou un état de choc [24].

Des arythmies et des arrêts cardiaques ont été documentés lors de la prise en charge préhospitalière de morsures d'élapidés australiens [21]. La taicatoxine d'*Oxyuranus* provoque une bradycardie sinusale avec bloc auriculo-ventriculaire et une inversion de l'onde T chez un tiers des patients [1].

Un cas d'œdème aigu du poumon secondaire à une myocardite a été décrit chez un patient mordu par *Bungarus caeruleus* [33].

3.8. Autres troubles

Une insuffisance rénale, classique dans les tableaux de *crush* syndrome des grandes rhabdomyolyses, elle a été également décrite après morsure d'élapidés australiens : *Notechis scutatus* [1], *Pseudechis coletti Pseudonaja* sp. [8, 9, 21].

Les manifestations générales, respiratoires ou digestives, décrites au cours des envenimations par vipéridés, ont été également décrites après morsure d'élapidé, notamment les genres australiens [24].

CONCLUSION

Exceptionnelles en Amérique et rares en Afrique, les envenimations graves par élapidés sont fréquentes en Asie du sud et du sud-est et sont, bien que rares, les seuls accidents dus à des serpents en Australie et Papouasie-Nouvelle Guinée.

Une envenimation par élapidé reste une urgence médicale extrême, dont le pronostic se joue parfois dans la première heure après la morsure. Dans l'attente d'une prise en charge médicalisée, l'immobilisation - compression retarde significativement la diffusion du venin neurotoxique. La thérapeutique repose sur l'immunothérapie et, en cas d'échec, sur la ventilation assistée [34].

RÉFÉRENCES

1. Chippaux J-P. Venins de serpent et envenimations. Paris: IRD éditions; 2002.
2. Chippaux JP. Envenimations et empoisonnements par les animaux venimeux ou vénéneux III. Envenimations par Elapidae. Med Trop 2007;67:9-12.
3. Aubert M, De Haro L, Jouglard J. Les envenimations par les serpents exotiques. Med Trop 1996;56:384-92.
4. Mebs D. Animaux venimeux et vénéneux. Paris: Lavoisier; 2006.
5. Quinot JF. Envenimations graves par les animaux marins. In: Mion G, Goyffon M, eds. Les envenimations graves. Paris: Arnette; 2000:123-30.
6. Detrait J. Composition chimique des venins et immunologie. In: Société Herpétologique de France, ed. Serpents, venins, envenimations. Lyon: Edition Fondation Marcel Mérieux; 1989:77-87.
7. Stockmann R, Heurtault J. Introduction. In: Goyffon M, Heurtault J, eds. La fonction venimeuse. Paris: Masson coll. «Biodiversité»; 1995:1-11.
8. Chippaux JP. L'envenimation ophidienne en Afrique: épidémiologie, clinique et traitement. Annales de l'Institut Pasteur - Actualités 1999;10:161-71.
9. Goyffon M, Chippaux JP. Animaux venimeux terrestres. Editions techniques Encycl Med Chir (Paris-France), Intoxications, Pathologie du travail 4-1990;16078 A10:14.
10. Nkinin SW, Chippaux JP, Pietin D, Doljansky Y, Tremeau O, Menez A. L'origine génétique de la variabilité des venins: impact sur la préparation des sérums antivenimeux. Bull Soc Pathol Exot 1997;90:277-81.
11. Lewis RL, Gutmann L. Snake venoms and the neuromuscular junction. Seminars in Neurology 2004;24:175-9.

12. Nirthanan S, Gwee MC. Three-finger alpha-neurotoxins and the nicotinic acetylcholine receptor, forty years on. J Pharmacol Sci 2004;94:1-17.
13. Faure G. Les phospholipases A2 des venins de serpents. Bull Soc Zool Fr 1999; 124:149-68.
14. Isbister GK. Snake antivenom research: the importance of case definition. Emerg Med J 2005;22:399-400.
15. Bucaretchi F, Herrera SRF, Hyslop S, Baracat ECE, Vieira RJ. Snakebites by *Crotalus durissus* ssp in children in Campinas, São Paulo, Brazil. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 2002;44:133-8.
16. Kini RM, Haar NC, Evans HJ. Non-enzymatic inhibitors of coagulation and platelet aggregation from *Naja nigricollis* venom are cardiotoxins. Biochem Biophys Res Commun 1988;150:1012-16.
17. Chippaux JP, Goyffon M. Les morsures par serpents non autochtones en France. Presse Med 1989;18:859-63.
18. Mion G, Olive F. Indications du sérum antivenimeux dans les morsures de vipères en Afrique. Médecine et Armées 1997;25:39-42.
19. Banerjee Y, Mizuguchi J, Iwanaga S, Kini RM. Hemextin AB complex, a unique anticoagulant protein complex from *Hemachatus haemachatus* (African Ringhals cobra) venom that inhibits clot initiation and factor VIIa activity. J Biol Chem 2005;280:42601-611.
20. Zingali RB, Bon C. Les protéines de venins de serpents agissant sur les plaquettes sanguines. Annales de l'Institut Pasteur - Actualités 1991;4:267-76.
21. White J. Snake venoms and coagulopathy. Toxicon 2005;45:951-67.
22. Lu Q, Clemetson JM, Clemetson KJ. Snake venoms and hemostasis. J Thromb Haemost 2005;3:1791-9.
23. Larreche S, Mion G, Goyffon M. Troubles de l'hémostase induits par les venins de serpents. Ann Fr Anesth Réanim 2008; 27 : 302-9.
24. Larréché S, Mion G, Daban JL, Goyffon M. King cobra envenoming. Anaesthesia 2007 ; 62 : 1076-1077.
25. Chen CC, Yang CM, Hu FR, Lee YC. Penetrating ocular injury caused by venomous snakebite. Am J Ophtalmol 2005;140:544-6.
26. Malhotra P, Sharman N, Awasthi A, Vasishta RK. Fatal acute disseminated encephalomyelitis following treated snake bite in India. Emerg Med J 2005;22:308-9.
27. Bucaretchi F, Hyslop S, Vieira RJ, Toledo AS, Madureira PR, Decapitani EM. Bites by coral snakes (*Micrurus* spp.) in Campinas, State of São Paulo, Southeastern Brazil. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 2006 48:141-5.
28. Chippaux JP, Coutois B, Roumet D, Eyebiyi R. Envenimation par morsure de Mamba (*Dendroaspis viridis*): à propos d'une envenimation à évolution favorable. Med Trop 1977;37:545-9.
29. Warrell DA, Greenwood BM, Davison N, Ormerod LD, Prentice CRM. Necrosis, haemorrhage and complement depletion following bite by the spittting Cobra (*Naja nigricollis*). Quart J Med 1976;45:1-22.
30. Warrel DA. Clinical features of envenoming from snake bites. In: Bon C, Goyffon M, eds. Envenomings and their treatments. Lyon: Editions fondation M Mérieux; 1995:63-76.
31. Chew MS, Guttormsen AB, Metzsch C, Jahr J. Exotic snake bite: a challenge for the Scandinavian anesthesiologist? Acta Anaesthesiol Scand 2003;47:226-9.
32. Santo-Neto H, Marques MJ. Microvessel damage by *B. jararacussu* snake venom: pathogenesis and influence on muscle regeneration. Toxicon 2005;46:814-9.
33. Agarwal R, Singh AP, Aggarwal AN. Pulmonary oedema complicating snake bite due to *Bungarus caeruleus*. Singapore Med J 2007;48:e227.
34. Mion G, Larréché S. Syndrome cobraïque. Med Trop 2008 ; 68 : 348-358.

Chapitre 9

LES VENINS DES *ATRACTASPIS*

Frédéric DUCANCEL & Max GOYFFON

1. LES SERPENTS DU GENRE *ATRACTASPIS* : DESCRIPTION, VENINS, TOXICITÉ ET ENVENIMATIONS

1.1. Les serpents du genre *Atractaspis*

Les serpents du genre *Atractaspis* appartiennent à la famille des *Atractaspididés* au sein de la superfamille des Cénophidiens, ce qui en fait, avec les Colubridés, les Elapidés et les Vipéridés, la quatrième famille de serpents venimeux. Les premières descriptions de serpents du genre *Atractaspis* datent du milieu du 19ème siècle [1, 2], et la première mention du genre *Atractaspis* est le fait du zoologiste écossais Sir Andrew Smith en 1849. Il s'agit de serpents de petite taille (moins d'un mètre en général), minces et cylindriques, de couleur grise, noire ou brune (figures 1A, B et C), avec parfois le ventre blanc (figure 1D), et des écailles lisses et brillantes.

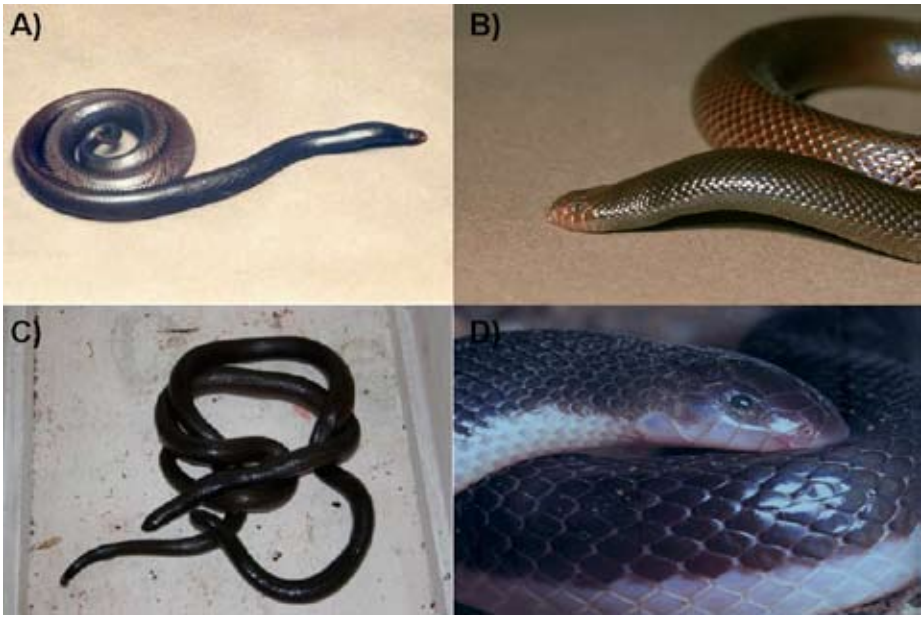
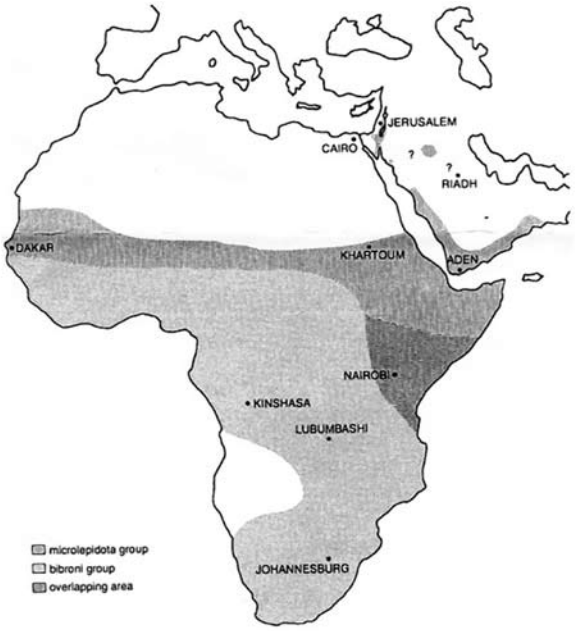


Figure 1. A et B) Images de deux spécimens d'*Atractaspis engaddensis* en position mixte défensive/offensive : cou arc-bouté, corps lové avec l'extrémité de la queue qui remonte. C) Deux spécimens d'*Atractaspis microlepidota*. D) Spécimen d'*Atractaspis* ayant le ventre blanc.

Ces serpents fouisseurs, encore appelés vipères-taupes vivent sous terre dans les sols meubles et/ou dans des galeries pré-existantes dans des zones plutôt désertiques ou semi-désertiques [3]. On les trouve dans tous les pays d'Afrique sub-saharienne, ainsi qu'en Israël et dans la partie sud-ouest de la péninsule arabique (Jordanie, Sultanat d'Oman, Arabie Saoudite), et 18 espèces ont été décrites à ce jour [4] (figure 2, ci-dessous).

A)



B)

Atractaspis irregularis (1843)
Atractaspis bibronii (1849)
Atractaspis corpulenta (1854)
Atractaspis aterrima (1863)
Atractaspis microlepidota (1866)
Atractaspis fallax (1867)
Atractaspis micropholis (1872)
Atractaspis congica (1877)
Atractaspis dahomeyensis (1887)
Atractaspis leucomelas (1895)
Atractaspis reticulata (1896)
Atractaspis boulengeri (1897)
Atractaspis duerdeni (1907)
Atractaspis engdahli (1913)
Atractaspis phillipsi (1913)
Atractaspis magrettii (1928)
Atractaspis scorteccii (1949)
Atractaspis engaddensis (1950)

Figure 2. A) Carte de la répartition géographique des serpents du genre *Atractaspis*. B) Noms et ordre chronologique de découverte des 18 espèces d'*Atractaspis*.

Les *Atractaspis* sont ovipares et se nourrissent de petits vertébrés : lézards, serpents, amphibiens et petits rongeurs. Ils ressemblent aux Colubridés, tout en présentant des caractéristiques propres : une petite tête, un maxillaire très réduit avec une articulation complexe avec un os préfrontal similaire à celui des Vipéridés. On parle plus de piqûres que de morsures, puisque de manière unique chez les reptiles, les *Atractaspis* sont capables d'injecter leur venin la gueule fermée grâce à deux crochets canaliculés et horizontaux, capables de pivoter latéralement (serpents solénoglyphes). Un seul crochet dépasse à la fois lors d'un mouvement latéral de la tête (figure 3A). Deux types de glandes à venin ont été observées chez les serpents du genre *Atractaspis* : i) en forme de tube de plusieurs centimètres de long avec une asymétrie des deux glandes (*A. engaddensis,* et *microlepidota*), et, ii) en forme de sac (*A. irregularis, bibronii, fallax*). La figure 3B ci-dessus correspond à une coupe transversale d'une glande à venin en forme de tube d'un spécimen d'*A. engaddensis*. On peut noter l'arrangement concentrique des tubes de sécrétion autour de la lumière de la glande, l'absence de glandes différenciées à mucus comme c'est le cas chez les *Viperidae* et les *Elapidae* (des cellules à mucus étant présentes dans chaque tube à sécrétion) et la présence de muscles compresseurs tout au long de la glande.

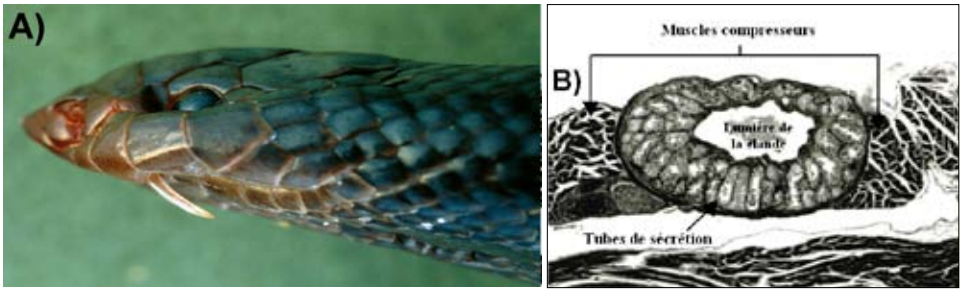


Figure 3. A) Illustration de la capacité des *Atractaspis* à faire émerger un seul crochet la gueule fermée. B) Coupe transversale d'une glande « tube » d'*Atractaspis engaddensis*.

1.2. Composition et toxicité des venins d'*Atractaspis*

Les venins des *Atractaspis* sont principalement cardiotoxiques, avec également des manifestations cliniques de type hémorragique et nécrotique, et leur toxicité est très variable d'une espèce à une autre. Ainsi, les doses létales 50 (LD_{50}) en injection intraveineuse chez la souris sont respectivement de : 75, 80, 500, 2000 et > 3000 ng/g de poids corporel, pour *A. engaddensis, microlepidota, bibronii, dahomeyensis, et micropholis*.

Figure 4. Prélèvement de venin d'un *Atractaspis sp.*

Pour prélever le venin on procède classiquement en bloquant la queue du serpent une fois que sa tête dépasse, après l'avoir préalablement poussé à rentrer dans un tube en plastique dont le diamètre est légèrement supérieur à celui du corps. On collecte ensuite les gouttelettes de venins obtenues une fois que le serpent a piqué à travers la membrane de paraffine qui lui est présentée (figure 4).

La plupart de ces serpents sont inoffensifs ou trop petits pour provoquer une envenimation grave, toutefois une dizaine de cas de décès d'enfants et d'adultes consécutives à des piqûres par *Atractaspis microlepidota, irregularis* et *enggadensis* ont été décrits à ce jour [5-10]. La mort survient alors rapidement, en moins d'une heure, par arrêt du cœur consécutivement à un syndrome coronarien aigu, et à un blocage auriculo-ventriculaire sévère [11]. Aucune neurotoxicité post- ou pré-synaptique n'a été observée en laboratoire sur des préparations nerf/muscle en présence de venin complet d'*Atractaspis engaddensis* [12]. D'un point de vue moléculaire, les venins des *Atractaspis* renferment de nombreux composés comme ont pu le révéler différentes études protéomiques réalisées par spectrométrie de masse et gels bi-dimensionnels [13-15]. Ainsi, une centaine de composés dont la masse varie de 600 à 65 000 Daltons a été identifiée après analyse des venins bruts d'*Atractaspis microlepidoda* et *irregularis*. Dans le cas du venin d'*A. microlepidota* on observe de nombreuses petites molécules comprises entre 600-4000 daltons, et un ensemble de protéines dont la masse moléculaire va de 35 à 66 kDa [16]. Plusieurs spots protéiques sont également visibles pour des masses d'environ 12-13 kDa. Le séquençage de l'extrémité N-terminale de certains de ces composés a révélé de très fortes similitudes avec des phospholipases de types A_2 pour ce qui est des composés de 12-13 kDa, et de protéases pour une protéine de 36 kDa. Les petites molécules sont très majoritairement représentées par les sarafotoxines, des analogues structuraux et fonctionnels des endothélines de mammifères (voir ci-après).

1.3. Envenimations non mortelles par des *Atractaspis* sp

En 1991 et 1999, deux cas d'envenimations non mortelles chez l'homme après piqûres respectivement par un *Atractaspis bibronii* et *engaddensis* ont été publiés [17, 18]. Dans les deux cas, les piqûres ont eu lieu au niveau d'un doigt avec des envenimations provoquées par un seul crochet, et les personnes concernées ont été rapidement hospitalisées. Dans le cas le plus documenté [18] qui concernait une personne de 69 ans, des signes locaux d'envenimation sont apparus 5 minutes après la piqûre : fort œdème, érythème et engourdissement. Au bout de 15 minutes, les premiers effets toxiques ont été notés : faiblesse générale, transpiration abondante et pâleur, suivis de fluctuations de la conscience. Au cours des 15 minutes suivantes, la conscience du patient est redevenue normale, laissant place à des vomissements et au développement d'une diarrhée aqueuse sans saignement. La tension du patient était alors de 170/70 au lieu de 140/80 normalement. Le patient a été admis à l'hôpital 2 heures après la piqûre où il a été mis sous perfusion de sérum physiologique. Après examen, il est apparu anxieux, avec un œdème s'étendant au-delà de l'avant-bras, associé à un hématome localisé au niveau du doigt piqué, et une perte de sensibilité locale. D'un point de vue cardiaque, 2 heures après la piqûre a été notée une augmentation significative de la pression sanguine avec des valeurs autour de 180/110, alors que le rythme cardiaque restait inchangé. Trois heures plus tard, la pression sanguine était revenue à sa valeur normale. Au cours des heures qui ont suivi, des vésicules séreuses sont également apparues au niveau de l'index, et l'œdème s'est étendu jusqu'à l'épaule. Au second jour, l'œdème a commencé à se résorber, la sensibilité dans le bras est progressivement revenue à la normale, et la pression sanguine s'est maintenue à sa valeur de référence. Dans les semaines qui ont suivi, les vésicules se sont progressivement résorbées, et au bout d'un mois, le patient avait récupéré l'ensemble de la fonctionnalité de son bras, de sa main et de son doigt, avec toutefois la persistance pendant plusieurs mois d'une décoloration et d'une perte de sensibilité locales.

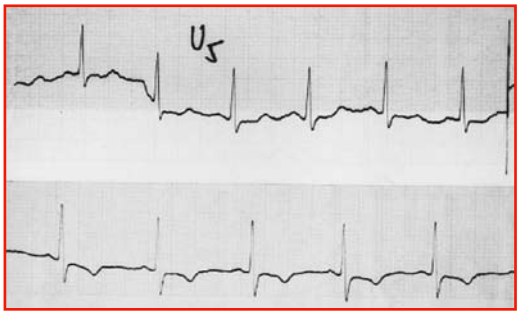


Figure 5. En haut, ECG lors de l'admission à l'hôpital. En bas ECG 24 heures après la piqûre : notez l'inversion des ondes T.

L'électrocardiogramme effectué lors de l'admission de ce patient à l'hôpital a montré un rythme cardiaque sinusal normal, une absence de bloc auriculo-ventriculaire, avec toutefois une réduction de l'amplitude des ondes T dans les dérivations DI et aVL. Après 24 heures, l'ECG montra une nouvelle inversion des ondes T (figure 5) dans les dérivations V5 et V6, qui est progressivement redevenue normale au cours des jours suivants.

Pendant l'hospitalisation, aucune arythmie n'a été observée, aucune douleur au niveau de la poitrine n'est apparue, et l'ensemble des enzymes cardiaques est resté à un niveau normal. Un test d'effort ainsi qu'une angiographie multiplane, effectués 5 mois après la piqûre, n'ont pas révélé de signe d'ischémie cardiaque et ont montré un fonctionnement ventriculaire gauche normal.

2. LES SARAFOTOXINES : LES COMPOSÉS MAJEURS DES VENINS DES *ATRACTASPIS*

2.1. Les sarafotoxines

Les sarafotoxines (SRTX) forment avec les endothélines (ET) une famille homogène de puissants vasoconstricteurs [19, 20]. Présentes uniquement et en grandes quantités dans les venins des serpents du genre *Atractaspis*, elles doivent leur appellation au nom hébreu de l'espèce *Atractaspis*

engaddensis, *Saraf Ein Gedi*, dans laquelle elles furent isolées et caractérisées pour la première fois [21, 22]. Les endothélines quant à elles, sont produites en très faibles quantités par les cellules endothéliales du système cardio-vasculaire des vertébrés et ont un mode d'action de type hormonal. Elles jouent un rôle important dans la régulation des fonctions vasculaires, ainsi que dans diverses manifestations cardiopatho-physiologiques, telles que : l'hypertension, les défaillances rénales aiguës, ou l'angine de poitrine [23]. Les SRTXs et les ETs ont environ 60% d'identité de séquences (figures 7A, B et C).

Elles présentent toutes un motif structural commun composé de 21 acides aminés et de deux ponts disulfure invariants entre les cystéines +1/+15 et +3/+11. Les SRTXs et les ETs adoptent la même conformation de type CSH (Cystein stabilized α helical motif) caractérisée par :

i) une structure étendue des 4 acides aminés N-terminaux,
ii) un coude entre les positions +5 et +8,
iii) une conformation en hélice α du segment Lys_9-Cys_{15}, et,
iv) l'absence de conformation du domaine C-terminal (figure 6).

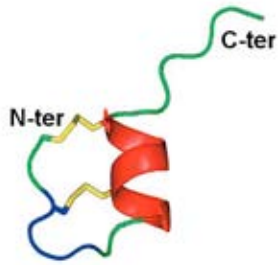


Figure 6. Structure tri dimensionnelle de SRTX-b (PDB : 1srb). Le coude est en bleu, les extrémités N- et C- terminales non structurées sont en vert, l'hélice alpha est en rouge, et les deux ponts disulfure sont représentés en jaune.

On distingue à ce jour deux familles de SRTXs. La première est constituée de 7 isoformes de 21 acides aminés présentes dans les venins d'*Atractaspis engaddensis* et *Atractaspis bibroni*. Elles ont été isolées par extraction/purification à partir du venin [21, 24] ou par clonage de leurs précurseurs [25]. Les trois premières notées SRTX-a, b et c l'ont été à partir du venin d'*Atractaspis engaddensis* dont environ 30% des composés correspondent à des SRTXs. La comparaison de leurs structures primaires souligne les fortes similitudes qui existent entre elles avec au minimum 85 % d'identité stricte dont une même extrémité C-terminale (figure 7B).

	1				5					10					15						21			24	25					31	
A)	**C**	T	**C**	F	T	Y	K	**D**	K	**E**	**C**	V	Y	Y	**C**	H	L	D	I	I	**W**										ET-3
	C	T	**C**	F	T	Y	K	**D**	K	**E**	**C**	V	Y	Y	**C**	H	L	D	I	I	**W**	I	N	T	P	E	Q	T	V	P	Y	ET-3_{31}
	C	S	**C**	S	S	L	M	**D**	K	**E**	**C**	V	Y	F	**C**	H	L	D	I	I	**W**										ET-1
	C	S	**C**	S	S	L	M	**D**	K	**E**	**C**	V	Y	F	**C**	H	L	D	I	I	**W**	V	N	T	P	E	H	V	V	P	Y	ET-1_{31}
	C	S	**C**	S	S	W	L	**D**	K	**E**	**C**	V	Y	F	**C**	H	L	D	I	I	**W**										ET-2
	C	S	**C**	S	S	W	L	**D**	K	**E**	**C**	V	Y	F	**C**	H	L	D	I	I	**W**	V	N	T	P	E	Q	T	A	P	Y	ET-2_{31}
B)	**C**	S	**C**	K	D	M	T	**D**	K	**E**	**C**	L	N	F	**C**	H	Q	D	V	I	**W**										SRTX-a
	C	S	**C**	K	D	M	S	**D**	K	**E**	**C**	L	N	F	**C**	H	Q	D	V	I	**W**										SRTX-a1
	C	S	**C**	K	D	M	T	**D**	K	**E**	**C**	L	Y	F	**C**	H	Q	D	V	I	**W**										SRTX-b
	C	S	**C**	K	D	M	S	**D**	K	**E**	**C**	L	Y	F	**C**	H	Q	D	V	I	**W**										SRTX-b1
	C	T	**C**	N	D	M	T	**D**	E	**E**	**C**	L	N	F	**C**	H	Q	D	V	I	**W**										SRTX-c
	C	T	**C**	K	D	M	T	**D**	K	**E**	**C**	L	Y	F	**C**	H	Q	G	I	I	**W**										SRTX-e
C)	**C**	S	**C**	A	D	M	T	**D**	K	**E**	**C**	L	Y	F	**C**	H	Q	D	V	I	**W**										Btx
D)	**C**	S	**C**	N	D	I	N	**D**	K	**E**	**C**	M	Y	F	**C**	H	Q	D	V	I	**W**	D	E	P							SRTX-m
	C	S	**C**	N	D	M	N	**D**	K	**E**	**C**	M	Y	F	**C**	H	Q	D	V	I	**W**	D	E	P							SRTX-m1
	C	S	**C**	N	D	I	N	**D**	K	**E**	**C**	M	Y	F	**C**	H	Q	D	I	I	**W**	D	E	P							SRTX-m2
	C	S	**C**	N	D	M	N	**D**	K	**E**	**C**	V	Y	F	**C**	H	L	D	I	I	**W**	D	E	P							SRTX-m3
	C	S	**C**	N	N	M	S	**D**	K	**E**	**C**	L	N	F	**C**	N	L	D	I	I	**W**	E	N	V							SRTX-m4
	C	S	**C**	N	D	M	N	**D**	K	**E**	**C**	V	Y	F	**C**	H	Q	D	I	I	**W**	D	E	P							SRTX-m5
E)	**C**	S	**C**	T	D	M	S	**D**	L	**E**	**C**	M	N	F	**C**	H	K	D	V	I	**W**	I	N	R	N						SRTX-i1
	C	S	**C**	A	D	M	S	**D**	L	**E**	**C**	M	N	F	**C**	R	L	D	V	M	**W**	V	N	R	N						SRTX-i2
	C	S	**C**	T	D	M	S	**D**	L	**E**	**C**	M	N	F	**C**	H	K	D	V	I	**W**	V	N	R	N						SRTX-i3
F)	**C**	S^{16} T^{4}	**C**	N^{7} K^{5} S^{4} A^{3} F^{2} T^{1}	D^{15} S^{4} T^{2} N^{1}	M^{14} W^{2} L^{2} I^{2} Y^{2}	S^{6} T^{5} N^{5} L^{2} M^{2} K^{2}	**D**	K^{18} L^{3} E^{1}	**E**	**C**	V^{8} L^{8} M^{6}	Y^{15} N^{7}	F^{20} Y^{2}	**C**	H^{20} N^{1} R^{1}	Q^{11} L^{9} K^{2}	D^{21} G^{1}	I^{11} V^{11}	I^{21} M^{1}	**W**	D^{5} V^{4} I^{2} E^{1}	N^{7} E^{5}	P^{4} R^{3} T^{3} V^{1}	P^{3}	E^{3}	Q^{2} H^{1}	T^{2} V^{1}	V^{2} A^{1}	P^{3}	Y^{3}	

Figure 7. Alignement des séquences en acides aminés des endothélines humaines et des sarafotoxines. A) endothélines humaines courtes et longues. B) Sarafotoxines de 21 acides aminés d'*A. engaddensis*. C) Bibrotoxine d'*A. bibroni*. D) sarafotoxines de 24 acides aminés d'*A. microlepidota.* E) Sarafotoxines de 25 acides aminés d'*A. irregularis*. F) Variabilité en acides aminés. Les acides aminés invariants sont en caractère gras. La fréquence des différents acides aminés aux positions non conservées est indiquée en indice.

Les isoformes a et b qui présentent une même toxicité avec une DL_{50} chez la souris d'environ 0,01 μg/g, ne diffèrent que par une unique substitution à la position +13 : asparagine en tyrosine. La SRTX-c qui est la plus abondante dans le venin d'*A. engaddensis* est aussi 30 fois moins toxique (DL_{50} = 0,3 μg/g). Les trois autres isoformes notées SRTX-a1, b1 et e, ont été caractérisées après clonage de leurs précurseurs. Une seule sarafotoxine a, à ce jour, été caractérisée dans le venin d'*Atractaspis bibronii* : la bibrotoxine (BTX), qui diffère de la SRTX-b uniquement par la présence d'une alanine en position +4 au lieu d'une lysine (figure 7C). La comparaison des sarafotoxines de 21 acides aminés avec les endothélines de mammifères (figure 7A), révèle environ 60% d'identité avec les SRTXs, les différences les plus significatives se situant principalement à l'extrémité N-terminale.

La seconde famille renferme les SRTXs dites « longues » car présentant une extension de leurs extrémités C-terminales (figures 7D et E). Ces dernières n'ont été identifiées à ce jour que dans les venins d'*Atractaspis microlepidota et d'A. irregularis* [13-15], par clonage de leurs précurseurs et analyse de la composition de leurs venins par spectrométrie de masse. Ces SRTX-longues constituent une nouvelle famille de molécules caractérisées par une extension de leurs extrémités C-terminales. Les molécules majoritaires identifiées dans ces deux venins sont respectivement composées de 24 et 25 acides aminés. L'extension C-terminale des SRTXs d'*Atractaspis microlepidota* étant « -D^{22}-E^{23}-P^{24} », ou « -E^{22}-N^{23}-V^{24} », alors que chez *Atractaspis irregularis* elle est de type « -I^{22}-N^{23}-R^{24}-N^{25}», ou « -V^{22}-N^{23}-R^{24}-N^{25}». Les SRTXs longues présentent la structure tridimensionnelle de type CSH « commune » aux sarafotoxines et endothélines de 21 acides aminés, l'extension C-terminale n'adoptant pas de conformation particulière. Trois isoformes d'endothélines longues constituées de 31 acides aminés, et biologiquement actives au niveau pulmonaire, ont également été décrites [26-28]. Ces trois isoformes résultent du clivage par une chymase du précurseur des endothélines (la big-endothéline) et ont des extensions C-terminale différentes « -V/I^{22}-N^{23}-T^{24}-P^{25}-E^{26}-H/Q^{27}-T/V^{28}-V/A^{29}-P^{30}-Y^{31}», de celles des SRTXs-longues. On peut toutefois noter, que les deux premiers acides aminés des extensions des SRTXs longues d'*A. irregularis* (figure 7E) sont identiques avec ceux des ET-longues (figure 7A).

2.2. Cibles cellulaires et mode d'action des SRTXs

Les SRTXs et les ETs se lient aux muscles lisses de plusieurs organes : intestin, utérus, aorte, vaisseaux sanguins, mais aussi muscle cardiaque et différents tissus cérébraux, *via* des récepteurs identiques [29-32]. Ainsi, il a été démontré que la SRTX-b se lie spécifiquement avec une forte affinité, de manière saturable et réversible à des préparations de membranes auriculaires [21]. Cette liaison est efficacement inhibée par la SRTX-a, SRTX-b et SRTX-c, avec des concentrations inhibitrices moyennes (IC_{50}) respectives de 30, 25 et 100 nM. D'autres expériences de liaison ont également montré que la ^{125}I-SRTX-b reconnaît des sites dans le cerveau de rat, et plus particulièrement au niveau de cervelet (K_D= 3,5nM), ou du cortex cérébral (K_D=0,3nM) [29]. Par ailleurs, il a été démontré que :

i) l'activé biologique des sarafotoxines est associée à une mobilisation d'ions Ca^{2+} intracellulaires,

ii) que la liaison de la SRTX-b iodée n'est pas affectée par l'action de bloqueurs spécifiques des canaux Ca^{2+} tels le vérapamil ou la nimodipine, et

iii) que la liaison de la SRTX-b induit l'hydrolyse des phosphoinositides. L'ensemble de ces résultats suggère que les sarafotoxines ainsi que les endothélines utilisent la voie de transduction du signal par les phosphoinositides *via* des récepteurs spécifiques couplés à une protéine G qui activerait des phospholipases de type C et D. Plusieurs sous-types de récepteurs reconnus par les SRTXs et les ETs, ont été identifiés [33-36].

Il s'agit de protéines glycosylées [37, 38] dont la taille varie entre 30 et 70 kDa, contenant sept domaines transmembranaires (figure 8). L'interaction des endothélines induit une série de ré-

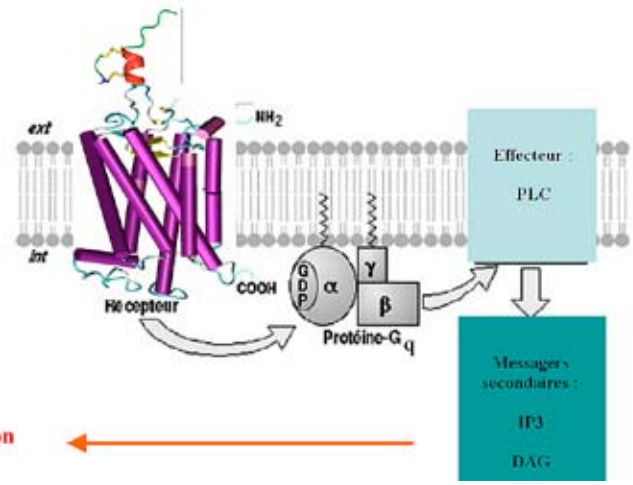


Figure 8. Représentation schématique de l'activation d'un récepteur ETR couplé à une protéine-G, par une sarafotoxine.

ponses fonctionnelles *via* l'activation de la phospholipase C (PLC) et d'une protéine de liaison à la guanosine triphosphate 5GTP. L'activation de la PLC induit l'hydrolyse du phosphatidyl-inositol-4-5-biphosphate (PIP_2), et la formation de 1, 4, 5-inositol triphosphate (IP3) et l'accumulation du 2-diacylglycérol (DAG). La présence d'IP3 stimule la libération de calcium par les organelles intracellulaires, incluant celles du réticulum endoplasmique. Le calcium s'associe au DAG, pour activer la MLCK (*Myosine Light Chain Kinase*), qui va induire la vasoconstriction.

Les isoformes ET-1 et ET-2 ont des affinités similaires pour ET_A-R, alors que ET-3 reconnaît 1000 fois moins bien le sous-type ET_A-R. La seconde famille de récepteurs : ET_B-R apparaît moins sélective puisque les trois isoformes d'endothélines ainsi que les sarafotoxines interagissent avec la même affinité. Pour pouvoir rendre compte de la distribution tissulaire des sites de fixation des endothélines, ainsi que des différents effets biologiques mis en évidence, l'existence d'autres sous-types de récepteurs doit être postulée. Ainsi, il a récemment été suggéré que la capacité de résistance de la mangouste d'Egypte à de très fortes concentrations de SRTX-b ou d'ET-1, serait due à une nouvelle famille de sites de liaison spécifiques des SRTXs et des ETs localisés au niveau du cerveau et des tissus cardiovasculaires [39].

D'autre part, un nouveau sous-type de récepteurs aux endothélines nommé ET_{B1}-R a été mis en évidence dans différentes régions du cerveau et de l'atrium. Il est caractérisé par des sites de haute affinité de l'ordre du picomolaire pour les trois ETs ainsi que pour les SRTX-b et c [40]. L'existence d'un sous-type de récepteur spécifique de l'ET-3 (ET_C-R) a été rapportée chez la grenouille *Xenopus laevis* [41]. Enfin, un sous-type noté ET_{B2}-R qui lie les trois endothélines humaines avec une affinité nanomolaire équivalente, alors que les SRTX-b et -c sont respectivement reconnus avec des affinités 100 et 1000 fois inférieures, a lui été mis en évidence chez la caille [42].

2.3. Etudes des relations structure-fonction des SRTXs et des ETs

De nombreuses études structure/fonction ont été réalisées afin d'identifier le site fonctionnel par lequel les SRTXs et les ETs interagissent avec leurs récepteurs. Ainsi, il a été établi que le potentiel vasoconstricteur des SRTX-a, b et c sur des préparations de membranes d'aorte de lapin variait en fonction de leurs structures primaires : SRTX-b > SRTX-a > SRTX-c [43]. Les SRTX-b et a n'étant différentes que par une unique substitution en position +13 : tyrosine *versus* asparagine (figure 7B). Par ailleurs, la SRTX-c, la moins toxique de ces trois isoformes, contient respectivement 3 et 4 mutations par rapport à la SRTX-a et à la SRTX-b, parmi lesquelles le remplacement de la sérine en position +2 par une thréonine, comme c'est également le cas pour la moins active des ETs : l'ET-3 (Fig. 7A). L'importance de la présence d'une sérine en position +2 a par ailleurs été établie

expérimentalement [44]. Une étude effectuée sur l'endothéline-1, a établi l'importance également de l'extrémité C-terminale et en particulier le tryptophane +21, ainsi que des deux ponts disulfure vis-à-vis de l'activité vasoconstrictrice [45]. Enfin, l'importance des fonctions carboxyliques des acides aminés : aspartique en position +8 et glutamique en position +10, a été mise en évidence par mutagenèse dirigée [46]. Ces résultats sont confirmés par le fait que 7 acides aminés sont invariants pour l'ensemble des isopeptides SRTXs et ETs : Cys1/3 et 11/15, Asp8, Glu10, Trp21, la plus grande variabilité en séquence au sein de cette famille de molécules étant observée au niveau du coude β entre les acides aminés +5 et +8 (figure 7F). Enfin, l'étude des propriétés de liaison d'une SRTX longue [13], a révélé l'incapacité de cette dernière à entrer en compétition avec la SRTX-b (constituée de 21 acides aminés) vis-à-vis de la liaison aux récepteurs des endothélines. Ce résultat suggère que l'extrémité C-terminale des SRTX longues pourrait être responsable d'une modulation de l'affinité et/ou de la spécificité de liaison de ces toxines pour ces mêmes récepteurs.

2.4. Les précurseurs des sarafotoxines

Nous avons précédemment mentionné que les SRTXs sont surproduites dans les venins, alors que les ETs sont détectées à de faibles concentrations chez les mammifères. Dans le but d'étudier le métabolisme par les glandes à venin des SRTXs, nous avons entrepris l'étude de la structure des précurseurs codant les sarafotoxines, puis comparé ces dernières à celle des précurseurs des ETs (figure 9 ci-dessous). Les endothélines sont produites sous la forme de «big-ET» : pro-forme inactive constituée de 39 acides aminés, issues de la maturation de longs précurseurs de 178 à 224 acides aminés, grâce à la présence de deux doublets basiques de part et d'autre de la big-ET [47]. De tels doublets basiques sont des séquences connues pour être des sites de coupures d'enzymes de maturation de type trypsique, qui sont souvent impliquées dans les processus de maturation de précurseurs protéiques [48]. Finalement, une molécule d'endothéline biologiquement active est générée par molécule de précurseur, après action de l'endothelin-converting-enzyme (ECE) spécifique du lien peptidique -Trp_{21}-Val_{22}-, la présence d'un tryptophane en position 21 de la big-endothéline étant indispensable pour assurer l'activité protéolytique de l'ECE [49]. Il est à noter que deux autres doublets basiques entourent une séquence incomplète d'endothéline notée « ET-like » dont le rôle et l'origine restent encore inconnus.

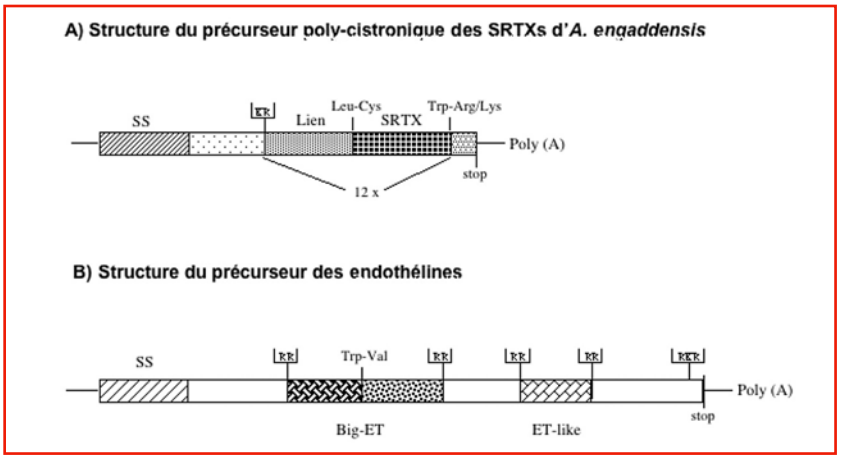


Figure 9. Comparaison de la structure du précurseur des sarafotoxines d'*Atractaspis engaddensis* (A) avec celle du précurseur des endothélines (B). «SS» indique la séquence signal. La position des doublets et du triplet basiques le long des précurseurs est symbolisé par des crochets ouverts. « Stop » indique la fin de la phase ouverte de lecture (ORF).

À ce jour, deux types de précurseurs des sarafotoxines différents entre eux et par rapport à ceux des endothélines ont été caractérisés. Dans le cas d'*Atractaspis engaddensis* [25], et d'*Atractaspis microlepidota* [13], nous avons mis en évidence des précurseurs dit « poly-cistroniques » en ce sens qu'une molécule de précurseur code pour plusieurs molécules (jusqu'à 12) de sarafotoxines. Cette organisation dite en «chapelet» est unique par sa régularité au sein des précurseurs codant des toxines de serpent à ponts disulfure. Les différentes copies de sarafotoxines sont séparées les unes des autres par un peptide « espaceur » de 19, 20 ou 24 acides aminés, conservé au sein d'un même précurseur, et ne présentant aucun point commun avec les 18 acides aminés qui forment les big-endothélines. Au total, chez *A. engaddensis* ce sont cinq isoformes différentes de sarafotoxines notées : SRTX-a, a1, b, e, et c, qui sont codées par au moins deux précurseurs différents. L'isoforme SRTX-c qui est la plus abondante dans le venin, est également la plus représentée au sein du précurseur, ce qui suggère une maturation complète de ce dernier. La présence d'une paire d'acides aminés basiques aux positions +36/+37 du pro-polypeptide de 506 acides aminés qui code les SRTXs d'*A. engaddensis*, pourrait constituer un premier site de maturation. Toutefois, il est fort probable que la maturation complète d'un tel précurseur pour aboutir à libération des douze molécules de SRTXs implique l'action de deux endopeptidases qui restent à localiser et identifier, et dont la spécificité est différente de celle de l'ECE. La seule indication indirecte dont on dispose actuellement est, la capacité de la levure *Pichia pastoris* à réaliser la maturation complète du précurseur des SRTXs d'*A. engaddensis* [50].

Le second précurseur poly-cistronique est celui qui code les sarafotoxines longues (de 24 acides aminés) d'*A. microlepidota* [13]. Bien qu'il soit incomplet, le fragment cloné qui correspond à l'extrémité C-terminale du précurseur, révèle la présence de 5 isoformes différentes notées SRTX-m à -m4 (figure 7D). Ici également les différentes copies de SRTXs sont régulièrement séparées les unes des autres par un peptide espaceur significativement différent à la fois en longueur et en séquence de celui qui est trouvé dans le cas des précurseurs des SRTXs d'*A. engaddensis*. En raison des différences de séquences qui existent de part et d'autre des copies de SRTX-longues d'*A. microlepidota*, il est fort probable là également que des endopeptidases originales soient responsables de la maturation de ce nouveau précurseur.

Ainsi, la découverte de ces précurseurs «poly-cistroniques» semble constituer une stratégie simple, économique et efficace d'amplification de la production des SRTXs dans les venins en question. Toutefois, cette structure pose le problème du processus de maturation qui aboutit à la libération dans la lumière de la glande à venin des isoformes de SRTXs. Les enzymes responsables de cette maturation ne sont pas connues à ce jour. Aucun autre précurseur codant des toxines animales à ponts disulfure et présentant une telle organisation régulière n'a été identifié jusqu'à maintenant.

Dans le but d'identifier de nouvelles SRTXs, et également d'établir si l'organisation poly-cistronique des précurseurs des SRTXs est une caractéristique de cette famille originale de toxines, nous avons récemment procédé au clonage des précurseurs des sarafotoxines d'*A. irregularis*, ainsi qu'à l'analyse par spectrométrie de masse du venin [15]. Il s'agissait du premier travail d'analyse moléculaire et génétique de cette espèce d'*Atractaspis*. L' analyse et le séquençage par spectrométrie de masse des fractions susceptibles de correspondre à des SRTXs a tout d'abord révélé la présence dans le venin de 3 isoformes différentes et majoritaires de SRTXs longues de 25 acides aminés notées : SRTX-i1, i2 et i3 (figure 7E). Ces dernières sont les premières SRTXs jamais décrites dans le venin d'*A. irregularis*. Par ailleurs, le clonage de leurs précurseurs a mis en évidence des précurseurs mono-cistroniques.

Bien qu'ils soient mono-cistroniques, les précurseurs des SRTXs d'*A. irregularis* ne présentent aucune homologie d'organisation ni de séquence avec ceux des précurseurs des endothélines [15, 20]. La présence de deux doublets d'acides aminés basiques en amont et en aval de la séquence mature de ces nouvelles SRTXs, suggère une maturation de ces précurseurs, principalement par l'action d'endopeptidases de type trypsique. C'est la première fois qu'est noté l'observation de molécules apparentées mais codées par des précurseurs différents.

2.5. Les gènes des SRTXs

Bien que SRTXs et ETs forment une même famille d'isopetides vasoactifs, nous avons vu qu'ils ne sont pas issus de précurseurs similaires. La présence de répétitions au sein des pro-polypeptides codant deux des familles de SRTXs suggère fortement la duplication d'un exon ancestral codant un même motif peptidique constitué d'un lien «espaceur» puis d'une séquence de sarafotoxine. La diversité de structure primaire des répétitions résulte probablement d'évènements mutationnels plus récents à l'origine des différentes isoformes de SRTXs. Le clonage et l'analyse d'un fragment d'ADN génomique codant la SRTX-c a confirmé cette hypothèse [51]. En effet, l'exon code pour une séquence «espaceur» et une sarafotoxine. Une structure génomique similaire existe probablement au niveau du gène des SRTXs d'*A. microlepidota* comme le laissent présager les caractéristiques structurales communes à ces deux familles de précurseurs poly-cistroniques [52, 53]. Par ailleurs, le clonage et la caractérisation des gènes des endothélines démontrent un découpage en cinq exons différents, qui ne présentent aucune similitude d'organisation, de structure ni de séquence avec l'exon de la SRTX-c [54-58]. Ainsi, et en dépit des fortes homologies de structure et d'activité biologique existant entre les SRTXs et les ETs, leurs gènes présentent des organisations différentes, suggérant des chemins évolutifs distincts.

2.6. Un premier sérum antivenineux efficace contre *Atractaspis microlepidota*

Jusqu'à l'année dernière, aucun sérum antivenimeux n'était disponible en cas d'envenimation par des serpents du genre *Atractaspis*. Très récemment, un antisérum bivalent car dirigé à la fois contre les envenimations provoquées par deux serpents d'Arabie Saoudite : *Walterinnesia æegyptia* (cobra noir du désert) et *Atractaspis microlepidota* (vipère taupe), a été obtenu [11]. La démarche expérimentale suivie est très originale, puisqu'elle a consisté à utiliser comme antigène, le produit du couplage chimique entre la fraction « sarafotoxines » du venin d'*A. microlepidota*, qui contient toute la toxicité du venin complet, et la principale fraction toxique T_{III} du venin de *W. aegyptia*. La fraction de conjugués ainsi obtenue, est caractérisée par une toxicité (DL_{50}) de 408,0 µg/kg, au lieu de 10,0 et 53,5, respectivement pour les fractions « sarafotoxines » et T_{III}. L'immunisation de chevaux avec la fraction d'immunoconjugués a duré 8 mois et s'est poursuivie pendant 2 mois supplémentaires en ajoutant les venins complets. L'immunsérum ainsi généré a été extrait, puis traité enzymatiquement afin de préparer des fragments $F(ab')_2$. Cet anti-sérum protège les souris et les rats contre les effets toxiques des deux venins respectivement à hauteur de 20 et 50 DL_{50} pour *A. microlepidota* et *W. aegyptia*. Qui plus est, il est capable de protéger tous les rats, si on administre l'anti-sérum par voie intraveineuse au plus tard 5 minutes après injection d'une dose minimale mortelle (DMM), soit 33,4 µg/kg, de venin d'*A. microlepidota*. De même, cet anti-sérum neutralise complètement les manifestations hémorragiques et nécrotiques du venin d'*A. microlepidota*, et ce aussi bien *in vitro* qu'*in vivo*. Enfin, le prétraitement de lapins avec l'anti-sérum empêche toutes les manifestations cardiaques induites par le venin d'*A. microlepidota*.

Cette stratégie originale d'immunisation a donc i) permis de contourner la très faible immunogénicité des sarafotoxines, due à leur faible masse moléculaire (2900 daltons environ), comme l'indique l'impossibilité des auteurs de ce travail à d'obtenir un antisérum protecteur par immunisation avec le venin complet d'*A. microlepidota*, et ii) d'obtenir le premier anti-sérum efficace en cas d'envenimation par un serpent du genre *Atractaspis*.

CONCLUSION

L' ensemble des résultats relatés dans cet article, indique que certains venins des serpents du genre *Atractaspis* sont susceptibles d'être mortels pour l'homme, à la suite de dérèglements du système cardio-vasculaire. Toutefois, un premier sérum antivenimeux efficace contre les envenimations par le serpent *Atractaspis microlepidota*, l'un des Atracstaspididés décrit comme mortel, vient d'être obtenu, laissant envisager la possibilité d'en obtenir prochainement contre les autres espèces d'*Atractaspis* responsables d'envenimations chez l'homme. Les principales molécules responsables de cette toxicité sont les sarafotoxines, des analogues structuraux et fonctionnels des endothélines. Bien qu'elles forment une même famille de peptides vaso-actifs, sarafotoxines et endothélines diffèrent fondamentalement à la fois par leur diversité structurale, l'organisation de leurs précurseurs, ainsi que par l'organisation de leurs gènes, suggérant des origines et des chemins évolutifs distincts. Depuis leur découverte en 1982, et tout particulièrement les apports récents de la biologie moléculaire et des approches protéomiques, il ressort que les venins des serpents du genre *Atractaspis* renferment, comme c'est le cas pour d'autres animaux venimeux, une grande diversité d'isoformes d'un même composé. Cette diversité dont on peut penser qu'elle reflète un besoin d'adaptation au cours de l'évolution des prédateurs vis-à-vis de la diversité écologique des proies est probablement le reflet d'une non moins grande diversité de récepteurs. Ainsi, ces nouvelles sarafotoxines constituent des outils de choix pour rechercher et identifier de nouveaux récepteurs aux endothélines, dont on perçoit de plus en plus l'importance physiologique chez les mammifères, et en particulier en cancérologie [59].

RÉFÉRENCES

1. Reinhardt IT. Kongelige danske Videnskabernes Selskabs. Afhandlinger 1843; 10: 223-279.
2. Smith A. Illustrations of the Zoology of South Africa, Reptilia. London: Smith, Elder & Co, 1848.
3. Kochva E. *Atractaspis* (Serpentes, Atractaspididae) the burrowing asp; a multidisciplinary minireview. Bull. nat. Hist. Mus. Lond. (Zool) 2002; 68: 91-99.
4. David P, Ineich I. Les serpents venimeux du monde : systématique et répartition. Dumerilia 1999; 3: 1-500.
5. Chajek T, Rubinger D, Alkan M, Melmed RM, Gunders AE. Anaphylactoid reaction and tissue damage following bite by *Atractaspis engaddensis*. Trans R Soc Trop Med Hyg 1974; 68: 333-337.
6. Corkill NL, Ionides CJ, Pitman CR. Biting and poisoning by the mole vipers of the genus *Atractaspis*. Trans R Soc Trop Med Hyg 1959; 53: 95-101.
7. Gunders AE. Clinical and biochemical observations following bites of *Atractaspis engaddensis*. Rofe Hamishpaha (the Family Physician) 1997; 7: 119-122.
8. Mann G, Gunders AE. Epidemiology of snake-bites in Israel. Rofe Hamishpaha (the Family Physician) 1977; 7: 82-87.
9. Trape JF, Mané Y. Guide des serpents d'Afrique Occidentale. Paris : 2006 ; 226 p.
10. Warrell DA, Ormerod LD, Davidson NM. Bites by might adder *Causus maculatus* and the burrowing vipers (genus *Atractaspis*) in Nigeria. Am. J. Trop. Med. Hyg 1976; 25: 517-529.
11. Ismail M, Al-Ahaidib MS, Abdoon N, Abd-Elsalam MA. Preparation of a novel antivenom against *Atractaspis* and *Walterinnesia* venoms. Toxicon 2007; 49: 8-18.
12. Weiser E, Wollberg Z, Kochva E, Lee SY. Cardiotoxic effects of the venom of the burrowing asp, *Atractaspis engaddensis* (Atractaspididæ, Ophidia). Toxicon 1984; 22: 767-774.
13. Hayashi MAF, Ligny-Lemaire C, Wollberg Z, Wery M, Galat A, Ogawa T *et al*. Long-sarafotoxins: characterization of a new family of endothelin-like peptides. Peptides 2004; 25: 1243-1251.

14. Menin L *et al*. The proteome of *Atractaspis microlepidota microlepidota* snake venom reveals long-sarafotoxins, a family of endothelin-like peptides. Proceedings of the 15th European Symposium on Animal, Plant and Microbial Toxins (Slovenia), 2004; p 68.
15. Quinton L, Le Caer JP, Phan G, Ligny-Lemaire C, Bourdais-Jomaron J, Ducancel F *et al*. Characterization of toxins within crude venoms by combined use of Fourier transform mass spectrometry and cloning. Anal Chem 2005; 77: 6630-6639.
16. Wéry M. Étude de la composition protéique du venin et du précurseur des sarafotoxines chez *A. microlepidota microlepidota*. DEA "Interactions toxiques dans les écosystèmes et biotechnologies liées aux toxines" 1998; Muséum National d'Histoire Naturelle (Paris, France).
17. Kirchberg JS, Davidson TM. Envenomation by the colubrid snake *Atractaspis bibronii*: a case report. Toxicon 1991; 29: 379-381.
18. Kurnik D, Haviv Y, Kochva E. A snake bite by the Burrowing Asp *Atractaspis engaddensis*. Toxicon 1999; 37: 223-227.
19. Bdolah A, Wollberg Z., Kochva E. Sarafotoxins: a new group of cardiotoxic peptides from the venom of *Atractaspis*. In: Harvey AL (Ed.), Snake Toxins: Pergamon Press; 1991; 415-424.
20. Ducancel F. Endothelin-like peptides. Cell Mol Life Sci 2005; 62: 2828-2839.
21. Kloog Y, Ambar I, Sokolovsky M, Kochva E, Wollberg Z, Bdolah A. Sarafotoxin, a novel vasoconstrictor peptide: phosphoinositide hydrolysis in rat heart and brain. Science 1988; 242: 268-270.
22. Kochva E, Viljoen CC, Botes DP. A new type of toxin in the venom of snakes of the genus *Atractaspis* (Atractaspidinæ). Toxicon 1982; 20: 581-592.
23. Remuzzi G, Perico N, Benigni A. New therapeutics that antagonize endothelin: promises and frustrations. Nat Rev Drug Discov 2002; 1: 986-1001.
24. Becker A, Dowdle EB, Hechler U, Kauser K, Donner P, Schleuning WD. Bibrotoxin, a novel member of the endothelin/sarafotoxin peptide family, from the venom of the burrowing asp *Atractaspis bibroni*. FEBS Lett 1993; 315: 100-103.
25. Ducancel F, Matre V, Dupont C, Lajeunesse E, Wollberg Z, Bdolah A et al. Cloning and sequence analysis of cDNAs encoding precursors of sarafotoxins. J Biol Chem 1993; 268: 3052-3055.
26. Kishi F, Minami K, Okishima N, Murakami M, Mori S, Yano M *et al*. Novel 31-amino-acid-length endothelins cause constriction of vascular smooth muscle. Biochem Biophys Res Commun 1998; 248: 387-390.
27. Kitamura H, Ping C, Sharmin S, Yano M, Kido H. Binding of a new bioactive 31-amino-acid endothelin-1 to endothelin ETB or ETB-like receptor in porcine lungs. Eur J Pharmacol 2003; 465: 31-38.
28. Nakano A, Kishi F, Minami K, Wakabayashi H, Nakaya Y, Kido H. Selective conversion of big endothelins to tracheal smooth muscle-constricting 31-amino-acid-length endothelins by chymase from human mast cells. J. Immunol. 1997; 159: 1987-1992.
29. Kloog Y, Sokolovsky M. Similarities in mode and sites of action of sarafotoxins and endothelins. Trends Pharmacol Sci 1989; 10: 212-214.
30. Sakurai T, Yanagisawa M, Masaki T. Molecular characterization of endothelin receptors. TiPS Reviews 1992; 13: 103-108.
31. Sokolovsky M. Endothelins and sarafotoxins: receptor heterogenity. Int. J. Biochem 1994; 26: 335-340.
32. Sokolovsky M. Endothelins and sarafotoxins : physiological regulation, receptor subtypes and transmembrane signaling. Trends Biochem Sci 1991; 16: 261-264.
33. Ambar I, Kloog Y, Kochva E, Wollberg Z, Bdolah A, Oron U *et al*. Characterization and localization of a novel neuroreceptor for the peptide sarafotoxin. Biochem Biophys Res Commun 1988; 157: 1104-1110.

34. Arai H, Hori S, Aramori I, Ohkubo H, Nakanishi S. Cloning and expression of a cDNA encoding an endothelin receptor. Nature 1990; 348: 730-732.
35. Lin HY, Kaji EH, Winkel GK, Ives HE, Lodish HF. Cloning and functional expression of a vascular smooth muscle endothelin 1 receptor, Proc. Natl Acad Sci USA 1991; 88: 3185-3189.
36. Sakurai T, Yanagisawa M, Takuwa Y, Miyazaki H, Kimura S, Goto K *et al*. Cloning of a cDNA encoding a non-isopeptide-selective subtype of the endothelin receptor. Nature 1990; 348: 732-735.
37. Bousso-Mittler D, Galron R, Sokolovsky M. Endothelin/sarafotoxin receptor heterogeneity: evidence for different glycosylation in receptors from different tissues. Biochem Biophys Res Comm 1991; 178: 921-926.
38. Davenport AP, Maguire JJ. Endothelin receptor sub-types and their function. In: Baldi E, Maggi M, Cameron IT, Dinn MJ (Eds.), Frontiers in endocrinology: new advances, Rome: Ares-Serono Symposia 1995 ; 15: 35–45.
39. Bdolah A, Kochva E, Ovadia M, Kinamon S, Wollberg Z. Resistance of the Egyptian mongoose to sarafotoxins. Toxicon 1997; 35: 1251-1261.
40. Sokolovsky M, Ambar I, Galron R. A novel subtype of endothelin receptors. J Biol Chem 1992; 267: 20551-20554.
41. Karne S, Jayawickreme CK, Lerner MR. Cloning and characterization of an endothelin-3 specific receptor (ETC receptor) from *Xenopus laevis* dermal melanophores. J. Biol. Chem 1993; 268: 19126-19133.
42. Lecoin L, Sakurai T, Ngo MT, Abe Y, Yanagisawa M, Le Douarin NM. Cloning and characterization of a novel endothelin receptor subtype in the avian class. Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95: 14214-14219.
43. Wollberg Z, Bdolah A, Kochva E. Vasoconstrictor effects of sarafotoxins in rabbit aorta: structure-function relationships. Biochem Biophys Res Commun 1989; 162: 371-376.
44. Lamthanh H, Bdolah A, Creminon C, Grassi J, Menez A, Wollberg Z et al. Biological activities of [Thr2]sarafotoxin-b, a synthetic analogue of sarafotoxin-b. Toxicon 1994; 32: 1105-1114.
45. Kimura S, Kasuya Y, Sawamura T, Shinmi O, Sugita Y, Yanagisawa M et al. Structure-activity relationships of endothelin : importance of the C-terminal moiety. Biochem Biophys Res Comm 1988; 156: 1182-1186.
46. Nakajima K, Kubo S, Kumagaye S, Nishio H, Tsunemi M, Inui T et al. Structure-activity relationships of endothelin: importance of charged groups. Biochem Biophys Res Comm 1989; 163: 424-429.
47. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. Nature 1988; 332: 411-415.
48. Steiner DF. The proprotein convertase. Curr Opin Chem Biol 1998; 2: 31-39.
49. Xu D, Emoto N, Giaid A, Slaughter C, Kaw S, Dewit D et al. ECE-1: a membrane-bound metalloprotease that catalyses the proteolytic activation of big endothelin-1. Cell 1994; 78: 473-485.
50. Borgheresi RA, Palma MS, Ducancel F, Camargo AC, Carmona E. Expression and processing of recombinant sarafotoxins precursor in *Pichia pastoris*. Toxicon 2001; 39: 1211-1218.
51. Takasaki C, Itoh Y, Onda H, Fujino M. Cloning and sequence analysis of a snake *Atractaspis engaddensis* gene encoding sarafotoxin S6C. Biochem Biophys Res Comm 1992; 189: 1527-1533.
52. Ducancel F. The sarafotoxins. Toxicon 2002; 40: 1541-1545.
53. Ducancel F, Wéry M, Hayashi MAF, Muller BH, Stöcklin R, Menez A. Les sarafotoxines de venins de serpent. Ann Inst Pasteur 1999; 10: 183-194.
54. Bloch KD, Friedrich SP, Lee ME, Eddy RL, Shows TB, Quertermous T. Structural organization and chromosomal assignment of the gene encoding endothelin. J Biol Chem 1989; 264: 10851-10857.

55. Bloch KD, Eddy RL, Shows TB, Quertermous T. cDNA cloning and chromosomal assignment of the gene encoding endothelin 3. J Biol Chem 1989; 264: 18156-18161.
56. Bloch KD, Hong CC, Eddy RL, Shows TB, Quertermous T. cDNA cloning and chromosomal assignment of the endothelin 2 gene: vasoactive intestinal contractor is rat endothelin 2. Genomic 1991; 10: 236-242.
57. Inoue A, Yanagisawa M, Kimura S, Kasuya Y, Miyauchi T, Goto K et al. The human endothelin family: three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separated genes. Proc Natl Acad Sci USA 1989; 86: 2863-2867.
58. Onda H, Ohkubo S, Ogi K, Kosaka T, Kimura C, Matsumoto H et al. One of the endothelin gene family, endothelin 3 gene, is expressed in the placenta. FEBS Lett 1990; 261: 327-330.
59. Cazaubon S, Deshayes F, Couraud PO, Nahmias C. Endothéline-1, angiotensine II et cancer. Médecine Sciences 2006; 22: 416-422.

Chapitre 10

ENVENIMATIONS PAR LES COLUBRIDÉS

Sébastien LARRÉCHÉ, Georges MION,
Sébastien DONNARD, Ronan DOARE

Bien que le plus souvent considérés comme peu dangereux, les colubridés, du moins certaines espèces, peuvent être à l'origine d'issues fatales.

La notion d'envenimation par colubridé est établie depuis plus d'un siècle, mais sa réalité ne s'est imposée que récemment, dans de nombreuses publications, notamment dans les pays où la mode des «Nouveaux Animaux de Compagnie» s'est développée. En effet, ces envenimations sont souvent « illégitimes » et concernent volontiers des terrariophiles.

Cependant, comme ces envenimations et les venins de colubridés restent mal connus, il existe encore peu d'antivenins pour ces espèces.

1. LES COLUBRIDÉS

Les colubridés comprennent de nombreux taxons, environ 60 % des espèces ophidiennes, soit plus de 1400 espèces réparties en 250 genres. Ils possèdent un corps allongé, des écailles lisses et des plaques céphaliques larges. La tête est arrondie et faiblement distincte du corps, sauf chez quelques espèces dont le cou est bien marqué. La queue est de taille variable mais généralement filiforme. En fonction de leur denture, on distingue des colubridés aglyphes et opisthoglyphes.

Les serpents aglyphes furent initialement décrits comme n'ayant ni glande à venin, ni appareil inoculateur. Cette notion a été reconsidérée, puisqu'on estime que la grande majorité des serpents aglyphes possèdent en région temporale une glande de Duvernoy dérivée des glandes salivaires : tous sont donc plus ou moins pourvus d'une salive toxique.

Les colubridés opisthoglyphes ont des crochets postérieurs et sillonnés partiellement. Ces dents permettent l'inoculation plus ou moins efficace du produit de sécrétion de la glande de Duvernoy, surtout en cas de contact prolongé, facilitée par les mouvements de mastication pendant la morsure. Ils peuvent entraîner une envenimation si la zone mordue est suffisamment enfoncée dans la gueule du reptile [1], surtout en cas de morsure prolongée ou de plusieurs attaques successives. Cependant certains opisthoglyphes tels que *Dispholidus typus* (le Boomslang) ou *Thelotornis capiensis* disposent d'une ouverture buccale large [2] et le maxillaire de *D. typus* est capable de pivoter légèrement, ce qui lui permet d'utiliser son appareil venimeux contre un prédateur.

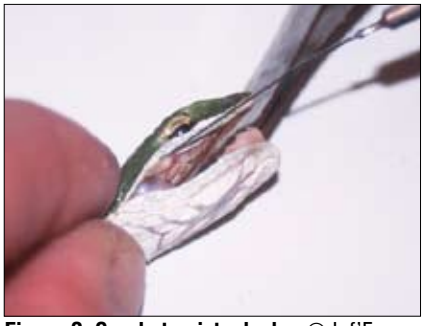


Figure 2. Crochet opistoglyphe. © Inf'Faune.

Envenimations graves

Les espèces opisthoglyphes ayant occasionné une envenimation parfois mortelle appartiennent à de nombreux genres : *Dispholidus*, *Thelotornis*, *Rhabdophis*, *Philodryas*, *Boiga*, *Malpolon*, *Tachymenis*, *Toxicodryas*, *Oxybelis* et *Clelia*.

Des envenimations graves peuvent être également dues à des espèces aglyphes. *Hydrodynastes gigas* et *Waglerophis merremii* peuvent provoquer des envenimations majeures [3].

1.1. En France

Coluber viridiflavus, la couleuvre verte et jaune, serait responsable d'un cas d'envenimation non fatale répertorié par le centre anti-poison de Bordeaux. Les symptômes furent un malaise, des vertiges, une fatigabilité puis des nausées, un ptôsis, une atteinte de l'accommodation, une faiblesse musculaire au niveau de la tête et du cou et une asthénie importante [4].

Le seul serpent opisthoglyphe français est la couleuvre de Montpellier, *Malpolon monspessulanus*. Il revêt une coloration brun grisâtre ou verdâtre et peut mesurer jusqu'à deux mètres de long. Ses arcades proéminentes lui confèrent un regard « sévère » caractéristique. On le rencontre dans tous les départements méditerranéens, son biotope étant constitué préférentiellement de garrigues, maquis côtiers, fourrés, de vignes et d'oliveraies [11]. Lorsqu'il est inquiété, il se dresse à la manière d'un cobra, aplatit son cou, souffle puis attaque.

1.2. Le Boomslang

Dispholidus typus, opisthoglyphe mesurant entre un mètre et un mètre cinquante, possède une aire de répartition qui s'étend du Sénégal à l'Afrique australe. C'est un serpent diurne arboricole avec une tête petite et un cou marqué, qu'on rencontre en savane ou en forêt clairsemée. La coloration du dos est variable, du vert au noir, le ventre est gris ou jaunâtre. Les écailles sont toujours bordées de noir. L'œil est vert vif et les labiales supérieures sont claires. Le Boomslang se nourrit surtout d'oiseaux, de lézards, en particulier de caméléons, de batraciens et de petits mammifères. Les Africains l'appellent « serpent des arbres » [3, 5, 6]. Il est très agressif et fait face en gonflant le cou et la partie antérieure du corps (Fig. 2).

Figure 2. *Dispholidus typus*. © Inf'Faune.

1.3. *Thelotornis*

Thelotornis capiensis et *T. kirtlandii* sont des serpents très fins (serpents liane), mesurant jusqu'à un mètre cinquante de long, gris marron et se fondant admirablement dans l'environnement. Ils sont localisés sur une aire africaine qui va du Sahara à l'Afrique du sud. Il s'agit de serpents arboricoles typiques, avec des yeux dotés de pupilles elliptiques [7], qui préfèrent la fuite à l'affrontement mais n'hésitent pas à se défendre s'ils sont attaqués [2]. A ce jour seul *Thelotornis capensis* a été responsable d'envenimations humaines fatales [2].

1.4. *Rhabdophis*

Le genre asiatique *Rhabdophis* comprend 19 espèces. *R. subminiatus* ou serpent jarretière japonais adopte de préférence les biotopes humides et les régions forestières de l'Est asiatique. Du fait d'une livrée chatoyante, ce petit serpent fut très prisé en animalerie [8]. La capacité des glandes venimeuses est faible mais les crochets sont particulièrement longs [3].

R. tigrinus ou Yamakagashi est caractérisé par des glandes nuchales défensives sécrétant des toxines stéroïdiennes cardiotoniques apparentées aux bufadiénolides, non produites par le serpent mais récupérées à l'occasion de l'ingestion de crapauds [9] et stockées.

1.5. *Boiga*

Boiga possède une aire de répartition en Asie et Australie. *B. irregularis* ou serpent des palétuviers possède une coloration typique, marron ou noire rehaussée de rayures jaunes. Cette couleuvre agressive et de grande taille (jusqu'à trois mètres) peut être croisée près des habitations humaines dans tout le Sud-Est asiatique. 80% des morsures surviennent durant le sommeil des victimes [10].

Initialement introduit par l'homme pour lutter contre la prolifération des rongeurs, ce reptile est devenu un fléau qui a décimé la faune aviaire et reptilienne locale [7]. Ce genre compte également parmi ses espèces *B. dendrophila* (Fig. 3).

Figure 3. *Boiga dendrophila.*

1.5. *Philodryas*

Philodryas est un genre sud-américain composé de 18 espèces, notamment *P. olfersii* et *P. patagoniensis* [3].

2. LES VENINS DES COLUBRIDÉS

Parmi les venins de serpent, ceux des colubridés ont été les derniers à être étudiés, du fait du manque de produits commercialisés, de la difficulté des procédures d'extraction et du faible rendement de ces venins.

Les colubridés sont une lignée distincte des autres familles de serpents venimeux, et leurs venins contiennent des substances probablement intéressantes sur le plan médical ou scientifique [12].

2.1. Protéines interagissant avec l'hémostase

Les venins des colubridés opisthoglyphes les plus dangereux sont caractérisés surtout par la présence d'enzymes qui induisent des troubles de l'hémostase.

Le venin de *Dispholidus typus* est d'une grande toxicité. Il est doté notamment de métalloprotéases semblables à la jararhagine de *Bothrops jararaca*, d'enzymes *thrombine like* et d'un activateur de prothrombine (groupe A) semblable à celui des *Echis*, la vénobine [6, 13, 14].

Thelotornis spp., *Rhabdophis tigrinus* et *R. subminiatus* possèdent également un activateur de prothrombine dans leur venin [15]. *R. subminiatus* est doté d'un activateur de la protéine C et d'un activateur du facteur X [16]. En revanche, son venin ne possède pas d'activité fibrinolytique ou fibrinogénolytique [3].

Le venin de *Malpolon monspessulanus* contient CM-b, une toxine responsable d'hémorragie pulmonaire chez la souris [17].

Celui de *Philodryas patagoniensis* contient une métalloprotéase, la patagonfibrase, dotée d'activités alpha-fibrinogénase, anticoagulante et nécrosante [18].

Les sécrétions de *Boiga dendrophila* possèdent une activité hémorragique [3].

2.2. Neurotoxines

Une neurotoxine post-synaptique à trois doigts, la denmotoxine, a été isolée du venin de *Boiga dendrophila*. Sa structure est très proche de plusieurs toxines d'élapidés comme l'érabutoxine b (*Laticauda semifasciata*), la bucandine (*Bungarus candidus*), la toxine b d'*Ophiophagus hannah* et la toxine gamma de *Naja nigricollis*. La denmotoxine a une toxicité spécifiquement aviaire [12], comme une autre toxine à trois doigts du même venin, la boigatoxine A [19], ce qui pourrait expliquer la rareté des envenimations humaines [18].

D'autres colubridés opisthoglyphes sont dotés de neurotoxines post-synaptiques : *Rhamphiophis oxyrhynchus* (rufoxine) ou *Heterodon platyrhinos* [15, 20].

Le venin de *Trimorphodon biscutatus* présente *in vitro* une activité neurotoxique présynaptique irréversible [21].

Une acétylcholinestérase a été isolée à partir du venin de *Boiga irregularis, B. dendrophila et B. blandingi* [18,22].

Toxicodryas, opisthoglyphe africain, possède une neurotoxine de faible poids moléculaire (7 à 9 kDa) [3].

Des neurotoxines à trois doigts, considérées auparavant comme exclusives des élapidés, peuvent être isolées des glandes de Duvernoy de colubridés aglyphes. C'est la découverte de l'alpha-colubritoxine dans le venin de *Coelognathus radiatus* (anciennement *Elaphe radiata*), qui fut la première neurotoxine post-synaptique antagoniste nicotinique étudiée, qui a remis en cause le concept même de serpent non venimeux [21].

2.3. Protéases et myotoxines

Philodryas olfersii et *P. patagoniensis* possèdent un venin doté d'activités protéolytiques et hémorragiques supérieures à celle du venin de *Bothrops jararaca*.

Certaines métalloprotéases de *Philodryas spp*. présentent des épitopes communs à celles de *Bothrops* sp. [23].

Le venin de *Boiga irregularis* possède une activité protéasique kallicréine-like [24].

Les sécrétions de *Rhabdophis subminiatus* et de *Toxicodryas* sp. sont hautement protéolytiques [3].

Le venin de *P. olfersii* est doté d'une myotoxine [3].

2.4. Autres protéines

Une faible activité phosphodiestérasique a été détectée dans les venins d'*Amphiesma stolata*, de *Diadophis punctatus*, de *Heterodon nasicus kennerlyi*, de *H. n. nasicus* et de *Thamnophis elegans vagrans*.

En revanche, ni les hyaluronidases, ni les kininogénases n'ont été isolées dans un venin de colubridé [24], tandis que les phospholipases A2 et la L-amino-acido-oxydase restent des composants rares dans ces sécrétions [15].

3. TABLEAU CLINIQUE DES ENVENIMATIONS PAR COLUBRIDÉS

Les envenimations par colubridés restent rares et surviennent le plus souvent avec des spécimens maintenus en terrarium. La faible incidence de ces envenimations est liée d'une part à la position des crochets à l'arrière du maxillaire, qui rend difficile une injection de venin chez l'homme, et d'autre part au caractère généralement non agressif de ces reptiles [25].

Une morsure de colubridé opisthoglyphe provoque généralement une envenimation légère : douleur, œdème, nécrose modérée et paresthésies locales. Des saignements locaux ou des ecchymoses peuvent compléter ce tableau. Ce syndrome local peut toutefois être aggravé par la mise en place d'un garrot [26].

La possibilité d'une détresse vitale est néanmoins fréquemment sous-estimée et la prise en charge n'est souvent débutée que tardivement, avec l'apparition des premiers symptômes [7].

3.1. Syndromes hémorragiques des envenimations par *Dispholidus typus, Thelotornis spp* et *Rhabdophis spp*

Le danger de ces morsures ne doit pas être sous-estimé : le syndrome hémorragique engendré est comparable à celui survenant après une morsure d'*Echis* ou de *Daboïa russelii*. Le décès peut survenir, comme lors des syndromes vipérins, par choc hémorragique ou hémorragie intracérébrale [7].

Le tableau est dominé par l'apparition en 20 à 30 minutes de saignements locaux ou diffus (gingivorragies, épistaxis, hématomes sous-cutanés, hémorragie digestive), témoins d'une Coagulopathie de Consommation Induite par les Venins (CCIV), dont le trait majeur est une afibrinogénémie.

Une sensation de malaise s'installe rapidement, avec somnolence, confusion, vertiges, nausées, vomissements, sueurs profuses, frissons intenses, tremblements et fièvre [2]. Le tableau clinique comporte également des céphalées occipitales, évocatrices, une hypotension artérielle, voire des convulsions et un arrêt respiratoire. Le syndrome local reste modéré [27].

Une insuffisance rénale aiguë par nécrose tubulaire, un syndrome hémolytique et urémique ainsi qu'une cytolyse hépatique ont été rapportés au décours d'envenimations par *Dispholidus typus* [14,28].

Des saignements persistants au point de morsure ont été constatés également après des morsures de *Liophis miliaris* et de *Hydrodynastes gigas*, et des phlyctènes hémorragiques après celles de *Tachymenis peruvania* et *Philodryas chamissonis* [2].

Les décès dus à *Dispholidus typus* sont en définitive fréquents [27] et l'antivenin spécifique, le *Boomslang antivenin* fabriqué en Afrique du Sud par le *South African Vaccine Fabricant*, n'est malheureusement plus disponible [3,7]. En revanche, un antivenin est disponible pour les envenimations par *Rhabdophis tigrinus* [29,30].

3.2. Symptomatologie neurologique

En cas d'envenimation par *Malpolon monspessulanus* [38], *Boiga irregularis, B. Blandingi* ou *Heterodon platyrhinos*, la symptomatologie est principalement neurologique : atteinte des nerfs crâniens (ptôsis, difficulté à déglutir, ophtalmoplégie, troubles de l'accommodation et de la phonation), troubles respiratoires, asthénie voire somnolence [15]. Les signes de neurotoxicité persistent de deux à six jours.

Une morsure de *Malpolon monspessulanus* peut être à l'origine d'un syndrome local en général minime : douleur, œdème et lymphangite avec adénopathies satellites [3], la douleur et l'œdème disparaissant en une à deux heures.

Il n'existe pas d'antivenin spécifique [7, 31].

3.3. Syndromes locaux et autres symptômes

La morsure de *Toxicodryas blandingii* provoque fréquemment un collapsus cardio-circulatoire, mais aucun trouble de l'hémostase n'a été constaté avec ce serpent [3].

La toxicité du venin de *Philodryas spp*. a été démontrée sur des rongeurs et des poulets : œdème local, nécrose cutanée et musculaire, hémorragie multifocale pulmonaire et cérébrale, néphropathie interstitielle, cytolyse hépatique et symptomatologie neurologique [32-34]. Mais le plus souvent, la clinique se limite à un syndrome local important (douleur, œdème, érythème, ecchymoses et lymphadénopathies) sans trouble de l'hémostase [35]. Elle peut faire évoquer une envenimation modérée par *Bothrops*, présent sur la même aire de répartition [23], ce qui pourrait expliquer l'inefficacité apparente de l'immunothérapie antivenimeuse dans certaines morsures rapportées à des *Bothrops* en Amérique du Sud [34]. Au total, les envenimations sévères par *Philodryas* restent rares [35].

Pour diminuer ces confusions, des éléments tels que le temps et l'aspect de la morsure pourraient aider le diagnostic d'espèce. Une plaie avec de multiples lésions liées aux dents, par opposition à la marque d'un ou deux crochets, serait plus en faveur d'une morsure de colubridé, de même qu'un temps de morsure long, donnant au serpent l'occasion d'envenimer sa victime [36].

Enfin, l'activité protéolytique, hémorragique et neurotoxique du venin de *Thamnodynastes stigilis* a été démontrée *in vitro* [37].

RÉFÉRENCES

1. Larréché S, Mion G, Debien B, Goyffon M. Conduite à tenir devant une envenimation ophidienne en France. Urg Prat 2006;76:13-8.
2. Cannarozzo P. Envenimations par couleuvres: expériences du centre antipoison de Marseille et revue de la littérature. Aix-Marseille; 2003.
3. Chippaux J-P. Venins de serpent et envenimations. Paris: IRD éditions; 2002.
4. Bedry R, Hilbert G, Goyffon M, Laffort P, Parrens E. Is the saliva of the European whip snake (*Coluber viridiflavus*) neurotoxic? Toxicon 1998;36:1729-30.
5. Mehrtens JM. Living snakes of the world. New York: Sterling Publishing Co.; 1987.
6. Chippaux J-P. Les serpents d'Afrique occidentale et centrale. Paris: IRD éditions; 2001.
7. Mebs D, Goyffon M. Animaux venimeux et vénéneux. Paris: Lavoisier; 2006.
8. Seow E, Kuperan P, Goh SK, Gopalakrishnakone P. Morbidity after a bite from a 'non-venomous' pet snake. Singapore Med J 2000;41:34-5.
9. Hutchinson DA, Mori A, Savitzky AH, Burghardt GM, Wu X, Meinwald J, Schroeder FC. Dietary sequestration of defensive steroids in nuchal glands of the Asian snake *Rhabdophis tigrinus*. Proc Natl Acad Sci U S A 2007;104:2265-70.
10. Greene MJ, Stark SL, Mason RT. Predatory response of brown tree snakes to chemical stimuli from human skin. J Chem Ecol 2002;28:2465-73.
11. Fretey J. Guide des reptiles de France. Paris: Hatier; 1987.
12. Pawlak J, Mackessy SP, Fry BG, Bhatia M, Mourier G, Fruchart-Gaillard C, Servent D, Ménez R, Stura E, Ménez A, Kini RM. Denmotoxin, a Three-finger Toxin from the Colubrid Snake *Boiga dendrophila* (Mangrove Catsnake) with Bird-specific Activity. J Biol Chem 2006;281: 29030-41.
13. Guillin MC, Bezeaud A, Menache D. The mechanism of activation of human prothrombin by an activator isolated from *Dispholidus typus* venom. Biochim Biophys Acta 1978;537:160-8.
14. Kamiguti AS, Theakston RD, Sherman N, Fox JW. Mass spectrophotometric evidence for P-III/P-IV metalloproteinases in the venom of the Boomslang (*Dispholidus typus*). Toxicon 2000;38:1613-20.

15. Weinstein SA, Kardong KV. Properties of Duvernoy's secretions from opisthoglyphous and aglyphous colubrid snakes. Toxicon 1994;32:1161-85.
16. Hoffmann JJ, Vijgen M, Smeets RE, Melman PG. Haemostatic effects in vivo after snakebite by the red-necked keelback (*Rhabdophis subminiatus*). Blood Coagul Fibrinolysis 1992;3:461-4.
17. Rosenberg HI, Kinamon S, Kochva E, Bdolah A. The secretion of Duvernoy's gland of *Malpolon monspessulanus* induces haemorrhage in the lungs of mice. Toxicon 1992;30:920-4.
18. Peichoto ME, Teibler P, Mackessy SP, Leiva L, Acosta O, Gonçalves LR, Tanaka-Azevedo AM, Santoro ML. Purification and characterization of patagonfibrase, a metalloproteinase showing alpha-fibrinogenolytic and hemorrhagic activities, from *Philodryas patagoniensis* snake venom. Biochim Biophys Acta 2007;1770:810-9.
19. Lumsden NG, Fry BG, Ventura S, Kini RM, Hodgson WC. Pharmacological characterisation of a neurotoxin from the venom of *Boiga dendrophila* (mangrove catsnake). Toxicon 2005;45:329-34.
20. Lumsden NG, Banerjee Y, Kini RM, Kuruppu S, Hodgson WC. Isolation and characterization of rufoxin, a novel protein exhibiting neurotoxicity from venom of the psammophiine, *Rhamphiophis oxyrhynchus* (Rufous beaked snake). Neuropharmacology 2007;52:1065-70.
21. Fry BG, Lumsden NG, Wuster W, Wickramaratna JC, Hodgson WC, Kini RM. Isolation of a neurotoxin (alpha-colubritoxin) from a nonvenomous colubrid: evidence for early origin of venom in snakes. J Mol Evol 2003;57:446-52.
22. Broaders M, Ryan MF. Enzymatic properties of the Duvernoy's secretion of Blanding's tree snake (*Boiga blandingi*) and of the mangrove snake (*Boiga dendrophila*). Toxicon 1997;35:1143-8.
23. Rocha MMT, Paixao-Cavalcante D, Tambourgi DV, Furtado MD. Duvernoy's gland secretion of *Philodryas olfersii* and *Philodryas patagoniensis* (Colubridae): Neutralization of local and systemic effects by commercial bothropic antivenom (*Bothrops* genus). Toxicon 2006;47:95-103.
24. Hill RE, MacKessy SP. Characterization of venom (Duvernoy's secretion) from twelve species of colubrid snakes and partial sequence of four venom proteins. Toxicon 2000;38:1663-87.
25. De Araujo ME, Dos-Santos AC. Cases of human envenoming caused by *Philodryas olfersi* and *Philodryas patagoniensis* (Serpentes: Colubridae). Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 1997;30:517-9.
26. Dos-Santos-Costa MC, Outeiral AB, D'agostini FM, Cappellari LH. Envenomation by the neotropical colubrid *Boiruna maculata* (Boulenger, 1896): a case report. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 2000;42:283-6.
27. Aubert M, Haro LD, Jouglard J. Les envenimations par les serpents exotiques. Med Trop 1996;56:384-92.
28. Gomperts ED, Demetriou D. laboratory studies and clinical features in a case of Boomslang envenomation. S Afr Med J 1977;51:173-5.
29. Li QB, Huang GW, Kinjoh K, Nakamura M, Kosugi T. Hematological studies on DIC-like findings observed in patients with snakebite in south China. Toxicon 2001;39:943-8.
30. Kikuchi H, Takamura T, Ishii M, Ichihara T, Kawamura Y, Sawai Y. Study on the effectiveness of yamakagashi (*Rhabdophis tigrinus*) antivenom. Snake 1987;19:95-8.
31. De Haro L. Les envenimations par les serpents de France et leur traitement. Presse Med 2003;32: 1131-7.
32. Peichoto ME, Teibler P, Ruiz R, Leiva L, Acosta O. Systemic pathological alterations caused by *Philodryas patagoniensis* colubrid snake venom in rats. Toxicon 2006;48:520-8.
33. Rodriguez-Acosta A, Lemoine K, Navarrete L, Giron ME, Aguilar I. Experimental ophitoxemia produced by the opisthoglyphous lora snake (*Philodryas olfersii*) venom. Rev Soc Bras Med Trop 2006;39:193-7.
34. Peichoto ME, Acosta O, Leiva L, Teibler P, Marunak S, Ruiz R. Muscle and skin necrotizing and edema-forming activities of Duvernoy's gland secretion of the xenodontine colubrid snake *Philodryas patagoniensis* from the north-east of Argentina. Toxicon 2004;44:589-96.

35. Ribeiro LA, Puorto G, Jorge MT. Bites by the colubrid snake *Philodryas olfersii*: a clinical and epidemiological study of 43 cases. Toxicon 1999;37:943-8.
36. Nishioka SA, Silveira PVP. *Philodryas patagoniensis* bite and local envenoming. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 1994;36:279-81.
37. Lemoine K, Salgueiro LM, Rodriguez-Acosta A, Acosta JA. Neurotoxic, hemorrhagic and proteolytic activities of Duvernoy's gland secretion from Venezuelan opisthoglyphous colubrid snakes in mice. Vet Hum Toxicol: 2004;46:10-4.
38. Pommier Ph, de Haro L. Envenomation by Montpellier snake (*Malpolon monspessulanus*) with cranial nerve disturbances. Toxicon 2007 ; 50 : 868–869.

Chapitre 11

ENVENIMATIONS PAR LES VIPÈRES EUROPÉENNES

Marc SORKINE

INTRODUCTION

Si les morsures de serpent en Europe ne représentent pas le problème de santé publique, majeur, de la zone intertropicale, on évalue cependant à 1000 leur nombre avec plus de 150 hospitalisations pour envenimation.

Durant de nombreuses années en France, la connaissance parcellaire des envenimations vipérines ainsi que la crainte de réactions allergiques dues à la sérothérapie ont entraîné de nombreuses erreurs thérapeutiques.

Au cours des dernières années de nombreux travaux concernant aussi bien les aspects cliniques et toxicocinétiques des envenimations ont permis d'élaborer une stratégie thérapeutique adaptée à la gravité de l'envenimation. Parallèlement, l'industrie pharmaceutique a amélioré la fabrication des sérums antivipérins.

Vipera aspis.

1 - SERPENTS ET VENINS

Les vipères européennes ont une activité essentiellement diurne. Après une longue période d'hibernation, elles sont essentiellement actives entre les mois d'avril et d'octobre. C'est durant la période estivale, en juillet et en août, lorsque la rencontre entre l'homme et le serpent est la plus fréquente, que l'on observe le plus grand nombre de morsures [1, 2].

1.1. En France il existe 4 espèces du genre *Vipera* (famille des *viperidae*)

Vipera aspis qui vit dans les trois quart sud de la France,
Vipera berus est nord-est, nord-ouest et massif central,
Vipera seoani dans l'extrême sud ouest de la France et
Vipera ursinii entre 900 et 2000 m au niveau des Alpes de Haute Provence.

1.2. Les venins de vipères sont des mélanges complexes...

...de protéines et de polypeptides ayant une activité toxique ou enzymatique [3].

Peu de substances ont été isolées et étudiées dans le venin des vipères françaises. On a pu noter la présence d'une kininogénase, de toxines agissant sur l'hémostase avec un inhibiteur d'agrégation plaquettaire de type phospholisases A2, d'enzymes fibrinolytiques et des activateurs des facteurs

V et X. S'il existe quelques différences dans la composition des venins de vipères européennes, la symptomatologie induite par leur venin est très proche. Les données récentes expérimentales sont en faveur d'une activité pro inflammatoire du venin en particulier l'activation du TNF [20].

2 - CLINIQUE

Deux grandes études françaises et une étude suédoise [4, 5] concernant les envenimations vipérines ont permis une meilleure connaissance de leurs manifestations cliniques et biologiques.

2.1. La morsure

La morsure en fait est peu douloureuse ; elle se traduit par une simple sensation de piqûre et peut même dans certains cas passer complètement inaperçue en particulier chez l'enfant.

La lésion typique qui permet un diagnostic rétrospectif est représentée par la présence de deux points distants d'environ 1 centimètre, entourés d'une auréole rouge. Cet aspect n'est pas toujours retrouvé. On peut ne retrouver qu'un seul point, voire plusieurs points qui témoignent de morsures multiples, mais ceci reste exceptionnel.

Plus que la morsure, c'est surtout la vision du serpent qui peut s'accompagner de sensation d'angoisse, voire d'un véritable malaise de type lipothymique. Dans les 20 à 30% des cas où la morsure n'est pas suivie d'envenimation, on parle de morsure sèche.

2.2. Signes locaux

L'apparition d'un œdème dans les minutes qui suivent la morsure signe l'inoculation du venin. La distension cutanée induite par l'œdème est responsable d'une douleur souvent intense irradiant dans tout le membre. L'œdème peut rester localisé (œdème local) ou alors s'étendre à une grande partie du membre mordu (œdème loco-régional). Dans les formes sévères, il envahit l'hémicorps homolatéral voire controlatéral, on parle alors d'œdème extensif. Son extension est maximale entre trois et cinq jours après la morsure. Sa résorption est très lente, nécessitant trois à quatre semaines avec parfois des troubles trophiques séquellaires.

Il peut s'accompagner d'adénopathies satellites très douloureuses ainsi que de paresthésies. Chez l'enfant on peut observer un " syndrome œdémateux " qui entraîne une extravasation très importante, responsable en grande partie de l'hypovolémie.

La rapidité de l'extension de l'œdème signe la sévérité de l'envenimation. De façon exceptionnelle on trouve dans la littérature des patients qui ont présenté des signes généraux d'envenimation sans apparition préalable d'œdème.

2.3. Signes systémiques

Par ordre de fréquence ont été observés :

*** des manifestations digestives** à type de nausées, vomissements répétés et diarrhées profuses associées à des douleurs abdominales. Elles apparaissent dans les heures qui suivent la morsure.

*** des manifestations cardiovasculaires** : il peut s'agir d'une hypotension artérielle rapidement résolutive avec un remplissage vasculaire. Elle peut persister et évoluer vers un état de choc. La physiopathologie de ces états de choc reste complexe et probablement multifactorielle. Des bradycardies décrites pourraient évoquer une action cardiaque directe du venin. Des précordialgies associées à des troubles de la repolarisation sur l'électrocardiogramme ont été rapportées, surtout chez des sujets coronariens [15].

*** Des manifestations neurologiques** : un trouble de la conscience allant jusqu'au coma a été observé en particulier par l'équipe suédoise [5, 7]. En 1994, L. de Haro a rapporté deux observations de morsure par vipère *aspis* dans l'arrière-pays niçois, ayant entraîné des troubles neurologiques à type de somnolence, diplopie et ptôsis. Ces manifestations seraient liées à la présence d'une phospholipase A2 particulière. Il est à noter que les signes locaux sont par contre peu marqués dans les deux cas cités.

2.4. Signes biologiques

Ils sont observés dans les envenimations modérées et sévères. Le signe le plus fréquent est une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles supérieure à 15000/mm^3. Supérieure à 30000, elle semble de mauvais pronostic. Il existe très souvent une augmentation des CPK témoin d'une rhabdomyolyse, une thrombopénie, une chute du fibrinogène et parfois une chute du TP. Les coagulopathies de consommation restent rares et entrent dans le cadre de l'état de choc. Les autres perturbations biologiques sont le reflet de différentes perturbations hydroélectrolytiques et des complications : hyponatrémie, hypoprotidémie, acidose métabolique…

2.5. Complications

2.5.1. Complications locales

Les nécroses tissulaires sont extrêmement rares après les morsures de vipères européennes. Quelques cas ont été rapportés dans la littérature ; il s'agit de nécroses distales touchant les doigts. Les troubles trophiques post-œdème ont déjà été évoqués.

2.5.2. Complications générales de type allergique

Peuvent être observées à la suite de l'inoculation du venin : urticaire, œdème de Quincke, bronchospasme, voire véritable choc anaphylactique par sensibilisation préalable au venin ou par sensibilisation croisée.

2.5.3. Complications rénales

Marquées par l'apparition d'une oligo-anurie avec augmentation de la créatinine et de l'urée sanguine, Il s'agit en général d'une insuffisance rénale de type fonctionnel. Toutefois, des articles ont mis en évidence des cas d'insuffisances rénales organiques de type tubulopathie, voire de néphropathies glomérulaires [7, 9]. Il n'a pas été démontré à ce jour de toxicité rénale du venin.

2.5.4. Complications pulmonaires

L'apparition d'un œdème pulmonaire de type lésionnel apparaît souvent entre le deuxième et le quatrième jour. Il est de très mauvais pronostic [10]. Des hémorragies d'origine pulmonaire et digestive ont été également décrites, elles rentrent plutôt dans le cadre de lésions tissulaires pré-existantes.

2.5.5. Défaillance multiviscérale

Dans les envenimations sévères le risque essentiel est la pérennisation de l'état de choc malgré un traitement symptomatique adapté et l'évolution vers un tableau de défaillance multiviscérale entraînant le décès. Dans les années 80-90, on dénombrait trois à quatre décès par an, touchant essentiellement des enfants.

3. GRADATION DES ENVENIMATIONS

A partir d'une étude prospective réalisée en 1990 et 1991 par l'Unité des Venins de l'Institut Pasteur de Paris [4] sur 150 cas de morsures de vipères, une gradation purement clinique a été élaborée (tableau I).

Grâce à l'élaboration d'un dosage de type ELISA, dans le sang des victimes, des antigènes du venin, une corrélation a été établie entre la gradation clinique et la concentration sanguine de venin.

L'envenimation est d'autant plus sévère que la concentration sanguine du venin est élevée. A partir d'un seuil de 15 ng/ml on parle d'envenimation au moins modérée. Le pic de concentration sanguine apparaît entre 2 et 4 heures témoignant d'une diffusion rapide.

Gradation clinique des envenimations		
Grade	**Appellation**	**Signes et symptômes**
0	Pas d'envenimation	* Marque de crochets * Pas d'œdème * Pas de réaction locale
1	Envenimation minimale	* Œdème local autour de la morsure * Pas de symptômes généraux
2	Envenimation modérée	* Œdème régional (majeure partie du membre) et/ou * Symptômes généraux modérés : hypotension passagère, vomissements, diarrhée.
3	Envenimation sévère	* Œdème étendu (au-delà du membre atteint) et/ou * Symptômes généraux sévères : hypotension prolongée, choc, saignements

D'autre part, des études toxicocinétiques ont pu être faites aussi bien chez l'animal dans un premier temps, que chez l'homme après morsure accidentelle. La gradation se base sur une évaluation qui doit être répétée dans le temps pour permettre de déterminer l'attitude thérapeutique.

Il faut considérer que l'apparition d'un œdème rapidement extensif associé à des manifestations d'envenimation systémique signe une envenimation modérée voire sévère.

4 -TRAITEMENT

Il est actuellement parfaitement codifié, basé sur la recherche de signes d'envenimation : la rapidité d'extension de l'œdème, l'apparition de signes d'envenimation systémique, l'existence de troubles biologiques, en particulier de l'hémostase.

L'enfant, la femme enceinte et les patients présentant des antécédents cardiovasculaires sont des sujets à risque [11, 12].

Il se décline en 3 points : les premiers soins, le traitement symptomatique et le traitement spécifique.

4.1. Premiers soins

Leur but est de retarder la diffusion du venin. Il faut rassurer et calmer la victime (il faut se rappeler qu'il ne s'agit pas d'une urgence sauf en phase de choc anaphylactique).

La morsure doit être désinfectée par des antiseptiques classiques. Certains auteurs préconisent la pose d'un bandage de crêpe entraînant une compression lymphatique ou la pose de glace dans un linge au niveau de la morsure. En revanche, l'incision, la succion, la cautérisation sont sans intérêt voire dangereux [13].

Vipera berus. © inf'Faune

Lors de la prise en charge par une équipe médicalisée préhospitalière (SMUR), le traitement peut être complété. Devant une douleur intense due à l'œdème, on aura recours à des antalgiques (à l'exception de l'aspirine et ses dérivés), voire aux morphinomimétiques. Une antibiothérapie couvrant les germes anaérobies est recommandée par certains. La vaccination et la prophylaxie antitétanique sont systématiquement réalisées pour les sujets non protégés. La pose d'une voie veineuse lors de l'apparition de signes d'envenimation est impérative, afin de permettre un apport liquidien adapté à la situation hémodynamique.

Le traitement du choc anaphylactique est standard : remplissage vasculaire rapide, administration d'adrénaline et de corticoïdes.

Tout patient mordu par une vipère doit être dirigé vers un centre hospitalier pour évaluation. Le moyen de transfert dépendra de l'état clinique du patient lors de sa prise en charge initiale.

L'héparinothérapie a été présentée dans les années 80 comme la thérapeutique de base des morsures de vipères. Son indication ne reposait sur aucune étude clinique documentée. il en est de même pour les corticoïdes.

4.2. Traitement symptomatique hospitalier

A l'hôpital, une nouvelle évaluation clinique sera pratiquée et renouvelée toutes les 4 heures. Le traitement symptomatique sera poursuivi.

On sera attentif à l'apparition ou à l'évolution des signes locaux et généraux. Surveillance du pouls, de la pression artérielle, optimisation de la volémie si nécessaire.

Un bilan biologique sera effectué à l'entrée et renouvelé en fonction de l'évolution clinique. Il comporte une numération formule sanguine, un bilan d'hémostase, de la fonction rénale et un dosage des CPK. L'existence d'une hyperleucocytose supérieure à 15000/mm^3 et d'une thrombopénie inférieure à 150 000/mm^3, d'un fibrinogène inférieur à 2 g et d'un TP inférieur à 60 % sont des signes d'envenimation sévère.

Pour les patients grade 0, une surveillance de 6 heures est suffisante ; pour les patients de grade 1, elle sera de 24 heures pour détecter les éventuels signes tardifs d'envenimation.

Les patients de grade 2 et 3 devront être transférés en unité de soins intensifs ou en service de réanimation pour l'administration intraveineuse de l'immunothérapie F(ab')2.

4.3. Traitement spécifique

Depuis la mise au point par Calmette de la sérothérapie antivenimeuse en 1896, de nombreuses améliorations ont été effectuées.

La sérothérapie antivenimeuse rentre dans le cadre global de l'immunothérapie. L'utilisation en toxicologie dans les années 1980 de fragments Fab ovins dans le cadre des intoxications sévères à la digoxine a relancé l'intérêt pour cette thérapeutique.

En France, les antivenins sont d'origine équine, obtenue par hyperimmunisation puis purification et fragmentation (Fab'2).

On disposait en France depuis 1975 d'un seul produit (Ipser Europe®) mais l'AMM était malheureusement seulement destinée à la voie intramusculaire, alors que de nombreuses études ont montré que la voie intraveineuse est la plus rapide et la plus efficace [11, 14, 15, 16].

C'est dans ce but qu'en 1994 a été développé le Viperfav®, administré par voie intraveineuse.

Une étude multicentrique française ouverte [17] a été réalisée, analysant essentiellement la tolérance du produit par voie intraveineuse : sur 46 patients étudiés et 79 perfusions d'antivenin qui ont été réalisées, seulement six événements bénins ont été imputables à l'administration du produit. Il s'agissait d'éruptions cutanées, quelques épisodes nauséeux. Aucune réaction susceptible de mettre en jeu le pronostic vital, ni cas de maladie sérique n'ont été rapportés dans cette étude multicentrique.

En 1999 P. Harry et al. ont fait une étude rétrospective comparative, entre des patients traités de manière symptomatique et des patients traités par Viperfav®[9]. Cette étude mettait clairement en évidence l'efficacité de l'immunothérapie, autant en cas d'envenimation modérée que sévère. Les auteurs ont observé une diminution très nette des complications rénales, pulmonaires et digestives, ainsi que des défaillances polyviscérales et surtout l'absence de décès dans le groupe traité par Viperfav®. De même, ils notaient une diminution de la durée d'hospitalisation qui passait de 6 à 7 jours dans les groupes non traités à 3 jours.

Cette réduction de la durée d'hospitalisation en réanimation est importante car elle diminue directement le coût d'hospitalisation, également le risque d'infection nosocomiale lié à ce type de service.

A l'heure actuelle, Viperfav®, développé par les laboratoires Aventis Pasteur MSD, a obtenu une AMM en 2008, et ne nécessite plus d'ATU. Il s'agit d'un sérum antivenimeux exclusivement réservé à l'usage hospitalier.

Le protocole qui a été préconisé pour les patients de stade 2 et 3 après hospitalisation en service de réanimation, est l'administration en perfusion intraveineuse sur une durée de une heure, d'une dose (4 ml) de Viperfav® diluée dans du sérum physiologique. Une deuxième administration peut être nécessaire 4 heures après la précédente en cas de persistance des signes cliniques.

Dans la majorité des cas une nette amélioration clinique, en particulier des signes systémiques, a été observée après l'administration de deux perfusions [11].

Chez l'enfant, les doses administrées sont les mêmes que l'adulte car le but du traitement est de neutraliser la quantité de venin inoculée par le serpent.

Compte tenu de la nature hétérologue du Viperfav®, le risque d'effets indésirables de type anaphylactique devra toujours être évalué par rapport à celui de la sévérité de l'envenimation. Ce risque doit être considéré comme rare compte tenu de la haute pureté du Viperfav®. Dans le but de détecter les personnes présensibilisées aux protéines hétérologues, un interrogatoire minutieux doit être effectué systématiquement sur les antécédents allergiques du patient, en recherchant particulièrement l'existence d'injections antérieures de protéines hétérologues ayant provoqué (ou non) d'éventuelles réactions. Les allergies au contact d'animaux, notamment les chevaux, voire des allergies alimentaires sont aussi recherchées.

Durant la même période, les britanniques ont mis au point un antivenin pour *Vipera berus*, il s'agit de fragments Fab d'origine ovine. Les premiers essais cliniques faits en Suède ont montré également une grande efficacité et une excellente tolérance [18, 19].

CONCLUSION

Le clinicien dispose désormais de données cliniques et biologiques qui lui permettent d'évaluer rapidement la gravité d'une envenimation vipérine. La prise en charge des morsures de vipères européennes est maintenant bien établie. Le traitement des envenimations modérées ou sévères (grades 2 et 3) repose essentiellement sur l'immunothérapie spécifique.

RÉFÉRENCES

1 Gonzalez D. – Snakebite problem in Europe. Pp 687-751 in Handbook of natural toxins, *AT Tu Ed M Dekker Press*, New York, 1991.

2 Chippaux J.P., Goyffon M. – Les morsures accidentelles de serpent en France métropolitaine. *La Presse Médicale* 1989 ; *18* : 794-795.

3 Detrait J. Composition chimiques de venins et immunologie. *In : Serpents, venins, envenimations*, Ed. M. Mérieux, Compte tenu du colloque de la société herpétologique de France, 2 juillet 1987, Lyon.

4 Audebert F, Sorkine M, Bon C. Envenoming by viper bites in France ; clinical gradation and biological quantification by ELISA. *Toxicon* 1992 ; *30* : 599-609.

5 Persson H. Features of viper bites in Europe. Management and indications for antivenin immunotherapy. *In : Immunotherapy of acute poisonings, clinical toxicologists*. Meeting of the european associataion of poison centres and clinical toxicologists, May 22-24th 1991, Lyon.

6 Bedock B, Blanc PL, Lassonery Jay S. Morsures de vipères en France. Prise en charge. Traitement des formes graves. Réanimation Médecine d'Urgence 1989 ; *24* : 8-22.

7 Persson H, Irestedt B. A study of 136 cases of adder bite treated in Swedish hospitals during one year. *Acta Medica Scandinavica* 1981 ; *210* : 433-439.

8 De Haro L, Choumet V, Robbe A, Bon C, Jouglard J, Perringue C. Des vipères neurotoxiques dans les Alpes-Maritime. *Rev Prat* 1994 ; 8 – N° 265.

9 Harry P, de Haro L, Asfar P, David JM. Evaluation de l'immunothérapie antivipérine par fragments F(ab')2 purifiés (Viperfav™) par voie veineuse. *La Presse Médicale* 1999 ; 35 :28.

10 Berthier JC, Palazzolo P, Tremisi P, Rigal D, Hartemann E.Œdème pulmonaire après morsure de vipère : deux cas pédiatriques. *Réanimation Soins Intensifs Médecine d'Urgence* 1989 ; *5* : 291-293.

11 Cederholm I, Lennmarken C. Vipera berus bites in children. Experience of early antivenom treatment. *Acta Pediatrica Scandinavica* 1987 ; *76* :682-684.

12 Lachaud A, Floret D, Hartemann E. Les formes mortelles d'envenimation par les vipères en France. A propos de trois observations pédiatriques. *JEUR* 1990 ; *4* : 249-253.

13 Geller GA. Snakevenom and insectvenom extractors : an unproved therapy. *New Engl J Med* 1992 ; *237* : 1322.

14 Stahel ER. The use of antivenom in the treatment of viper bits in Switzerland and its influence on the duration of hospitalisation. Toxicon 1985 ; *23* : 626.

15 Nelson B. Snake envenomation incidence, Clinical presentation and management. *Medical toxicology* 1989 ; *4* : 17-31.

16 Thomas L, Tyburn B, Bucher B, Pecout F, Ketterle J, Rieux D, Garnier D, Smadja D, Plumelle Y and the rearch group on snake bites in Martinique. Prevention of thromboses in human patient with *Bothrops lanceolatus* envenoming in Martinique. Failure of anticoagulant and efficacy of a monospecific antivenom. *Am J Trop Med Hyg* 1995 ; *52* : 419-426.

17 De Haro L, Lang J, Bedry R, Guelon D, Harry P, Marchal-Mazet F, Jouglard J. investigateurs de l'essai SVE. Envenimations par vipères européennes. Etude multicentrique de tolérance du Viperfav TM, nouvel antivenin par voie intraveineuse. *Ann Fr Anesth Réanim* 1998 ; 17 : 681-7.

18 Sjostrom L, Ibrahim H, AL-Abdulla, Rawat S, Smith DC, Landon J. A comparison of ovine and equine antivenoms. *Toxicon* 1994 ; 32 : 427-433.

19 Karlson-Stiber C, Persson H. Anivenom treatment in Vipera berus envenoming-report of 30 cases. *Journal of Internal Medicine* 1994 ; 235 : 57-61.

20 Szold O, Ben-Abraham R, Weinbroum A, Englender T, Ovadia D, Sorkine M, Bon C, Flaison R, Sorkine P. Antagonization of TNF attenuates systemic hemodynamic manifestations of envenomation in a rat model of Vipera aspis snakebite. *Intensive care medecine* 2001.

Chapitre 12

LES MORSURES DE SERPENT EN MARTINIQUE

Laurent THOMAS

Bothrops lanceolatus, la vipère « fer-de-lance » (Serpentes-*Crotalinae*) est propre à la Martinique, l'une des « îles sous le vent » des petites Antilles [1].

Encore appelé «trigonocéphale» ou «bèt long» en Créole, ce serpent a marqué l'histoire de la Martinique. Les premiers explorateurs Duplessis d'Ossonville et L'Olive (1635) mentionnent dans leur livre de bord la présence d'un grand nombre de serpents à proximité de leur lieu de débarquement (la plage du Carbet). Ils jugent les serpents dangereux et préfèrent appareiller vers la Guadeloupe pour ne pas mettre en danger leur équipage. Plus tard ce serpent sera présenté comme un fléau entravant le travail des esclaves dans les plantations de canne à sucre.

La première description de *«la vipère jaune de la Martinique»* figure dans « Histoire Naturelle des Antilles » publié par Rochefort en 1667. Lacépède en 1788, dans son ouvrage « Histoire naturelle des quadrupèdes ovipares et des serpents » en fait une description morphologique plus précise en insistant sur sa coloration variable et sur la dangerosité de son venin.

C'est au Révérend Père Jean-Baptiste Labat que revient la première description d'un cas de morsure chez l'homme entre 1693 et 1705. Ce cas est rapporté dans le livre édité par Michel Le Bris [2]. Labat décrit ainsi les effets du venin : *« La jambe et le pied étaient horriblement enflés », « Il* (la victime) *demandait sans cesse à boire, assurant qu'il sentait dedans un feu qui le dévorait, avec une envie prodigieuse de dormir » ; « Ce sont les symptômes ordinaires du venin qui arrête le mouvement et la circulation du sang, et cause ainsi ce froid extraordinaire dans les parties éloignées du cœur, et en même temps cet assoupissement involontaire »*. A propos de ce cas Labat décrit le traitement conduit par *« le médecin nègre »* : ligature du membre au-dessus et en-dessous de la morsure pendant quelques heures, application d'une ventouse sur la zone mordue *« Il* (le médecin) *espérait bien, parce que la ventouse qu'il avait appliquée sur la morsure avait attiré quantité de venin »*, pansements avec des *« onguents ordinaires »*, enfin remèdes à base de plantes *« Il s'excusa de me dire le nom de toutes les herbes qui entraient dans la composition de son remède parce que ce secret lui faisait gagner sa vie »*. Labat mentionne la guérison de ce cas et précise : *« sa jambe n'avait plus d'autre enflure que celle que lui avaient causée les ligatures »*.

En 1859, dans son célèbre ouvrage « Enquête sur le serpent de la Martinique », Etienne Rufz de Lavison, médecin à Saint Pierre, alors président du Conseil Général de la Martinique et futur directeur du Jardin d'Acclimatation du Bois de Boulogne, décrit de nombreuses observations cliniques d'envenimations.

Ces observations ont été récemment rapportées par David Warrell dans l'ouvrage édité par Jonathan Campbell et William Lamar [3].

Rufz insiste sur la mortalité importante de cette envenimation. A côté de victimes développant des complications locales sévères conduisant à des amputations ou décédées malgré l'absence de complications hémorragiques, il décrit plusieurs cas d'hémiplégie, en particulier celui d'une femme de 35 ans mordue à la main par un serpent de 80 cm de longueur, victime quelques heures après la morsure d'une hémiplégie droite accompagnée d'aphasie, déficit qui persistait deux ans après la guérison de la morsure. Rufz mentionne avoir observé quatre autres cas d'aphasies alors que les signes

locaux étaient peu sévères, comme cet homme de 26 ans mordu au doigt par un serpent de 35 cm de longueur, victime 15 heures après la morsure d'une hémiplégie droite accompagnée de difficultés à s'exprimer. Il décrit enfin un cas de cécité définitive chez un jeune homme de 17 ans.

Ces descriptions cliniques sont d'une importance particulière car elles correspondent à un syndrome clinique unique parmi les envenimations ophidiennes [3]. Nous savons aujourd'hui qu'elles sont liées à des infarctus cérébraux (Fig. 1).

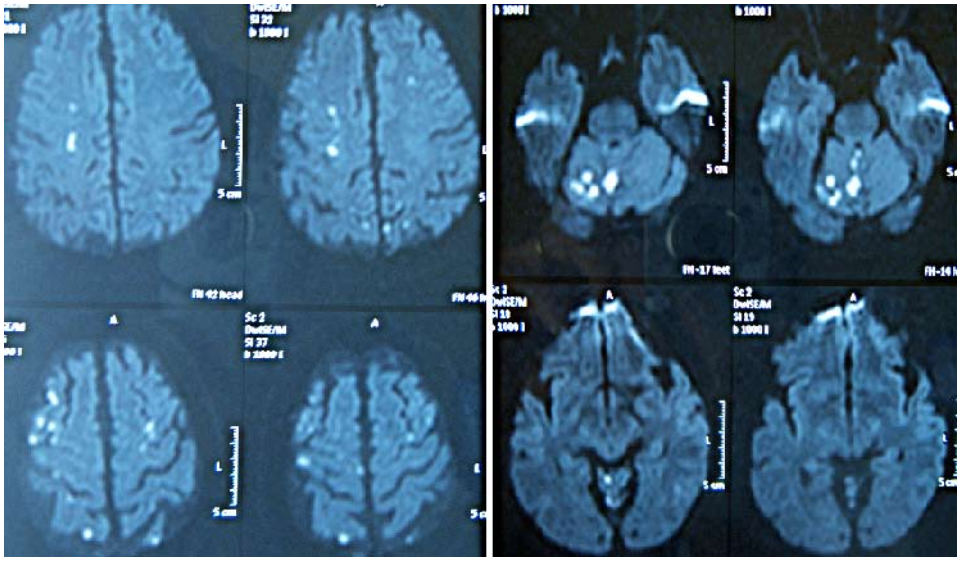


Figure 1 : Patient de 72 ans mordu au pouce gauche par un *Bothrops lanceolatus* mesurant 50 cm, et qui présentait 12 heures après la morsure une douleur thoracique et une hémiparésie gauche. L'IRM (séquence T2 DWI) montrait de multiples foyers ischémiques corticaux dans les deux hémisphères cérébraux et dans le tronc cérébral ainsi qu'un infarctus cérébelleux droit. L'ECG montrait des troubles diffus de la repolarisation. L'augmentation de la troponine 1c évoquait un infarctus myocardique.

1. LE SERPENT ET SON VENIN

B. lanceolatus mesure environ 30 cm à la naissance et peut atteindre 2,5 m à l'âge adulte.

Il partage un groupe monophylétique avec *B. caribbaeus* qui vit dans l'île voisine de Sainte Lucie [1]. Ces deux espèces ont été séparées il y a plusieurs millions d'années des autres *Bothrops* d'Amérique tropicale.

A côté de leur parenté phylogénétique, les venins de ces deux espèces antillaises provoquent chez l'homme des thromboses vasculaires multiples, en particulier des vaisseaux cérébraux [4-8].

Ce syndrome thrombotique est unique et distinct du syndrome bothropique (hémorragies et troubles biologiques de l'hémostase) observé dans les envenimations de toutes les autres espèces de Bothrops en Amérique centrale et en Amérique du sud [3].

Ces thromboses qui réalisent une microangiopathie thrombotique diffuse résultent de lésions endothéliales des artères de petit calibre [8]. Les toxines responsables de la coagulation au contact de ces lésions n'ont pas été identifiées pour le moment. In vitro, le venin de *B. lanceolatus* n'active ni la coagulation du sang humain total [9], ni les fonctions plaquettaires (Warrell, communication personnelle). L'étude de ce venin pourrait éclairer des mécanismes physiopathologiques en matière de thrombogénèse et de pathogénie (purpura thrombotique thrombocytopénique, syndrome urémique et hémolytique ou syndrome des antiphospholipides) [8].

2. CIRCONSTANCES DES MORSURES

L'âge moyen des victimes est de 47 ans (extrêmes 5-86) ; 80% sont de sexe masculin, 10% sont des enfants.

Les morsures siègent aux membres inférieurs dans 60% des cas. Les cas de morsures à l'intérieur d'une maison ou dans un garage ne sont pas rares ; un tiers des cas surviennent la nuit. Il n'y a pas de variation saisonnière ni mensuelle, mais des variations annuelles (de 12 à 25 cas par an). Toutes les communes de la Martinique sont concernées, sauf peut-être la presqu'île de Tartane. Les activités humaines les plus exposées sont le jardinage, le débroussaillage, l'alimentation des animaux, le nettoyage de locaux abandonnés, la marche dans les fossés au bord des routes. Le port de bottes ou gants même en cuir ne semble offrir qu'une protection faible car les crochets les traversent facilement.

3. SIGNES LOCAUX DE L'ENVENIMATION

En Martinique les morsures sèches sont rares (moins de 5% des cas) car ce serpent est très agressif et injecte son venin avec une grande efficacité.

Les signes locaux sont caractérisés par les traces des crochets et le développement rapide d'un œdème inflammatoire, douloureux.

Le nombre des traces de crochets est le plus souvent de deux petites plaies distantes d'un à plusieurs centimètres selon la taille du serpent (Fig. 2). Il peut n'y avoir qu'une plaie, mais aussi plus de deux car le serpent peut mordre plusieurs fois en quelques secondes. Ces plaies laissent écouler un liquide sanieux pendant deux ou trois jours.

Figure 2 : Patient de 46 ans mordu au coude droit par un *Bothrops lanceolatus* mesurant 180 cm. Une heure après la morsure, les traces de crochets sont bien visibles, séparées par 8 cm.

L'œdème peut progresser pendant quatre ou cinq jours et s'étendre à tout le membre, au tronc, voire gagner le membre controlatéral. Un œdème extensif peut entraîner une hypovolémie qui doit être corrigée par un remplissage vasculaire.

Une zone de nécrose cutanée ou des bulles peuvent apparaître dans les 24 heures au voisinage de la morsure (Fig. 3). Une adénopathie régionale douloureuse est fréquente. Un abcès local se constitue dans 10 à 15 % des cas, accompagné de fièvre et parfois d'hémocultures positives dès la 12ème heure après la morsure. Le risque d'infection est d'autant plus important que la morsure a été infligée par un serpent de grande taille. Les germes les plus fréquents sont des bacilles gram négatifs (*aeromonas hydrophyla, proteus*), des streptocoques, des staphylocoques et des anaérobies (*clostridium*) (Claude Olive, communication personnelle). Dans tous les cas la vérification de l'immunité antitétanique est indispensable.

Figure 3 : Patient de 17 ans mordu au dessus de la malléole externe droite par un *Bothrops lanceolatus* mesurant 160 cm. Aspect au 3ème jour. Les traces de crochets (flèches) sont peu visibles. Une zone nécrotique se développe autour de la trace située en arrière. Les bulles seront excisées et laisseront place à une perte de substance dont la cicatrisation prendra huit semaines.

Le développement d'un syndrome de loge est exceptionnel depuis l'introduction du sérum antivenimeux. Même si la surveillance des axes vasculaires par examen doppler est utile, la réalité d'un syndrome de loge ne peut être affirmée que par la mesure de la pression interstitielle. Si elle dépasse 40 mmHg, certains axes vasculo-nerveux peuvent être menacés et une aponévrotomie peut être indiquée (avant bras, loge antéro-externe de la jambe).

La cicatrisation des plaies et des pertes de substance cutanée au voisinage des morsures est particulièrement longue et nécessite une prise en charge spécialisée car une chirurgie réparatrice peut s'avérer nécessaire. Au CHU de Fort-de-France, la prise en charge de ces lésions cutanées est le plus souvent confiée au service des brûlés. Les morsures de la main peuvent entraîner des séquelles fonctionnelles invalidantes.

4. COMPLICATIONS THROMBOTIQUES

4.1. Gravité

Les complications thrombotiques sont responsables de toutes les évolutions défavorables (séquelles neurologiques définitives ou décès).

En l'absence de traitement par le sérum antivenimeux spécifique, environ 40 % des victimes sont exposées à la survenue de complications thrombotiques à distance du site de la morsure : infarctus cérébraux surtout (8 fois sur 10) en règle multiples (Fig. 1), mais aussi infarctus myocardiques, mésentériques ou pulmonaires [4,5,8]. L'association infarctus cérébraux et myocardique est fréquente.

Ces complications apparaissent entre une heure et six jours après la morsure et peuvent survenir chez des patients ayant des bilans de coagulation normaux [4,5,8].

4.2. Biologie

Ces thromboses vasculaires sont rarement associées à un syndrome biologique de type CIVD [4,5,7]. Même dans ce cas, les taux de fibrinogène restent en règle supérieurs à 1 g/L. Une thrombopénie (plaquettes < 110000/mL) est observée dans tous les cas d'infarctus.

5. TRAITEMENT

5.1. Médicaments antithrombotiques

Les traitements anticoagulants préventifs n'empêchent pas la survenue des thromboses [5].

Cependant, compte tenu des preuves histopathologiques de microangiopathie thrombotique diffuse, devant des signes d'ischémie documentée : myocardique (douleur thoracique, élévation de la troponine) ou cérébrale (céphalées, syndrome confusionnel, hémiparésie et foyers ischémiques en séquence de diffusion à l'IRM) [8], un traitement anticoagulant curatif et antiagrégant plaquettaire, éventuellement une thrombolyse, peuvent être discutés selon les protocoles actuels de prise en charge de l'infarctus du myocarde ou de l'accident vasculaire cérébral (consensus professionnel au CHU de Fort-de-France).

5.2. L'immunothérapie antivenimeuse

5.2.1. Le Bothrofav®

L'introduction en 1993 d'un sérum antivenimeux spécifique a transformé de façon spectaculaire le pronostic de ces envenimations [5,10].

Il s'agit de fractions purifiées d'anticorps spécifiques d'origine équine, dirigés contre les composants du venin de *B. lanceolatus*. L'antivenin est composé d'un mélange de 90 % de F(ab')2 et de 7 % de Fab'. L'intérêt d'utiliser un mélange des deux fractions repose sur leurs bénéfices et inconvénients respectifs : les F(ab')2 diffusent peu au niveau du site de la morsure mais ont une demie-vie plus longue et une faible toxicité rénale. Les Fab' ont une bonne diffusion tissulaire mais une demie vie courte , mais une certaine toxicité rénale.

Le Bothrofav® (Aventis Pasteur, Lyon) est délivré sous une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) individuelle, ce qui implique la déclaration et le suivi de tous les cas traités.

Le médicament est administré en perfusion intraveineuse. Sa posologie est fonction de l'évolution et de la gravité clinique au cours des 24 premières heures d'observation (Tableau1).

grade	gravité	Symptômes	Dose de FAV
I	mineure	Pas d'œdème ni de douleur, pas de signes généraux, coagulation normale	Pas de FAV
II	modérée	Œdème local (<2 segments de membre) douleur modérée, pas de signes généraux	40 mL
III	sévère	Œdème régional, douleur résistante aux antalgiques.	60 mL
IV	majeure	Œdème extensif (atteignant le tronc) signes généraux (vomissements, céphalée, syndrome confusionnel, douleur abdominale ou thoracique, collapsus), thrombopénie ou coagulopathie (exceptionnelle), signes ECG d'ischémie myocardique, élévation de la troponine 1-c, signes d'ischémie cérébrale (clinique ou IRM).	80 mL

Tableau 1 : Echelle de gravité des morsures de *Bothrops lanceolatus* utilisée pour guider le traitement antivenimeux. Posologies actuelles de Bothrofav® (FAV) administrées par voie intra veineuse chez l'enfant et l'adulte. La première injection est délivrée le plus tôt possible. En cas d'aggravation cette première injection est complétée par des injections supplémentaires en fonction de la gravité acquise au cours des premières 24 heures d'observation. Le débit recommandé est 10 mL (1 ampoule) par heure, à la seringue électrique ou en perfusion. Des réactions allergiques étant susceptibles de se produire (environ 5% des cas), l'administration de ce médicament doit se faire sous surveillance médicale rapprochée.

Entre 1993 et 2003, 151 patients envenimés ont pu être traités précocement par Bothrofav® dans les services d'urgences du CHU de Fort-de France et du CHG de Lamentin. Tous les patients ont guéri et aucun n'a eu de complications thrombotiques.

Vu le taux attendu de 40% de complications thrombotiques en l'absence d'immunothérapie antivenimeuse spécifique, on peut estimer que 30 vies ont été sauvées au cours de cette décennie et que des séquelles neurologiques définitives ont été évitées chez 30 autres patients.

Des réactions d'intolérance ont été observées chez huit patients (5,3 %). Ces réactions étaient mineures dans cinq cas (prurit réversible avec un antihistaminique), plus sévères dans trois cas. Un patient a été victime pendant la perfusion de Bothrofav® d'une hypotension et d'un bronchospas-

me rapidement corrigés par l'arrêt temporaire de la perfusion et l'injection de 0,5 mg d'adrénaline sous-cutanée, de 5 mg intraveineux de dexchlorphéniramine et par un aérosol d'adrénaline. Après contrôle de ces manifestations d'intolérance, la perfusion de Bothrofav® a pu être poursuivie et terminée dans tous les cas.

Deux autres patients ont eu secondairement une maladie sérique, qui a nécessité une corticothérapie pendant trois semaines. Ces complications n'ont pas entraîné de séquelles.

5.2.2. Difficultés rencontrées dans l'approvisionnement en Bothrofav®.

Depuis 2004, nous devons faire face à une crise de production et d'approvisionnement en Bothrofav® [11].

En effet les anticorps fabriqués il y a plus de 15 ans ont vu diminuer leur pouvoir de neutralisation du venin (actuellement 19 DL_{50}/mL au lieu de plus de 25 DL_{50}/mL). Nous avons donc dû augmenter les posologies de Bothrofav®, ce qui n'est pas sans inconvénient pour les patients, car la toxicité potentielle de ce médicament augmente avec les doses de protéines hétérologues administrées.

En l'attente de la production d'un nouveau sérum antivenimeux, l'augmentation des posologies risque de conduire à une rupture de stock dramatique. Les difficultés de production et d'approvisionnement en sérums antivenimeux posent un problème de santé publique dans de nombreux pays [12]. En Martinique, la Direction de la Santé et du Développement Social (DSDS) a financé en 2007 une campagne de capture de 20 spécimens de *B. lanceolatus* afin d'obtenir un pool de venin frais destiné à la fabrication d'un nouveau Bothrofav® qui devrait être disponible en 2010. Le coût de cette opération apparaît négligeable en comparaison des bénéfices attendus, notamment en terme de prévention des décès et des séquelles invalidantes définitives.

5.3. Prise en charge préhospitalière

Les incisions, les garrots artériels et l'application de glace sont à proscrire. Les antalgiques peuvent être administrés, ainsi que tout autre traitement symptomatique visant à contrôler l'anxiété, un malaise vagal, exceptionnellement un collapsus ou une réaction anaphylactique immédiate.

Un bandage compressif (compression veineuse et lymphatique) peut être appliqué de la racine du membre vers la périphérie pour retarder la diffusion du venin dans le sang. Cette méthode est recommandée lorsque le sérum antivenimeux n'est pas immédiatement disponible. Avec le développement de l'œdème, elle risque cependant de favoriser l'ischémie du membre et nécessite une surveillance particulière de la perfusion de l'extrémité du membre.

Lorsque les délais de transport vers le centre hospitalier sont importants, ou si la victime est un enfant ou une femme enceinte, il est indispensable de prévoir l'injection d'une première dose de Bothrofav® en pré-hospitalier. Cette injection doit se faire obligatoirement par voie intraveineuse. La voie intramusculaire n'est pas recommandée sauf si l'abord veineux est impossible. La voie sous-cutanée, en particulier au voisinage du site de la morsure est contre indiquée (risque de nécrose locale).

RÉFÉRENCES

1. Wüster W, Thorpe RS, Salomão MDG, Thomas L, Puorto G, Theakston RDG, Warrell DA. Origin and phylogenetic position of the Lesser Antillean species of Bothrops (Serpentes *Viperidae*): biogeographical and medical implications. *Bull nat Hist Mus Lond (Zool)* 2002 ; *68:* 101-106.
2. Labat JB. Voyages aux Isles. pp 58-59 in : Chronique aventureuse des Caraïbes 1693-1705. Le Bris M, ed. Paris, Phebus *libretto*, 1993.
3. Warrell DA. Snakebites in Central and South America: epidemiology, clinical features, and clinical management. *Bothrops lanceolatus*. pp 743-744 In: Campbell JA and Lamar WW, eds. The venomous reptiles of the western hemisphere. New York: Cornell University Press, 2004.
4. Thomas L, Tyburn B, Ketterlé J, Rieux D, Garnier D, Smadja D et le Groupe de Recherche sur la Morsure de Serpent en martinique. Troubles de la coagulation et thromboses induits par la morsure de serpent chez l'homme en Martinique. *Réan Urg* 1994 ; *3:* 25-30.
5. Thomas L, Tyburn B, Bucher B, Pecout F, Ketterlé J, Rieux D, Samdja D, Garnier D, Plumelle Y, and the Research Group on Snake Bites in Martinique. Prevention of thromboses in human patients with *Bothrops lanceolatus* envenoming in Martinique: failure of anticoagulants and efficacy of a monospecific antivenom. *Am J Trop Med Hyg* 1995; *52:* 419-426.
6. Numeric P, Moravie V, Didier M, Chatot-Henry D, Cirille S, Bucher B, Thomas L. Multiple cerebral infarctions following a snakebite by *Bothrops caribbaeus*. *Am J Trop Med Hyg* 2002 ; *67:* 287-288.
7. Merle H, Donnio A, Ayeboua L, Plumelle Y, Smadja D, Thomas L. Occipital infarction revealed by quadranopsia following snakebite by *Bothrops lanceolatus*. *Am J Trop Med Hyg* 2005 ; *73:* 583-585.
8. Malbranque S, Piercecchi-Marti MD, Thomas L, Barbey C, Courcier D, Bucher B, Ridarch A, Smadja D, Warrell DA, 2008. Fatal thrombotic microangiopathy following a snake bite by the "Fer-de-Lance" *Bothrops lanceolatus*. *Am J Trop Med Hyg,* [ahead of print].
9. Bogarín G, Romero M, Rojas G, Lutsch C, Casadamont M, Lang J, Otero R, Gutiérrez JM. Neutralization, by a monospecific *Bothrops lanceolatus* antivenom, of toxic activities induced by homologous and heterologous Bothírops snake venoms. *Toxicon* 1999 ; 37: 551-557.
10. Thomas L, Tyburn B, Lang J, Ketterlé J, Biao T, Moravie V, Rouvel C, Numeric P et le Groupe de recherche sur la morsure de serpent en Martinique. Tolérance et efficacité d'un fragment F(ab')2 antivenimeux (équin) spécifique administré par voie intraveineuse dans le traitement des morsures de serpent (*Bothrops lanceolatus*) en Martinique. *Réan Urg* 1998 ; *7:* 381-387.
11. Thomas L., Chausson N., Uzan J., Kaidomar S., Vignes R., Plumelle Y., Bucher B., Smadja D. Thrombotic stroke following snake bites by the "Fer-de-Lance" *Bothrops lanceolatus* in Martinique despite antivenom treatment: a report of three recent cases. *Toxicon* 2006 *; 48:* 23-28.
12. Warrell DA, Gutierrez JM, Padilla A. Rabies and envenomings: a neglected public health issue: report of a Consultative Meeting, WHO, Geneva, 2007.

Chapitre 13

TRAITEMENT DES ENVENIMATIONS OPHIDIENNES

Georges MION, Sébastien LARRÉCHÉ, Marc PUIDUPIN

Dans le monde, toutes les cinq minutes, une personne meurt des suites d'une morsure de serpent…

Mentionnées pour la première fois trois siècles av. J.-C. dans un papyrus de la XXXème dynastie (Papyrus du Brooklyn Museum), les envenimations ophidiennes restent en Occident une pathologie « improbable », peu ou jamais abordée au cours des études de médecine. Pourtant, 500 espèces sont venimeuses parmi les 2500 recensées, et la trentaine qui présente un risque pour l'homme pourrait être à l'origine de plus de 100000 décès annuels : un dixième des victimes annuelles du paludisme.

Extrêmement douloureuse et grevée de complications mutilantes, l'application d'un garrot, recommandée au moins deux siècles avant notre ère, plus récemment au XVIème siècle par Ambroise Paré, n'a été progressivement supplantée qu'à partir de 1977 par la technique de «pression - immobilisation» mise au point par le pionnier australien des envenimations, Struan Sutherland (1936-2002).

Discréditée également, la strychnine, considérée à la fin du XIXème siècle comme une Panacée dans le traitement des syndromes cobraïques. Et la pratique d'injections locales de permanganate de potassium s'est poursuivie jusque dans les années 30, pour les premiers soins des morsures de death-adder australien.

Ces traitements empiriques reflétaient la terreur et surtout l'impuissance des humains face aux morsures de «la Bête» : le Nouveau Testament souligne que mieux vaut la perte d'un membre que le décès ;

« Si ta main droite est pour toi une occasion de péché, coupe-la et jette-la loin de toi : car mieux vaut pour toi que périsse un seul de tes membres et que tout ton corps ne s'en aille pas dans la géhenne.»

(Mt 5:30).

Nous savons désormais que la seule thérapeutique efficace vis-à-vis des envenimations ophidiennes est la version actuelle de l'immunothérapie antivenimeuse découverte la même année par Phisalix et par Calmette : en 1894. Mais il a fallu attendre 1955 pour qu'un antivenin soit développé contre les morsures du redoutable taïpan océanien, qui ne laissaient pratiquement pas de survivants.

En effet, dans les tableaux graves, les mesures symptomatiques ne peuvent que ménager un délai pour que le patient parvienne vivant à la structure capable de lui administrer le traitement spécifique. La commercialisation d'antivenins modernes, purifiés, efficaces et très peu allergisants a contribué à faire abandonner l'usage désuet et surtout dangereux de l'héparinothérapie préconisée jusque dans les années 80, et encore en cours d'évaluation dans les années 90 pour ces troubles de l'hémostase étiquetés à tort CIVD, mais dont la pathogénie est en réalité complexe [1].

Malgré le polymorphisme des tableaux cliniques, l'indication rationnelle de l'antivenin adapté repose sur l'estimation de la gravité de la situation grâce à une gradation clinico-biologique bien codifiée.

1. ANALYSE DU TABLEAU CLINIQUE

Bien que la réalité ne soit pas toujours aussi schématique, la première étape de la prise en charge, concomitante de la mise en œuvre des mesures d'urgence, est d'analyser la séquence des symptômes pour caractériser un syndrome vipérin ou cobraïque (Cf. chapitres dédiés). Le contexte géographique a une valeur d'orientation déterminante.

1.1. Syndrome vipérin

Un œdème qui se développe dans les premières heures, voire les premières minutes après la morsure, un aspect nécrotique, évoquent d'emblée un syndrome vipérin. Les hémorragies qui provoquent la plupart des décès surviennent de façon plus retardée, parfois plusieurs jours après la morsure. Les élapidés australiens (cf. infra) font exception, avec des défibrinations très précoces.

Figure 1. *Vipera aspis.* © Inf'Faune

En France, deux espèces sont réellement dangereuses : *Vipera aspis* (Aspic) et *Vipera berus* (Vipère péliade) [2,3].

Dans certaines régions d'Afrique, selon les périodes de l'année, jusqu'à 10% des lits hospitaliers peuvent être occupés par des victimes de morsures de serpents [4]. Les vipères, essentiellement *Echis ocellatus* mais aussi *Bitis spp*. (5 à 10% des cas) provoquent du quart au tiers des décès accidentels dans certaines régions, soit 25000 décès annuels [5,6]. Dans une vaste étude prospective échelonnée sur presque un quart de siècle au Sénégal, un tiers des adultes de 48 ans avaient été mordus au moins une fois par un serpent [7].

Figure 2. *Vipera berus.* © Inf'Faune

En Amérique du nord, 99% des envenimations sont causées par des crotales [8], les serpents à sonnette (rattle-snakes) étant responsables de la plupart des 15 décès annuels [9]

Figure 3. *Daboia russellii.* © Inf'Faune

En Amérique du sud, les Bothrops qui infestent la forêt amazonienne, *Lachesis muta*, le redoutable « maître de la brousse » et *Crotalus durissus terrificus* sont responsables de plusieurs milliers de morts (environ 5000) chaque année.

En Asie, la vipère de Russel (*Daboia russellii*) est la plus redoutée, particulièrement en Birmanie [10] mais on rencontre également d'autres types de vipères et de très nombreux crotalinés, comme les fers de lance asiatiques (*Trimeresurus sp.*).

Certains colubridés donnent une symptomatologie hémorragique, en Afrique comme en Asie.

1.2. Syndrome cobraïque

Au cours des syndromes cobraïques [11], le décès par détresse respiratoire, parfois différé de 24 heures ou plus, peut fréquemment survenir en moins d'une heure [12].

Annoncé précocement par un ptôsis, la paralysie d'une paire crânienne, un trouble de la déglutition [13], un syndrome neurologique évoque en Asie une morsure de cobra ou de bongare [14] pour lesquelles la moitié des décès surviennent avant l'arrivée à l'hôpital [15,16].

En Afrique, les élapidés sont les mambas arboricoles (*Dendroaspis spp*), répandus dans tout le continent, y compris dans les zones urbaines, et les cobras (*Naja spp*).

Dans la zone pacifique, ce sont les serpents marins, également responsables de rhabdomyolyses dont la prise en charge est spécifique, qui provoquent des détresses respiratoires.

Bien plus rarement, des serpents-corail sont en cause, en Amérique et en Asie.

Enfin, certains vipéridés, voire des colubridés, sont susceptibles d'entraîner des symptômes neurologiques : c'est le cas de crotales comme *Crotalus durissus* en Amérique du Sud [1], *Agkistrodon contortrix* [17]ou *Crotalus scutulatus* [9] en Amérique du Nord, de vipères, comme *Eristicophis macmahonii* au Moyen-Orient (Afghanistan en particulier) pour laquelle il n'existe pas d'antivenin spécifique [18], mais aussi de vipères françaises [19].

1.3. Le cas de l'Australasie est à part

Les élapidés de Papouasie et du bush australien posent des problèmes diagnostiques et thérapeutiques particuliers, car les serpents bruns (Brown-snakes, *Pseudonaja spp*), serpents tigres (Tiger-snakes, *Notechis spp*), « vipères de la mort » (Death-adders, *Acanthophis spp*) et taïpans (*Oxyuranus spp*), provoquent tous, à des degrés variés, l'association d'une détresse respiratoire et d'un syndrome vipérin (manifestations hémorragiques parfois très précoces, ou simple syndrome local dans le cas des *death-adders*).

Les taïpans sont à ce point venimeux qu'on ne recensait pratiquement pas de survivants à leur morsure avant la production d'antivenins spécifiques dans les années 50. De même, la moitié des morsures de *death-adders* et de serpents tigres peuvent être fatales [20]. Pour des raisons écologiques, les morsures de serpents deviennent plus rares en Australie, mais les serpents tigres tendent à être remplacés par les serpents bruns qui peuvent tuer en moins d'une heure [21].

Si l'incidence des décès reste aussi faible qu'en France, c'est parce que les Australiens ont, de longue date, su développer une stratégie très rigoureuse dans ces situations qui restent particulièrement redoutées [21].

Ainsi, Sutherland, l'inventeur de la méthode de pression-immobilisation [22], a été à l'origine du développement d'une méthode ELISA [23] qui permet de déterminer la nature des antigènes dans un microprélèvement de venin (quelques nanogrammes suffisent) au niveau de la morsure (kit de détection de CSL Ltd), ou dans les urines en cas de manifestations systémiques (les prélèvements sanguins ne sont pas fiables) [20]. Introduite en clinique par Theakston en 1977, c'est la seule méthode efficace pour connaître l'espèce en cause et l'antivenin correspondant. On peut se demander pourquoi cette pratique australienne n'a pas franchi les océans, un seulement des multiples paradoxes de la prise en charge des envenimations. Quoi qu'il en soit, les morsures d'élapidés représentaient la moitié des patients sous ventilation artificielle dans une étude australienne des années 80, moins de 2% ces dernières années [21].

1.4. Déterminer la gravité de l'envenimation

C'est la seule gravité immédiate (détresse vitale) ou potentielle (venin régulièrement fatal, terrain), qui pose l'indication du traitement antivenimeux.

La morsure d'un serpent ne provoque pas inéluctablement d'envenimation : dans un tiers à la moitié des cas [9,16], il n'y a pas d'injection de venin (morsures dites «sèches»).

Dans le cas contraire, la présentation clinique, en incriminant un type de serpent parmi les espèces rencontrées sur le territoire, permet d'anticiper des troubles imminents de la fonction respiratoire, qui exigent un traitement excessivement urgent [8], mais le cas échéant peuvent être palliés par la ventilation artificielle [13] ; au contraire, des troubles de l'hémostase souvent moins menaçants dans l'immédiat n'ont d'autre recours, en cas d'hémorragie, qu'une immunothérapie adaptée.

Cette première étape oriente la prise en charge en urgence et le choix de l'immunothérapie.

2. PRISE EN CHARGE PRÉHOSPITALIÈRE

2.1. Premiers soins

Le pronostic vital se joue le plus souvent dans les heures et même les minutes qui suivent la morsure [16]. Certains venins diffusent extrêmement rapidement, comme l'ont montré des observations d'inefficacité de garrots artériels posés au-delà des premières minutes. Les morsures de *Brown snake* (*Pseudonaja spp.*) [21] et d'élapidés asiatiques peuvent entraîner un décès brutal, parfois moins d'une heure après la morsure. C'est dire l'importance de la formation du personnel secouriste ou paramédical dans les pays de la zone intertropicale, et la nécessité de développer des moyens d'acheminement médicalisé des victimes.

2.1.1. Mise au repos absolu

La victime, parfois terrifiée, doit être impérativement mise au repos pour diminuer la diffusion lymphatique du venin. L'utilisation de radiotraceurs injectés dans le système lymphatique a montré que dix minutes de marche suffisent à provoquer une diffusion systémique.

2.1.2. Soins d'urgence

La mise en place d'une voie veineuse est la priorité dans l'optique de l'administration des médicaments de l'urgence, du remplissage vasculaire, d'un traitement antalgique, parfois anxiolytique (a priori à exclure en cas de symptômes neurologiques).

Devant un collapsus ou un état de choc, le remplissage vasculaire fait appel aux cristalloïdes puis aux hydroxyéthylamidons [24]. L'utilisation d'un sympathomimétique permet de maintenir la pression artérielle si le remplissage n'est pas rapidement efficace. L'adrénaline ou la noradrénaline sont indiquées en cas de choc d'allure anaphylactique, une injection d'atropine titrée en cas de malaise vagal, de syndrome muscarinique ou de trouble conductif. Plusieurs cas de poussées hypertensives lors de morsures de cobras ont été mentionnés [25].

En cas de syndrome cobraïque installé, ou de morsure de la face ou du cou, l'urgence est au sauvetage de la fonction respiratoire et de la perméabilité des voies aériennes : oxygénothérapie, ventilation assistée, intubation trachéale dès que possible, de type « estomac plein ». L'impossibilité d'accès aux voies aériennes devant un tableau asphyxique, rarement un trismus, doit faire décider d'une coniotomie. Il n'existe pas de données précises sur les interférences possibles entre neurotoxines et curares. La ventilation artificielle n'est en général pas nécessaire plus de quelques jours mais s'est, dans certains cas, prolongée plusieurs semaines, et jusqu'à trois mois dans des envenimations par élapidés australiens [20].

Les syndromes vipérins pouvant devenir rapidement très douloureux, l'administration précoce d'analgésiques titrés, morphine ou antalgiques non salicylés (paracétamol, néfopam voire kétamine) est nécessaire.

Lorsque les fonctions vitales sont stabilisées, l'organisation d'une évacuation rapide vers une structure hospitalière devient la priorité.

2.2. Soins locaux

2.2.1. « Primum non nocere »

En cas d'œdème, les bagues, alliances et bracelets doivent être préventivement enlevés ou découpés [8]. Ironie du sort, une des observations qui ont accrédité l'intérêt de la technique de pression - immobilisation, jamais étudiée prospectivement en clinique (cf. infra), mentionnait l'effet bénéfique d'une alliance qui avait ralenti l'apparition des symptômes lors d'une morsure au doigt.

Les premiers soins locaux consistent surtout à s'abstenir de gestes inutiles, voire dangereux : il ne faut ni inciser, ni aspirer [26] ou cautériser la plaie ; les venins de serpent ne sont par ailleurs pas thermolabiles [8]. L'application de glace enveloppée dans un linge, à condition de ne pas provoquer de gelure locale, est controversée. L'immobilisation du membre mordu est en revanche primordiale pour limiter la diffusion du venin [27].

La morsure pourrait être désinfectée avec un antiseptique, mais ceci n'est pas recommandé en Australie, car l'identification du serpent par méthode ELISA nécessite la présence de venin, même en quantité infime, sur la plaie.

2.2.2. Extracteurs : une fausse sécurité

Les dispositifs extracteurs de type Aspivenin (Fig. 4) ou la célèbre « pierre noire » [28] sont inefficaces, dans la mesure où ils ne peuvent extraire qu'une quantité négligeable de venin. Dans ce contexte, ce sont des placebos qui ne sont pas dangereux tant qu'ils ne retardent pas l'administration du traitement spécifique [29]. Leur seule justification serait de rassurer la victime ou son entourage dans ce contexte anxiogène.

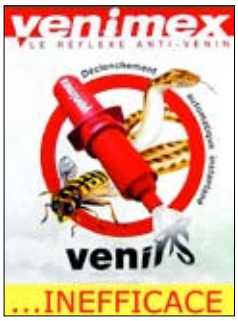


Figure 4.

2.2.3. En cas de projection oculaire de venin

La cornée doit être irriguée d'urgence, avec de l'eau, voire en cas d'impossibilité, du lait, de la bière ou même… de l'urine. Dès que possible on emploiera bien entendu du sérum physiologique.

2.3. La technique de pression - immobilisation : tenants et aboutissants

2.3.1. Pas de garrot

Il ne faut pas mettre en place de garrot, cause fréquente d'amputation ultérieure, et facteur prédictif indépendant de gravité [30]. En revanche, la pose d'une bande de crêpe large (15 cm) comprimant le réseau lymphatique de la région mordue et respectant les pouls distaux ou « technique de pression - immobilisation » [31] a été une des avancées majeures dans le traitement des morsures d'élapidés australiens. Elle a été introduite au décours des expérimentations de Sutherland chez les primates, dans les années 70 [32], en application de la découverte, à la fin du XIX^{ème} siècle, de la diffusion préférentiellement lymphatique de certains venins.

2.3.2. Pas de retrait intempestif du bandage

A condition d'être mise en œuvre très précocement, le venin pouvant diffuser dans les premières 30 minutes, ce serait la seule mesure salvatrice dans un contexte d'isolement médical. Elle diminuerait la sévérité des symptômes respiratoires lorsqu'elle est laissée en place suffisamment longtemps. En tout état de cause, elle ne devrait pas être retirée tant qu'un antivenin n'est pas disponible. Le retrait devrait être progressif, sous contrôle médical. Des cas d'aggravation rapide (bolus effect) alors que les symptômes étaient minimes on été observés lors d'un retrait intempestif [21,33]. En urgence, n'importe quel tissu fait l'affaire, le pantalon de la victime par exemple, une serviette, etc. De façon anecdotique le port d'un collant a été rapporté comme efficace. Les bas anti-thrombose n'ont jamais été mentionnés.

2.3.3. La technique d'application ne doit pas souffrir d'approximations

Pour être efficace, la technique doit remplir plusieurs conditions [21]. Quelle que soit la qualification de la personne qui la met en œuvre, elle serait correctement appliquée dans moins de 15% des cas ; notamment, les pressions effectives sont rarement celles qui sont recommandées [34]. Trop faibles, elles sont inefficaces, supérieures à 70 mmHg, elles pourraient même favoriser l'envenimation

en privilégiant l'absorption capillaire. En Australie même, la technique, vieille de plus d'un quart de siècle mais non mentionnée dans un article récent du New England [8], serait utilisée dans moins de 50% des envenimations.

TECHNIQUE DE PRESSION – IMMOBILISATION

http://scaphinfo.free.fr/bio/envenimation.html

- utiliser une bande de tissu large (>15 cm)
- mise en place la plus précoce possible
- commencer au niveau du site de la morsure
- appliquer ensuite dans le sens distal vers proximal pour vider le système lymphatique et veineux
- envelopper complètement l'extrémité du membre pour supprimer les mouvements des doigts ou des orteils
- englober une attelle pour immobiliser le membre et supprimer la pompe musculaire, moteur de la progression lymphatique
- la pression sous le bandage devrait être d'au moins 55 mmHg
- sans dépasser 70 mm Hg pour ne pas compromettre l'oxygénation des tissus
- pas de retrait en l'absence d'antivenin

2.3.4. Quelles indications ?

La méthode de pression - immobilisation est préconisée dans les envenimations d'évolution imprévisible et rapidement fatale, morsures d'élapidés australiens, d'autres élapidés, en particulier serpents marins [35,36] mais également de fer de lance antillais [37], à condition d'être mise en place dès que possible.

Certains pensent qu'elle a peu d'efficacité, et pourrait se révéler néfaste en cas de forte toxicité locale (morsure de vipéridés) en se transformant en garrot au fur et à mesure de la constitution de l'œdème, voire en piégeant localement les enzymes protéolytiques [9,38]. Dans ces cas de figure notamment, son efficacité et ses conditions d'application mériteraient d'être évaluées rigoureusement en pratique clinique.

Des modèles ont montré que la technique comprime efficacement les réseaux lymphatique et veineux superficiels, sans obstruction du débit veineux profond. Mais il faudrait des mesures antigéniques de la concentration en venin avant la pose de la bande et après son retrait. Dans un modèle porcin d'injection létale de venin de *Crotalus atrox*, la technique de pression – immobilisation, appliquée de façon randomisée, allonge modérément la médiane de survie (191 vs 155 minutes), alors que la pression intracompartimentale augmentait de 24 à 67 mmHg [39]. La seule étude clinique prospective, birmane, rapportait en 1995 des résultats favorables dans 13 cas d'envenimations par la vipère de Russel sur 15 [21].

Figure 5. *Crotalus atrox.* © Inf'Faune.

2.4. Transfert en milieu hospitalier

Le transfert doit être le plus rapide possible, particulièrement en cas de syndrome cobraïque. Des expériences d'évacuation en motocyclettes ont diminué la mortalité dans des contrées reculées (Népal), mais l'idéal est une évacuation permettant des gestes de réanimation.

En France, une morsure de serpent doit faire l'objet d'une hospitalisation de 24 heures, en raison du potentiel d'aggravation. Les patients dont l'envenimation est classée dans les grades 2 ou 3

(cf. infra) nécessitent l'administration d'un immunsérum antivenimeux en urgence [27]. Les grades 3 doivent être hospitalisés d'emblée en réanimation [35].

Dans les pays émergents, il est concevable d'administrer l'immunothérapie antivenimeuse au niveau des dispensaires de brousse, la mise en œuvre par l'infirmier supposant une formation et la rédaction de protocoles standardisés [40].

Le bilan paraclinique initial comprend un bilan d'hémostase (TP, TCA, fibrinogène, NFS-plaquettes), un ECG, un ionogramme sanguin et un dosage de l'urée et de la créatinine plasmatiques. Il est complété si nécessaire par des mesures enzymatiques (transaminases, CPK, myoglobinémie), de la réserve alcaline et de la myoglobinurie.

Un bilan prétransfusionnel est primordial en cas de syndrome hémorragique (groupe, Rhésus, si possible recherche d'agglutinines irrégulières). En cas de trouble de l'hémostase, les ponctions artérielles, les injections intramusculaires ou la pose de voies centrales sont formellement contre-indiquées.

3. INDICATIONS DE L'IMMUNOTHÉRAPIE

L'utilisation de l'immunothérapie a entraîné une baisse considérable de la mortalité des envenimations ophidiennes. A titre d'exemple, la proportion de morsures de crotales nord-américains entraînant le décès est passée de 5 à 25% au XIX^{ème} siècle à moins de 0,5% [8]. Malheureusement, une trop faible proportion de victimes a le privilège d'y avoir accès.

L'immunothérapie antivenimeuse est le seul traitement curatif efficace d'une envenimation ophidienne grave.

3.1. L'indication d'une immunothérapie repose sur la gravité clinique

Le tableau 1 propose une synthèse, inspirée de la gradation en quatre stades de l'Institut Pasteur pour les morsures de vipères européennes [2,42] et de recommandations américaines [38].

Les signes de gravité sont des manifestations systémiques, digestives ou cardio-vasculaires (quel que soit le serpent), un œdème rapidement progressif et des hémorragies en cas de syndrome vipérin, des signes neurologiques dans le cas d'un syndrome cobraïque. Des céphalées doivent faire suspecter un éventuel saignement intracrânien.

Les morsures sèches correspondent au Grade 0 du score. On peut raisonnablement exclure une envenimation si aucun signe clinique ou biologique n'est observé dans les 12 heures qui suivent la morsure. Il faut être toutefois prudent, et le cas de certaines observations australiennes dans lesquelles les signes neurotoxiques ont été différés de 24 heures est instructif. Le serpent considéré comme le plus venimeux au monde, le taïpan australien autochtone (*Oxyuranus microlepidotus*), ne provoque pas de signes neurologiques avant la 8ème heure. Leur délai médian d'apparition était de 6 heures 30 dans une série de 89 patients envenimés par le taïpan de Papouasie (*O. scutellatus canni*) et certains cas de neurotoxicité, parfois première manifestation de l'envenimation, ne sont apparus que 24 heures après morsure de serpent tigre [21].

Les grades 2 (envenimation de gravité intermédiaire) et 3 (envenimation grave) sont des indications formelles (grade 2) voire urgente (grade 3) d'immunothérapie [41]

<table>
<tr><th>Grade</th><th colspan="2">Syndrome vipérin</th><th>Résultats biologiques</th><th>Syndrome cobraïque</th><th>Signes généraux Hémodynamique</th></tr>
<tr><td></td><td>Syndrome local</td><td>Hémorragies</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>0</td><td>douleur modérée, traces de crochets,pas d'œdème</td><td>0</td><td>normaux</td><td>0</td><td>0</td></tr>
<tr><td>1</td><td>douleur marquée œdème ne dépassant pas le coude ou le genou</td><td>Pas de saignement</td><td>troubles mineurs de l'hémostase
80<Plaquettes<150 Giga/L
45%<TP<70%
1g/L<Fibrinogène<2 g/L</td><td>ptôsis</td><td>0</td></tr>
<tr><td rowspan="2">2</td><td rowspan="2">œdème
dépassant le coude ou le genou
nécrose mineure</td><td>saignement modéré
au niveau de la morsure, des points de ponction hématurie, gingivorragies</td><td>coagulopathie *
Plaquettes<80Giga/L
TP<45%
TCA x 2
Fibrinogène<1g/L
Créatinine>120µmol/L</td><td rowspan="2">troubles de la déglutition</td><td rowspan="2">vomissements, diarrhée, douleur thoracique ou abdominale
tachycardie hypotension</td></tr>
<tr><td colspan="2">* ou Tps de coagulation sur tube sec > 20 min</td></tr>
<tr><td rowspan="2">3</td><td rowspan="2">œdème
atteignant ou dépassant la racine du membre
nécrose étendue</td><td rowspan="2">hémorragie grave
épistaxis, hémoptysie, saignement digestif</td><td rowspan="2">coagulopathie
etHb<9 g/dL</td><td>détresse respiratoire</td><td>état de choc</td></tr>
<tr><td colspan="2">coma convulsions</td></tr>
</table>

Tableau 1. Score de gravité clinico-biologique des envenimations ophidiennes

3.2. Œdème et autres signes locaux

Alors que la morsure elle-même peut être peu douloureuse, l'action des enzymes lytiques et la propagation de l'inflammation [42] déclenchent l'apparition d'importantes douleurs en cas de syndrome vipérin.

L'extension de l'œdème, très rapide, souvent dans les deux premières heures (Fig. 6) est un paramètre déterminant de la catégorisation de l'envenimation.

L'extension de l'œdème, corrélée à la quantité de venin injectée, est un élément important de la gradation de l'envenimation, raison pour laquelle la chronologie de sa progression doit être cartographiée.

Figure 6. Œdème du membre supérieur droit chez un patient djiboutien mordu par *E. pyramidum*. © S Terry.

L'absence ou la discrétion des signes locaux peut coexister avec un tableau grave (élapidés) et un syndrome local inquiétant n'est pas toujours synonyme de gravité dans certaines morsures de crotales [9], mais au cours de la majorité des syndromes vipérins, extension de l'œdème (dont la cartographie doit être précisément surveillée), concentration sanguine de venin et gravité de l'envenimation sont étroitement corrélées [30].

3.3. Hémorragies

Tous les types de saignements peuvent se rencontrer. Le syndrome hémorragique s'installe en quelques heures à quelques jours. Dans certains cas (*Brown snakes*), la coagulopathie peut s'installer en 20 minutes [21]. Sa caractéristique centrale est une hypo ou une afibrinogénémie qui peut persister de 8 à 10 jours, reflet non pas d'une CIVD, mais d'une coagulopathie de consommation induite par les venins (CCIV) [43, 44,86].

Les hémorragies (hématémèse, hémoptysie, etc.) peuvent provoquer un décès rapide dans un tableau d'état de choc, plus rarement d'hémorragie cérébro - méningée.

3.4. Détresse respiratoire

Dans les syndromes cobraïques, les patients décèdent de paralysie respiratoire sous l'action de neurotoxines post-synaptiques qui se fixent sur les récepteurs nicotiniques de la jonction neuromusculaire, de neurotoxines pré-synaptiques qui empêchent la libération d'acétylcholine, ou de toxines qui au contraire l'exacerbent et provoquent un bloc par dépolarisation [45].

Les paresthésies et les fasciculations (évocatrices de morsure de mamba), puis l'atteinte des paires crâniennes en sont les premières manifestations. Le ptôsis bilatéral pathognomonique est alarmant dans la mesure où il signe l'injection et la diffusion du venin ; des troubles de la déglutition sont péjoratifs.

Ce tableau peut évoluer en quelques heures vers une paralysie ascendante, mais parfois conduit au décès en moins d'une heure.

Les morsures de mamba (*Dendroaspis*) peuvent engendrer un syndrome muscarinique qui précède et aggrave le syndrome cobraïque : hypersécrétion généralisée, particulièrement bronchique, et bronchospasme ; s'y associent troubles de l'accommodation, diarrhées et vomissements.

Les troubles respiratoires non spécifiques (bronchospasme, œdème glottique, dyspnée asthmatiforme, œdème aigu du poumon) requièrent un traitement symptomatique.

3.5. Détresse circulatoire

Moins spécifique, mais toujours grave, une détresse cardio-circulatoire peut être multifactorielle : réaction vagale, vasoplégie anaphylactoïde (libération de peptides vasodilatateurs) ou anaphylactique, hypovolémie par hémorragie, fuite capillaire, diarrhée ou vomissements.

Elle peut être provoquée par des toxines spécifiques : inhibiteur de l'enzyme de conversion chez *Crotalus* et *Bothrops*, sarafotoxines des atractaspididés qui entraînent des troubles conductifs et d'authentiques ischémies myocardiques

3.6. Terrain

Si le pronostic de l'envenimation est essentiellement influencé par les caractéristiques de la morsure (quantité de venin inoculée, mais aussi localisation autre qu'un membre), il est également largement dépendant du patient : âge, poids, antécédents.

La grossesse, en particulier, est une indication formelle et urgente d'immunothérapie antivenimeuse car l'envenimation menace la viabilité fœtale, et un avortement aurait des conséquences fatales à très court terme en cas de trouble d'hémostase, thrombopénie ou coagulopathie de consommation.

Ainsi, la présence de certains critères attribue systématiquement au malade un grade supérieur dans la classification et, en pratique, pose l'indication d'administration de l'antivenin dès lors que du venin a été injecté, y compris en cas d'envenimation minime, car l'évolution est imprévisible :

- grossesse [46]
- morsure au visage ou au cou [30]
- âge < 11 ans ou > 60 ans [20,47]
- poids de la victime < 25 kg [47]
- lésions potentiellement hémorragiques : ulcère digestif, tuberculose
- pour certains : terrain débilité (diabète, éthylisme, pathologies cardio-vasculaires…)

4. LES « SÉRUMS » ANTIVENIMEUX

4.1. Fabrication, conservation

Depuis de nombreuses années, ce sont en réalité des fractions d'immunoglobulines **F(ab'2)** purifiées [48] obtenues après digestion par la pepsine de sérums d'origine équine [49,50] ou moins onéreux mais moins répandus, ovine [33,51]. On peut employer le terme **fabothérapie**. Dans certains cas, il s'agit de fragment Fab obtenus par action de la papaïne, plus diffusibles, mais dont la cinétique plus courte suppose des administrations répétées.

Ces fragments d'anticorps, très bien tolérés, excluent pratiquement le risque d'anaphylaxie et amoindrissent celui de maladie sérique.

La forme lyophilisée assure une meilleure conservation, mais la reconstitution est parfois laborieuse. La forme solubilisée doit dans l'idéal être conservée à 4°C, en pratique se conserve si la température ne dépasse pas 25°C, mais ce n'est pas toujours le cas en zone intertropicale. Quoi qu'il en soit, une solution trouble ne doit pas être utilisée.

Figure 7. « *the milking of the snake* » : récolte de venin dans une « *Snake farm* », ici celle de Bangkok (© G. Mion). Les antivenins sont obtenus à partir des anticorps extraits du sérum des animaux auxquels sont injecté ces venins.

4.2. Quel antivenin ?

On parle d'immunothérapie monovalente lorsque les anticorps sont spécifiques d'une espèce, polyvalente sinon, cas du FAV-Afrique (Fig. 7) actif vis-à-vis de *Bitis, Echis, Naja* et *Dendroaspis*, soit une dizaine de serpents africains.

Des sites Internet dédiés, comme la base de données **MAVIN** du centre antipoison de Munich [52] (http://www.toxinfo.org/antivenoms) répertorient les antivenins disponibles pour la plupart des syndromes cobraïques et vipérins. Des produits contre les envenimations par Atractaspis sont en cours de développement [53].

4.3. Existe-t-il des contre-indications ?

Lors d'un syndrome neurologique, le traitement symptomatique (ventilation artificielle) est un pis aller qui assure la survie du patient.

En revanche, il n'existe aucune alternative au sérum antivenimeux capable d'enrayer une hémorragie grave, en particulier les traitements substitutifs de l'hémostase sont totalement inefficaces [53bis]. C'est la raison pour laquelle une utilisation antérieure d'antivenin ou une notion d'allergie ne devraient jamais être considérées comme des contre-indications formelles.

une utilisation antérieure d'antivenin ou la notion d'une allergie ne sont pas des contre-indications

4.4. Réactions allergiques

Les fragments Fab'2 sont responsables d'un taux extrêmement faible de réactions allergiques : moins de 0,5% dans une série de plus de 200 patients [54] traités par Ipser Africa®, aucune réaction sévère sur 79 patients traités par le ViperFav® [55].

S'il est recommandé de débuter l'administration de l'antivenin a vitesse lente, il n'y a pas de thérapeutique préventive des allergies (la méthode de Besredka n'est d'aucun intérêt, pas plus que les injections dites prophylactiques d'adrénaline, de corticoïdes ou d'antihistaminiques).

En revanche, le traitement d'un éventuel choc anaphylactique doit être prévu, avec de l'adrénaline ou de la noradrénaline injectables immédiatement disponibles. On les administre au pousse seringue électrique par incréments de 1 $mg.h^{-1}$.

En cas de collapsus, l'administration de l'antivenin est interrompue jusqu'à ce que la perfusion de catécholamine permette de rétablir un état hémodynamique stable. La perfusion d'antivenin doit ensuite être reprise, parallèlement à la poursuite de l'administration du vasopresseur et de l'administration de corticoïdes injectables, dont l'action est retardée [56].

4.5. Modalités d'administration

L'immunothérapie doit être administrée sans délai

4.5.1. Moment opportun, «Timing»

Dans un certain nombre de syndromes cobraïques, les neurotoxines se fixent irréversiblement sur la jonction neuromusculaire [21,57], particulièrement les toxines pré-synaptiques (*Death-adder*). Lorsque l'insuffisance respiratoire aiguë est installée, l'administration de l'antivenin risque d'être moins efficace. Une étude en particulier a montré l'inefficacité d'une immunothérapie administrée après la quatrième heure de morsures de taïpan [58] mais peu de travaux sont disponibles et des cas d'amélioration lors d'une administration plus tardive ont été publiés [25].

Au contraire, tant que circulent les protéines qui perturbent l'hémostase, en pratique tant que persiste un syndrome hémorragique et ce jusqu'à plusieurs jours après une morsure de vipéridé, l'antivenin reste parfaitement efficace [44,59].

4.5.2. Protocole

Un protocole standardisé (annexes 2 et 3) résumant les indications et la mise en œuvre de l'immunothérapie devrait simplifier la prise en charge dans les services d'urgences qui n'ont jamais été confrontés à une envenimation.

L' antivenin doit être administré par voie intraveineuse, en perfusion de 20 à 30 minutes, voire en bolus intraveineux direct si l'urgence l'exige [60].

La quantité d'antivenin nécessaire n'est pas relative au poids ou à l'âge du patient mais à la

quantité de venin à neutraliser, c'est à dire la sévérité - donc au grade clinique [61] - de l'envenimation.

Même dose d'antivenin
quel que soit l'âge ou le poids du patient

Chez l'enfant, la dose d'antivenin doit être la même que chez l'adulte [62], seule la quantité de liquide vecteur doit être adaptée au poids et à l'âge.

Figure 8.

La posologie initiale de FAV-Afrique est de 2 ampoules, mais en Amérique du Nord, la dose requise d'antivenin polyvalent pour les morsures de crotales est en moyenne de 12 ampoules [8]. Les posologies recommandées par le fabricant ne sont qu'une base de départ empirique [63]. En particulier, les méthodes de titration, dans lesquelles venin et antivenin sont parfois mélangés avant l'injection au modèle animal, sont peu prédictives des doses efficaces en clinique [21].

4.6. Evaluation de l'efficacité du traitement spécifique

Alors que l'évolution spontanée est très lente (l'afibrinogénémie peut durer plus de 8 jours), les anomalies de l'hémostase sont maîtrisées en quelques heures (Fig. 9), plus rapidement au niveau clinique que biologique. L'antivenin neutralise selon toute vraisemblance non seulement les enzymes qui altèrent la coagulation, ce qui est objectivé par l'amélioration du TP et du TCA, mais aussi les molécules qui agressent l'endothélium et perturbent l'hémostase primaire.

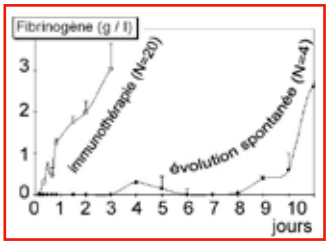


Figure 9. Evolution du fibrinogène chez 24 patients mordus par Echis pyramidum en Afrique de l'Est. Les troubles de l'hémostase persistent 10 jours dans le groupe qui n'a pas reçu d'antivenin, mais cessent en quelques heures dans le groupe qui a reçu du sérum *Bitis-Echis-Naja*®. D'après[43].

Ce délai peut être fatal à une parturiente si une hémorragie se déclare, raison pour laquelle même une envenimation de grade 1 doit, dans ce cas, faire décider par anticipation, d'une immunothérapie.

Le patient doit être réévalué toutes les 4 heures au minimum et la fabothérapie poursuivie tant que persistent les signes d'une envenimation grave : atteinte neurologique, syndrome hémorragique ou altération significative de l'hémostase (à titre indicatif, fibrinogène < 1 g/L, TP < 50%, TCA > 1,5 fois le témoin, moins de 50000 plaquettes).

Des méthodes ELISA ont été développées, qui pourraient permettre une titration précise de la neutralisation du venin [64].

4.7. Polyvalence, paraspécificité des antivenins

Dans le cas de ces morsures dites hasardeuses (Cf. chapitre 14), de moins en moins rares en Europe [65,66,67,68,69,70,71,72,73] et secondaires à la détention de « nouveaux animaux de compagnie » (NAC) il est le plus souvent illusoire d'obtenir dans des délais acceptables un antivenin spécifique. Les éleveurs spécialisés et les reptilariums ont l'obligation théorique de stocker les anti-

venins (souvent fabriqués à l'étranger et n'ayant pas d'AMM dans les pays européens). Ce n'est pas le cas des amateurs [74].

Les hôpitaux militaires parisiens, qui ont dû faire face à plusieurs envenimations par serpents exotiques ces dernières années, gèrent un stock de FAV-Afrique [65], mais les espèces détenues sont parfois des colubridés (*Ahaetulla, Rhabdophis, Dispholidus, Oxybelis, Boiga*), des vipéridés (*Bitis, Echis*, mais aussi *Cerastes, Crotalus, Sistrurus, Trimeresurus, Agkistrodon*) et des élapidés (*Naja, Dendroaspis*, mais aussi *Bungarus*).

Il est éventuellement possible de tirer parti de la paraspécificité de certains antivenins conçus pour des espèces proches de celle qui a provoqué l'envenimation. Les antivenins polyvalents, mais pas seulement, peuvent en effet se révéler efficaces dans des envenimations pour lesquelles ils ne sont pas destinés au départ, non seulement en raison d'antigènes communs à plusieurs venins, mais aussi parce que les animaux utilisés pour leur fabrication ont souvent reçu de nombreux venins différents [75]. En tout état de cause, l'avis d'un expert n'est jamais inutile, car les résultats parfois excellents sont, dans certains cas, mitigés [68,69].

4.8. Analyser la cause des échecs.

Les échecs peuvent survenir du fait d'une dose insuffisante, d'une administration trop tardive dans un syndrome cobraïque, d'une voie d'administration inadéquate.

Ils peuvent relever de l'administration d'un sérum totalement [76] ou partiellement inadapté à l'espèce en cause [77,78], par erreur de diagnostic d'espèce souvent, mais aussi parce que le sérum a été importé. En effet, la composition des venins peut considérablement varier au sein d'un même genre et d'une même espèce en fonction de sa provenance géographique, ce qui souligne la nécessité pour chaque pays de produire ses propres antivenins [33,49]. Certains antivenins anti-Echis fabriqués en Inde, par exemple, ne sont pas efficaces dans les morsures d'échides africaines [4].

5. TRAITEMENTS D'APPOINT

5.1. Anticholinestérasiques

La Néostigmine® [79,80] et l'atropine [81] peuvent améliorer parfois, mais certainement pas de façon systématique [13,82], les signes neurologiques et muscariniques des syndromes cobraïques.

Mais intubation trachéale et ventilation artificielle restent inévitables et urgents s'il existe des troubles sévères de la déglutition (risque de fausses routes) ou des signes de détresse respiratoire. Selon l'évolution (pneumopathies nosocomiales, etc.) la ventilation artificielle doit être poursuivie entre plusieurs jours et plusieurs semaines.

5.2. Analgésie.

Dans le cas du syndrome vipérin, la douleur intense doit être atténuée par de la morphine titrée (en PCA par exemple), associée à des analgésiques non salicylés dans le cadre d'une analgésie multimodale.

Les anesthésies locorégionales, parfois préconisées, sont à l'évidence contre-indiquées tant que persiste une altération significative de l'hémostase.

5.3. Antibioprophylaxie

Systématique, elle n'a pas d'intérêt [31,83], mais peut être indiquée si la plaie est anfractueuse ou souillée. Elle devrait être active sur les germes commensaux de la cavité buccale du serpent et sur les bactéries telluriques (amoxicilline et acide clavulanique). La vérification du statut vaccinal antitétanique est nécessaire. En revanche, les serpents ne sont pas vecteurs de la rage.

L'existence de traitements d'appoint, souvent peu efficaces voire dangereux ne doit pas faire perdre de vue que le seul traitement susceptible d'enrayer une hémorragie grave, potentiellement fatale à très court terme, est l'injection sans délai de l'antivenin adapté [84]

6. MÉDICAMENTS DANGEREUX, INUTILES OU NON ÉVALUÉS

6.1. Dangereuse, l'héparinothérapie est formellement contre-indiquée

Les venins des vipéridés contiennent un cocktail enzymes qui altère profondément l'hémostase [85,86]. Ces syndromes hémorragiques ne sont pas des CIVD à proprement parler, mais des coagulopathies de consommation très particulières [44]. Cofacteur de l'antithrombine, l'héparine ne peut être qu'inefficace vis-à-vis des hémorragines qui induisent des atteintes endothéliales, des perturbations de l'hémostase primaire et de la défibrinogénation [87,88] engendrée par des pseudothrombines (*enzymes thrombine-like*) ou une meizothrombine, de structures moléculaires distinctes de celle de la thrombine humaine, ou encore des enzymes fibrinolytiques.

L'héparinothérapie, encore préconisée il n'y a guère qu'un quart de siècle, c'est-à-dire au cours des études de la moitié des médecins actuellement en exercice [1,89], possède certes des effets intéressants *in vitro* [90] mais aggrave les hémorragies. Des études contrôlées ont montré qu'elle n'est pas efficace non plus dans les tableaux de thrombose *in vivo* particuliers aux morsures de *Bothrops lanceolatus* en Martinique [91,92,93]. Elle n'a pas plus d'intérêt sur les signes locaux [90].

Passée la phase aiguë, la seule indication de l'héparinothérapie est la prévention de la maladie thromboembolique, dont le risque est volontiers exacerbé au décours d'épisodes hémorragiques en général, dans ce contexte d'inflammation locale en particulier. Plusieurs cas de thromboses veineuses profondes ou d'embolies pulmonaires ont été rapportés à distance de la phase initiale [94,95].

6.2. Les traitements substitutifs de l'hémostase sont inefficaces.

Plasma ou fibrinogène, même perfusés en importante quantité, ne corrigent pas significativement les troubles de l'hémostase [8,43,96], car ils sont consommés au fur et à mesure de leur administration, comme le

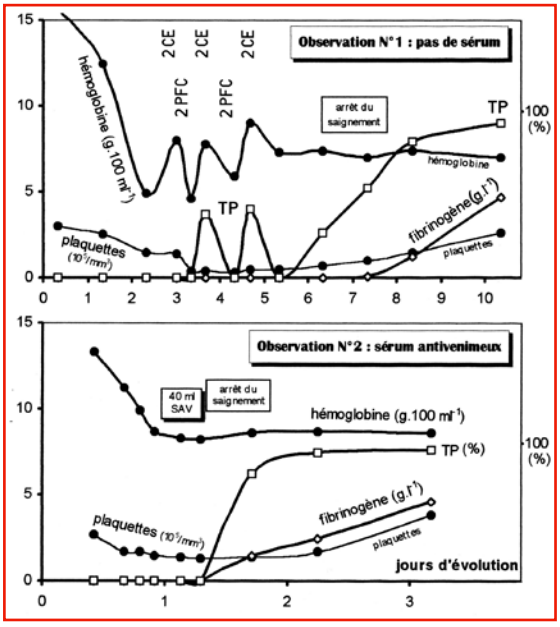


Figure 10. A. Chez un patient qui avait reçu au début des années 90, quatre unités de plasma et 4 g de fibrinogène, le TP oscille (J4 et J5) sans atteindre un niveau compatible avec une hémostase suffisante (le fibrinogène est consommé). Le taux d'hémoglobine n'est maintenu que par des transfusions de concentrés érythrocytaires [97].
6.B. Seuls 40 mL d'antivenin (SAV) corrigent la coagulopathie, chez le patient N°2, et enrayent la baisse de l'hémoglobine; d'après [98].

montre la Fig. 10A. Expérimentalement, les dérivés plasmatiques seraient même considérés comme dangereux, dans la mesure où ils alimentent la coagulopathie [96].

6.3. Antifibrinolytiques

L'acide tranexamique (Exacyl®) et l'acide aminocaproïque n'ont été évalués que dans des modèles animaux, sans grande portée thérapeutique [81].

6.4. Corticostéroïdes

Ils doivent être réservés au traitement d'appoint du choc anaphylactique, dont la thérapeutique centrale est l'adrénaline IV, ou au traitement de la maladie sérique [38]. Leur application locale en cas de projection oculaire est contre-indiquée [1].

6.5. Antihistaminiques

Ils n'ont pas d'intérêt prouvé, en dehors des réactions prurigineuses persistantes [96], et doivent être évités dans les syndromes neurologiques, car ils peuvent entraîner une somnolence qui perturbe la surveillance clinique.

7. TRAITEMENT DES AUTRES ATTEINTES

7. 1. Nécroses des syndromes vipérins

7.1.1. Durée de l'immunothérapie

Les venins de vipéridés contiennent des enzymes protéolytiques « *trypsine-like* » qui digèrent les tissus. Dans les tableaux effroyables des morsures de *Bitis*, Chippaux a préconisé de poursuivre pendant trois jours l'administration de l'immunothérapie [98]. Cependant, l'efficacité des anticorps vis-à-vis des atteintes locales [49], dont l'extension semble fixée assez rapidement, n'est pas établie.

Une étude thaïlandaise randomisée montre que l'immunothérapie diminue l'extension de l'œdème chez des patients envenimés par des fers de lance, mais l'amélioration reste minime : dans les 24 premières heures, la circonférence du membre mordu diminue de 4% dans le groupe traité, contre 1% dans le groupe placebo [99]. Les observations sont similaires vis-à-vis de la nécrose musculaire [100].

C'est la raison pour laquelle l'antivenin doit probablement être administré d'urgence dans les envenimations à fort potentiel nécrotique.

7.1.2. Place de la chirurgie : l'expectative armée doit être la règle.

Dans les syndromes vipérins, une nécrose humide, au départ simple tâche empourprée ou phlyctène entourant les marques des crochets, espacées de quelques millimètres, peut s'étendre en surface et en profondeur, particulièrement lors des morsures de *Bitis*. Les germes de la cavité buccale du reptile (entérobactéries, entérocoques et bactéroïdes) peuvent être à l'origine de surinfections qui dégénèrent parfois en gangrène gazeuse, avec son corollaire éventuel, l'amputation. L'utilisation longtemps préconisée des garrots, dont la «période de sécurité» pour le membre n'excéderait pas deux heures [21], a été une grande pourvoyeuse de gangrènes ischémiques des membres.

L'excision-parage de la nécrose, préconisée par certains [101], peut laisser d'importantes séquelles. Trop précoce, elle ne permet pas de distinguer les tissus définitivement perdus de ceux qui ont un potentiel de récupération. Par ailleurs, elle pourrait augmenter la surface de contact entre les tissus et le venin. Elle ne devrait ainsi être envisagée qu'à distance de la phase aiguë, lorsque les phénomènes inflammatoires sont éteints. Il peut y avoir place, alors, pour des greffes de peau ou une chirurgie reconstructive (Fig. 11).

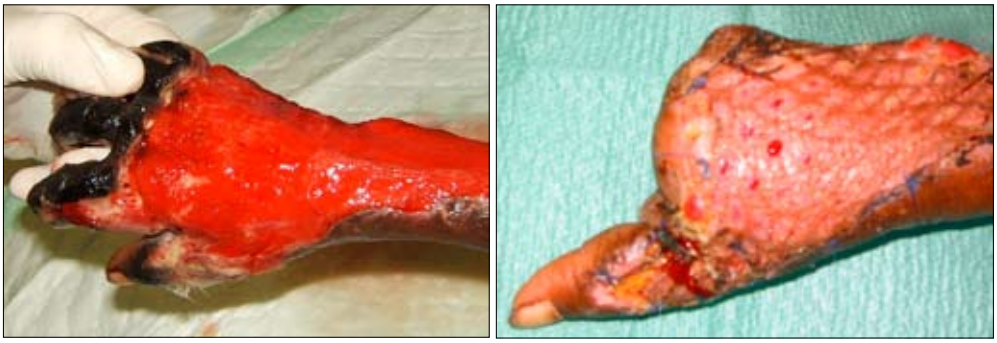


Figure 11. Greffe après reconstruction pour les séquelles d'une morsure de vipéridé africain. © F. Petitjeans, A. Benois.

De même, une incision de décharge ou une aponévrotomie ne sont pas recommandées : elles ne sont utiles qu'en cas d'ischémie ou de syndrome des loges documentés [17]. L'œdème, une douleur excruciante ou des troubles sensitifs doivent motiver une mesure de la pression tissulaire qui ne requiert qu'un dispositif simple : aiguille intramusculaire, tubulures remplies de sérum isotonique, manomètre [105]. Si la pression intra-compartimentale dépasse 40 mmHg [102] (30 pour certains auteurs), circonstance qui reste exceptionnelle [103], le geste chirurgical, délabrant et hémorragiques, ne doit être effectué qu'une fois les troubles de l'hémostase corrigés par l'immunothérapie.

Dans cette attente, il est recommandé d'assurer une pression de perfusion musculaire élevée, en évitant de surélever le membre et en maintenant (remplissage vasculaire) une PA diastolique supérieure de 30 mmHg à la pression intra-compartimentale, dont la normalisation doit être vérifiée dans la période post-opératoire.

7.2. Insuffisance rénale

Déshydratation, état de choc, hémolyse, rhabdomyolyse, syndrome hémolytique et urémique, ou même toxicité directe du venin des vipéridés ou de *Pseudonaja* sur la membrane basale du glomérule peuvent provoquer une défaillance rénale, particulièrement péjorative dans les pays émergents. On peut observer douleur lombaire, protéinurie, syndrome néphrotique ou anurie.

Ces complications, fréquentes après morsure de *Daboia russelii* [104], nécessitent un recours à l'épuration extra-rénale ainsi que le traitement symptomatique et souvent urgent des désordres hydro-électrolytiques, donc une hospitalisation en service de réanimation.

Dans ces tableaux hypovolémiques, les diurétiques peuvent précipiter le développement d'une insuffisance rénale. La diurèse doit être entretenue par un remplissage vasculaire monitoré, une alcalisation en cas de rhabdomyolyse [105], dont témoigne une élévation parfois importante des CPK.

Les phospholipases A2 myotoxiques des serpents marins peuvent provoquer une rhabdomyolyse. En cas de *crush-syndrome*, l'épuration extra-rénale est le seul traitement capable de maîtriser l'hyperkaliémie potentiellement fatale.

7.3. Atteintes oculaires

Hemachatus haemachatus et certains *Naja* sont des cobras cracheurs capables de projeter leur venin jusqu'à trois mètres dans les yeux de leur victime. Ces projections sont responsables de douleurs oculaires intenses, d'un blépharospasme qui entrave l'examen oculaire et l'irrigation, de mydriase et d'un œdème palpébral, voire de kératite grave ou de cécité. La pénétration du venin par cette voie est exceptionnelle. Ces lésions doivent être traitées comme des conjonctivites, après avoir écarté une lésion plus profonde de la cornée. On utilise des collyres cicatrisants et des antibiotiques, jamais d'application locale d'antivenin ni de corticoïdes.

8. SURVEILLANCE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE DES PATIENTS ENVENIMÉS

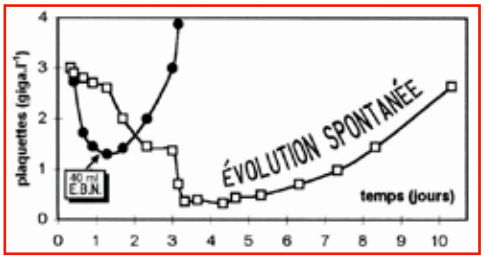
Bien que la plupart des signes inquiétants se développent dans les premières heures, nous avons mentionné l'existence de détresses respiratoires retardées, raison pour laquelle il n'est pas toujours prudent de libérer un patient avant la 24ème heure qui suit la morsure [21].

8.1. Syndrome vipérin

La **surveillance clinique** porte sur le syndrome hémorragique et sur l'extension des troubles locaux, œdème et nécrose, qu'un schéma mis à jour régulièrement permet de suivre précisément. Il est utile de mesurer à intervalles réguliers la circonférence du membre œdématié. Pouls, pression artérielle, diurèse, état de conscience et micro-hématocrite sont notés à intervalles horaires, en début d'évolution, puis toutes les quatre heures.

La **biologie** comprend NFS-plaquettes (Fig. 10 et 12) et bilan d'hémostase toutes les 4 heures au minimum. Dans des conditions isolées, un simple temps de coagulation sur tube sec [106] suffit : l'immunothérapie doit être poursuivie tant qu'un caillot met plus de 20 minutes à se constituer [16,107]. Un bilan d'hémostase plus complet n'est utile qu'à des fins scientifiques.

Ce bilan permet de surveiller l'efficacité de l'immunothérapie et de dépister l'apparition d'une anémie qui indique une transfusion érythrocytaire sans prendre de retard (Fig. 10).



La Figure 12 montre l'évolution de la thrombopénie, loin d'être constante dans ces tableaux cliniques, chez deux victimes de morsure d'Echis à Djibouti. L'un a reçu 40 mL de sérum Echis-Bitis-Naja (d'après 98).

Urée, créatininémie, ionogramme plasmatique, complétés par la recherche d'une protéinurie ou d'une hématurie peuvent être mesurés toutes les 12 ou 24 heures [108].

Dans le cas d'une morsure de *Bothrops lanceolatus*, ECG, dosage des enzymes cardiaques et doppler sont pratiqués en fonction des thromboses particulières à cette envenimation [91].

8.2. Syndrome cobraïque

La surveillance est centrée sur l'examen neurologique et surtout respiratoire : paires crâniennes, force motrice, fonction respiratoire, déglutition. Un monitorage de la jonction neuro-musculaire peut être utile, si le patient est sédaté et ventilé [109].

8.3. Diagnostic différentiel

8.3.1. Ne pas méconnaître un accès palustre.

Une lymphangite, une hyperleucocytose (entre 12000 et 20000 leucocytes/mm^3) [103], une éosinophilie et une adéno-splénomégalie sont banals dans un tableau d'envenimation ophidienne. Dans le contexte tropical, passer à côté d'un accès palustre associé serait potentiellement dramatique. Par ailleurs, un syndrome fébrile au-delà du 3ème jour doit également faire rechercher une surinfection.

8.3.2. Un tableau pseudo-chirurgical

Avec diarrhée et vomissements, peut aggraver les troubles hémodynamiques.

CONCLUSION

Le recours à l'avis d'un expert n'est jamais inutile, mais la prise en charge des morsures de serpents ne devrait plus être considérée comme la seule affaire des spécialistes. Les décisions importantes, qui doivent être prises sans retard, découlent d'une analyse clinique, relativement simple, de la gravité des situations rencontrées.

Les quinze dernières années ont permis de codifier la prise en charge, de bannir définitivement l'utilisation de l'héparine dans les coagulopathies induites par les morsures de serpents et de confirmer l'excellente tolérance et l'efficacité de la fabothérapie.

Un certain nombre de questions demeurent sans réponse factuelle. Aucun de ses proches n'avait réussi à persuader Struan Sutherland de l'utilité d'études contrôlées dans le cadre d'envenimations humaines [21]. Pour une pratique de qualité fondée sur des preuves, il serait pourtant indispensable d'évaluer prospectivement les limitations et les améliorations éventuelles de la technique de pression - immobilisation, les posologies efficaces des antivenins, largement empiriques, l'existence de paraspécificités utilisables ou l'intérêt possible des antifibrinolytiques.

Annexe : RÈGLES GÉNÉRALES DE PRÉVENTION DES MORSURES DE SERPENT

- La meilleure prévention est d'éviter tout contact avec les serpents.
- En cas de morsure, il n'est pas conseillé que l'entourage cherche à capturer ou à tuer le serpent responsable.
- Préalablement à un voyage en zone concernée, il est nécessaire de se renseigner sur la faune locale, en particulier auprès des autochtones.
- Porter des vêtements amples et longs (pantalons, chemises), des chaussures montantes et solides pour les déplacements en forêt ou en brousse.
- Procéder au battage des hautes herbes lors des déplacements lents.
- Se déplacer avec une lampe électrique pendant la nuit.
- Ne pas camper à la belle étoile directement sur le sol, ni à proximité des amas de pierres, de bois ou de broussailles.
- Ne jamais introduire la main ou le pied dans un orifice du sol ou des murs.
- Entretenir l'environnement des habitations : abords propres et dégagés, pelouse tondue, éviter les plantes grimpantes, réparer les fissures, combler les trous etc.
- En présence d'un serpent : reculer lentement, en évitant de l'effrayer, sans chercher à le faire fuir.
- Se méfier des serpents morts car une tête décapitée conserve la possibilité de mordre au moins une heure après le décès [8, 9], alors que le venin n'a rien perdu de son activité.

RÉFÉRENCES

1. Aubert M, De Haro De, Jouglard J. Les envenimations par les serpents exotiques. Med Trop 1996; 56 : 384-392.
2. Sorkine M. Actualités sur les envenimations par les vipères européennes. In : Mion G & Goyffon M (Eds.), Les envenimations graves, Paris : Arnette ; 2000 ; 73-80.
3. Bedock B, Blanc PL, Lassonnery-Jay S : Morsures de vipères en France, prise en charge, traitement des formes graves. In SRLF, éd. Réanimation et médecine d'urgence. Paris : Expansion Scientifique Française ;1989. p 7-24.
4. Theakston RDG, Warrell DA. Crisis in snake antivenom supply for Africa. Lancet 2000 ; 356: 2104.
5. Pugh RNH, Bourdillon CCM : Bites by the carpet viper in the Niger valley. Lancet 1979 ; ii:625-627.
6. Pugh RNH, Theakston RD : Incidence and mortality of snake bite in savanna Nigeria. Lancet 1980 ; ii:1181-1183.
7. Guyavarch E, Enel C, Trape JF, Mané Y, Pison G. Snakebite in two areas of southern Senegal. P 38 in: abstract book, Medicine and health in the tropics, Marseille 2005.O-044
8. Gold B, Dart RC, Barish RA. Bites of venomous snakes. N Engl J Med 2002 ; 347 : 247-356.
9. Peterson ME. Snake Bite : Pit Vipers. Clin Tech Small Anim Pract 2006 ; 21:174-182.
10. Pe T, Phillips RE, Warrel DA, Moore RA, Swe TN, Lwin M, Burke CW. Acute and chronic pituitary failure resembling Sheehan's syndrome following bites by Russel's viper in Burma. The lancet 1987 ; ii:763-767.
11. Larréché S, Mion G, Daban JL, Goyffon M. King cobra envenoming. Anaesthesia 2007 ; 62 : 1076-1077.
12. Henderson A, Baldwin LN, May C. Fatal brown snake (Pseudonaja textilis) envenomation despite the use of antivenom. Med J Aust. 1993 ; 17 : 158 : 709-10.
13. Pe T, Myint T, Htut A, Htui T, Myint AA, Aungl N. Envenoming by Chinese krait (Bungarus mdticinctus) and banded krait (B.fasciatus) in Myanmar. Trans R Soc Trop Med Hyg 1997 ; 91: 686-688.
14. Sharma SK, Khanal B, Pokhrel P, Khan A, Koirala S. Snakebite-reappraisal of the situation in Eastern Nepal. Toxicon 2003 ; 41 : 285–289.
15. Simpson ID, Norris RL. Snakes of medical importance in India : is the concept of the «Big 4» still relevant and useful ? Wilderness Environ Med 2007 ; 18 : 2-9.
16. Bawaskar HS, Bawaskar PH. Profile of snakebite envenoming in western Maharashtra, India. Trans R Soc Trop Med Hyg 2002 ; 96,79-84.
17. Padda GS, Bowen CH. Anesthetic Implication of Snake-Bite Envenomation. Anesth Analg 1995 ; 81 : 649-51.
18. Van den Enden E, Bottieau E. Envenoming by the viperid snake Eristicophis macmahonii. Toxicon 2005 ; 46 : 918–920.
19. Ferquel E, de Haro L, Jan V, Guillemin I, Jourdain S, Teynie´ A, d'Alayer J, Choumet V. Reappraisal of Vipera aspisVenom Neurotoxicity. PLoS ONE 2(11): e1194. doi:10.1371/journal.pone.0001194
20. White J. Treatment of snake bite in Australia. P 267-279 in : In C Bon, M Goyffon Eds, envenoming and their treatments, Fondation M Méreiux ed, Lyon, 1996.
21. Currie BJ. Treatment of snakebite in Australia : the current evidence base and questions requiring collaborative multicentre prospective studies. Toxicon 2006 ; 48 : 941-956.
22. Rogers IR, Winkel KD. Struan Sutherland's « rationalisation of first-aid measures for elapid snakebite » a commentary. Wilderness Environ Med 2005 ; 16 : 160-163.

23. Trevett AJ, Lalloo DG, Nwokolo NC, Theakston DG, Naraqi S, Warrell DA. Venom detection kits in the management of snakebite in Central province, Papua New Guinea. Toxicon. 1995 ; 33 : 703-5.
24. Mion G. Stratégie du remplissage vasculaire en traumatologie. EMC (Elsevier SAS, Paris) Urgences 24-101-D-15, 2006.
25. Veto T, Price R, Silsby JF, Carter JA. Treatment of the first known case of king cobra envenomation in the United Kingdom, complicated by severe anaphylaxis. Anaesthesia 2007 ; 62 : 75–78.
26. Kerns W, Tomaszewski C. Airway obstruction following canebrake rattlesnake envenomation. J Emerg Med 2001 ; 20 : 377–380.
27. Larréché S, Mion G, Debien B, Goyffon M. Conduite à tenir devant une envenimation ophidienne en France. Urgence Pratique 2006 ; 76 : 13-18.
28. Chippaux JP, Diédhiou I, Stock R. [Study of the action of black stone (also known as snakestone or serpent stone) on experimental envenomation] Sante. 2007 ;17 : 127-31.
29. Gellert GA. Snake-venom and insect-venom extractors : an unproved therapy. N Engl J Med 1992 ; 327 : 1322-1322.
30. França FO, Barbaro KC, Fan HW, Cardoso JL, Sano-Martins IS, Tomy SC, Lopes MH, Warrell DA, Theakston RD; Butantan Institute Antivenom Study Group. Envenoming by Bothrops jararaca in Brazil: association between venom antigenaemia and severity at admission to hospital. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2003 ; 97 : 312-7.
31. Warrell DA. Treatment of bites by adders and exotic venomous snakes. BMJ 2005 ; 331 : 1244-1247.
32. Sutherland SK. Rationalisation of first-aid measures for elapid snakebite. Lancet 1979 ; 1 : 183-186.
33. Theakston RDG. Snake bite : the kinetics of envenoming and therapy. In C Bon, M Eds, envenoming and their treatments, Fondation Méreiux ed, Lyon, 1996.
34. Norris RL, Ngo J, Nolan K, Hooker G. Physicians and lay people are unable to apply pressure immobilization properly in a simulated snakebite scenario. Wilderness Environ Med. 2005 ; 16: 16-21.
35. Peterson ME. Snake bite : coral snakes. Clin Tech Small Anim Pract 2006 ; 21 : 183-186.
36. Warrel DA. To search and study out the secrett of tropical diseases by way of experiment. Clin Med 2001 ; 1 : 485-494.
37. Thomas L, Tyburn B, Ketterlé J, Biao T, Mehdaoui H, Moravie V et al. Members of the Research Group on Snake Bite in Martinique. Prognostic significance of clinical grading of patients envenomed by Bothrops lanceolatus in Martinique. Trans R Soc Trop Med Hyg 1998 ; 92 : 542-545.
38. Holstege CP, Miller MB, Wermuth M, Furbee B, Curry SC. Crotalid snake envenomation, in Curry SC (ed) ; Medical Toxicology, Critical Care Clinics, Philadelphia, WB, Saunders, 1997, pp 889–921.
39. Bush SP, Green SM, Laack TA, Hayes WK, Cardwell MD, Tanen DA. Pressure immobilization delays mortality and increases intracompartmental pressure after artificial intramuscular rattlesnake envenomation in a porcine model. Ann Emerg Med. 2004 ; 44 : 599-604.
40. Rüttimann M, Mion G. Prise en charge préhospitalière des morsures de vipères à Djibouti. pp17-21 in : Mion G & Goyffon M (Eds.), Les envenimations graves, Paris : Arnette ; 2000.
41. Kaker N, Kaouadji K, Vallet B. Conduite à tenir devant les morsures, les griffures et envenimations de l'enfant. EMC (Elsevier SAS, Paris),Traité de Médecine Akos, 8-1057, 2006.

42. Audebert F, Sorkine M, Bon C. Envenoming by viper bites in France : clinical gradation and biological quantification by ELISA. Toxicon 1992 ; 30 : 599-609.
43. Mion G, Rüttimann M, Saissy JM, Olive F. Efficacy of antivenom therapy (Bitis-Echis-Naja) in the treatment of bites by the carpet viper (Echis carinatus). Intensive Care Medicine 1997 ; 23 (suppl 1) : S179.
44. Mion G, Rüttimann M, Olive F, Saïssy JM. Traitement des envenimations vipérines graves. In: Mion G & Goyffon M (Eds.), Les envenimations graves, Paris : Arnette, 2000 ; 23-34.
45. Larréché S, Mion G, P Clapson, Debien B, Wybrecht D, Goyffon M. Neurotoxines ophidiennes. Ann Fr Anesth Reanim. 2008 ; 27 : 310-6.
46. James RF : Snakebite in pregnancy. The Lancet 1985 ; ii:731.
47. Manent P, Mouchon D, Nicolas P : Envenimations par Echis carinatus en Afrique : étude clinique et évolution, indication du sérum antivenimeux. Médecine tropicale 1992 ; 52 : 415-421.
48. Thomas L, Tyburn B, Lang J, Ketterle J. Early infusion of a purified monospecific F(ab')2 antivenom serum for Bothrops lanceolatus bites in Martinique. Lancet 1996 ; 347 : 406.
49. Theakston RDG, Warrell DA, Griffiths E. Report of a WHO workshop on the standardization and control of antivenoms. Toxicon 2003 ; 41 : 541–557.
50. Harry P, de Haro L, David JM. Evaluation de l'immunothérapie antivipérine par fragments F(ab')2 purifiés (Viperfav) par voie veineuse. Presse Med 1999 ; 28 : 1929-1934.
51. Meyer WP, Habib AG, Onayade AA, Yakubu A, Smith DC, Nasidi A, Daudu IJ, Warrell DA, Theakston RD. First clinical experiences with a new ovine Fab Echis ocellatus snake bite antivenom in Nigeria : randomized comparative trial with Institute Pasteur Serum (Ipser) Africa antivenom. Am J Trop Med Hyg 1997 ; 56 : 291-300.
52. Munich AntiVenom Index (MAVIN) [database on the Internet]. Munich : Poison Center [updated 2007 February 1 ; cited 2007 May 1]. Available from : http ://www.toxinfo.org
53. Ismail M, Al-Ahaidib MS, Abdoon N, Abd-Elsalam MA. Preparation of a novel antivenom against Atractaspis and Walterinnesia venoms. Toxicon 2007 ; 49 : 8-18.
54. Chippaux JP, Lang J, Eddine SA, Fagot P, Rage V, Peyrieux JC, Le Mener V. Clinical safety of a polyvalent F(ab')2 equine antivenom in 223 African snake envenomations : a field trial in Cameroon. VAO (Venin Afrique de l'Ouest) Investigators. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1998 ; 92 : 657-62.
55. de Haro L, Lang J, Bedry R, Guelon D, Harry P, Marchal-Mazet F, Jouglard I, investigateurs de l'essai SVE. Envenimations par vipères européennes. Etude multicentrique de tolérance du ViperfavTM, nouvel antivenin par voie intraveineuse. Ann Fr Anesth Réanim 1998 : 17: 681-7.
56. Kanny G, Beaudouin E, Flabbee J, Moneret-Vautrin DA. Urgences allergiques. EMC (Elsevier SAS, Paris, Akos), Encyclopédie Pratique de Médecine, 2-0090, 2001.
57. Pawar DK, Singh H. Elapid snake bite. British Journal of Anaesthesia 1987 ; 59 : 385-387.
58. Trevett AJ, Lalloo DG, Nwokolo NC, Naraqi S, Kevau IH, Theakston RD, Warrell DA : The efficacy of antivenom in the treatment of bites by the papuan taipan (Oxyuranus scutellatus canni). Trans R Soc Trop Med Hyg 1995 ; 89 : 322-325.
59. Larréché S, Mion G, Mayet A, Verret C, Puidupin M, Benois A, Petitjeans F, Goyffon M. An important time to treatment should not contraindicate use of antivenom for Viperidae bites. Am J Emerg Med 2010, in press.
60. Johnston MA, Fatovich DM, Haig AD, Daly FF. Successful resuscitation after cardiac arrest following massive brown snake envenomation. Med J Aust. 2002 ; 177 : 646-9.
61. Bucher B, Canonge D, Thomas L, Tyburn B, Robbe-Vincent A, Choumet V, Bon C, Ketterlé J, Lang J. Clinical indicators of envenoming and serum levels of venom antigens in patients bitten by Bothrops lanceolatus in Martinique. Research Group on Snake Bites in Martinique. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1997 ; 91 : 186-90.

62. Trinh HH, Hack JB. Use of crofab® antivenin in the management of a very young pediatric copperhead envenomation. Journal Emerg Med 2005 ; 29 : 159–162.
63. Jorgel Mz, Cardosol JLC, Castro SCB, Ribeiro L, Françal FOS, Sbrogio de Almeida ME, Kamiguti AS et al. A randomized 'blinded' comparison of two doses of antivenom in the treatment of Bothrops envenoming in Sao Paulo, Brazil. Trans R Soc Trop Med Hyg 1995 ; 89 : 111-l14.
64. Rial A, Morais V, Rossi S, Massaldi H. A new ELISA for determination of potency in snake antivenoms. Toxicon. 2006 15 ; 48 : 462-6.
65. Reid HA : Bites by foreign venomous snakes in Britain. Br Med J 1978 ; 1 :1598-1600.
66. Koppel C, Martens F. Clinical experience in the therapy of bites from exotic snakes in Berlin. Hum Exp Toxicol 1992 ; 11 : 549-52.
67. Lonati D, Butera R, Cima M et al. Exotic snakes in Europe. A case of Mexican Moccasin (Agkistrodon bilineatus) snakebite. Presse Med 2004 ; 33 : 1582-4.
68. Merens A, Petitjeans F, Gidenne S et al. ; Hypofibrinogénémie sévère après morsure de crotale en France. Ann Biol Clin 2005, 63 : 220-4.
69. de Rudnicki S, Debien B, Leclerc T, Clapson P, Merens A, Perez JP, Lenoir B. Antivenins paraspécifiques et morsures de serpents exotiques. Ann Fr Anesth Reanim. 2008 ; 27 : 326-9.
70. Leclerc T, Debien B, Perez JP, Petit MP, Lenoir B. Envenimation cobraïque en France métropolitaine: repenser la prise en charge des envenimations exotiques. Ann Fr Anesth Reanim. 2008; 27 : 323-5.
71. Debien B, Mion G. Envenimation par serpent exotique en France : risque ou menace ? (éditorial). Ann Fr Anesth Reanim. 2008 ; 27 : 289-91.
72. De Haro L, Arditti J, David JM, Valli M. Envenimations par des nouveaux animaux de compagnie : expérience du centre antipoison de Marseille durant l'année 1999 ; Urg. Prat. 2000 ; 43: 31-33.
73. Vieillefosse AS. Morsures de serpents venimeux exotiques en France de 1997 à 2000 ; Thèse Med. Amiens : 2001 : 51.
74. De Haro L. Les envenimations par les serpents de France et leur traitement. Presse Med 2003; 32 : 1131-7.
75. O'leary MA, Schneider JJ, Krishnan BP, Lavis C, McKendry A, Ong LK, Isbister GK. Cross-neutralisation of Australian brown and tiger snake venoms with commercial antivenoms : Cross-reactivity or antivenom mixtures?
76. Visser LE, Kyei-Faried S, Belcherc DW, Geelhoed DW, Schagen van Leeuwene J, van Roosmalen J. Failure of a new antivenom to treat Echis ocellatus snake bite in rural Ghana: the importance of quality surveillance. Trans R Soc Trop Medi Hyg 2008 ; 102 : 445-450.
77. Gold BS, Barish RA. Refractory Thrombocytopenia despite Treatment for Rattlesnake Envenomation. N Engl J Med 2004 ; 350 : 1912-1913.
78. Richardson WH, Goto CS, Gutglass DJ, Williams SR, Clark RF. Rattlesnake envenomation with neurotoxicity refractory to treatment with crotaline Fab antivenom. Clin toxicol 2007 ; 45 : 472-475.
79. Naphade RW, Shetti RN. Use of neostigmine after snake bite. British Journal of Anaesthesia 1977 ; 49 : 1065-1068.
80. Flachsenberger W, Mirtschin P. Anticholinesterases as antidotes to envenomation of rats by the death adder (Acanthophis antarcticus). Toxicon 1994 ; 32 : 35-39.
81. Chippaux JP, Rakotonirina VS, Rakotonirina A, Dzikouk G. Drug or plant substances which antagonize venoms or potentiate antivenins. Bull Soc Pathol Exot. 1997 ; 90 : 282-5.
82. Trevett AJ, Lalloo DG, Nwokolo NC, Naraqi S, Kevau IH, Theakston RD, Warrell DA. Failure of 3,4-diaminopyridine and edrophonium significant clinical benefit in neurotoxicity following Papuan taipan (Oxyuranus scutellatus canni). Trans R Soc Trop Med Hyg 1995 ; 89 : 444-6.

83. Jorge MT, Malaque C, Ribeiro LA, Nishioka SA, Fan HW, Cardoso JL, Nishioka SA, Sano-Martins IS, França FO, Theakston RD, WarrellDA. Failure of chloramphenicol prophylaxis to reduce the frequency of abscess formation as a complication of envenoming by Bothrops snakes in Brazil : a double-blind randomized controlled trial. Trans R Soc Trop Med Hyg 2004 ; 98 : 529-534.
84. Gold BS, Dart RC, Barish RA. Bites of venomous snakes. N Engl J Med 2002 ; 347 : 347-56.
85. Mion G, Olive F, Hernandez E, Martin YN, Vieillefosse AS, Goyffon M. Action des venins sur la coagulation sanguine : diagnostic des syndromes hémorragiques. Bull Soc Pathol Exot 2002: 95 : 132-8.
86. Larréché S, Mion G, Goyffon M. Troubles de l'hémostase induits par les venins de serpents. Ann Fr Anesth Reanim. 2008 ; 27 : 302-9.
87. Boechat AL, Paiva CS, Franca FO, Dos-Santos MC. Heparin-antivenom association: differential neutralization effectiveness in Bothrops atrox and Bothrops erythromelas envenoming.Rev Inst Med Trop Sao Paulo 2001 ;43 : 7-14
88. Warrel DA, Pope HM, Prentice CRM. Disseminated intra vascular coagulation caused by the carpet viper : trial of heparin. Brit J Haematol 1976 ; 33 :335.
89. Thomas F, Gertner J. Envenimations par morsures de serpents. In : Conduite à tenir devant une intoxication aiguë, EMC 1ère ed, 3 - 24026 C10, 1983.
90. Calil-Elias S, Martinez AM, Melo PA. Effect of heparin and antivenom on skeletal muscle damage produced by Bothrops jararacussu venom. Histol Histopathol. 2002 ; 17:463-70.
91. Thomas L, Tyburn B, Ketterle J, et al. Troubles de la coagulation et thromboses induits par la morsure de serpent (Bothrops lanceolatus) chez l'Homme en Martinique. Réan. Urg. 1994 ; 3: 25-30.
92. Thomas L. Les morsures de serpent en martinique. BASAG, Avril 2007, http://www.martinique.pref.gouv.fr/ pages/Basag2007-4.pdf
93. Thomas L, Tyburn B, Bucher B, Pecout F, Ketterlé J, Rieux D et al. Prevention of thromboses in human patients with Bothrops lanceolatus envenoming in Martinique failure of anticoagulants and efficacy of a monospecific antivenom. Am J Trop Med Hyg 1995 ; 52 : 419-426.
94. Chani M, L'Kassimi H, Abouzahir A, Nazi1 M, Mion G. A propos de trois observations d'envenimations vipérines graves au Maroc. Ann Fr Anesth Reanim. 2008 ; 27 : 330-4.
95. Theakston RDG. Snake bite: the kinetics of envenoming and therapy. Pp 118:126 In C Bon, M Goyffon Eds, envenoming and their treatments, Fondation Méreiux ed, Lyon, 1996.
96. Jelinek GA, Smith A, Lynch D, Celenza A, Irving I, Michalopoulos N, Erber W, Joske DJ. The effect of adjunctive fresh frozen plasma administration on coagulation parameters and survival in a canine model of antivenom-treated brown snake envenoming. Anaesth Intensive Care. 2005 ; 33:36-40.
97. Mion G, Larréché S. Antivenom therapy is efficient in viperidae bites, fresh frozen plasma probably not. Am J Emerg Med 2009 ; 27 : 247-8.
98. Mion G, Olive F. Indications du sérum antivenimeux dans les morsures de vipères en Afrique. Médecine et Armées 1997 ; 25 : 39-42.
99. Britt A, Burkhart K. Naja naja Cobra Bite. Am J Emerg Med 1997 ; 15:529-531.
100. Chippaux JP : Les complications locales des morsures de serpents. Médecine tropicale 1982 ; 42 :177-183.
101. Rojnuckarin P, Chanthawibun W, Noiphrom J, Pakmanee N, Intragumtornchai T. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of antivenom for local effects of green pit viper bites. Trans R Soc Trop Med Hyg 2006 ; 100 : 879-884.

102. Da Silva NM, Arruda EZ, MurakamigYL, Moraes RA, El-Kik CZ, Tomaz MA, Fernandes FF, Oliveira CZ, Soares AM, R Giglio JR, Melo PA. Evaluation of three Brazilian antivenom ability to antagonize myonecrosis and hemorrhage induced by Bothrops snake venoms in a mouse model. Toxicon. 2007 ; 50 : 196-205.
103. Glass TG : Early debridement in pit viper bites. Jama 1976 ; 235 : 2513-2516.
104. Tucker SC, Josty I. Compartment syndrome in the hand following an adder bite. J Hand Surg ; 2005 : 30B: 434–435.
105. Le Dantec P, Hervé Y, Niang B, Chippaux JP, Bellefleur JP, Boulesteix G, Diatta B. Morsure par vipère bitis arietans au Sénégal, intérêt de la mesure de pression intracompartimentale. Med Trop 2004 ; 64 :187-91.
106. Sipritja V, Boonpucknavig V : Extracapillary proliferative glomerulonephritis in Russel's viper bite. Br Med J 1980 ; 280 :1417.
107. Mion G, Koulmann P, Couadau E. Syndromes de compression, d'écrasement et d'ensevelissement. pp 93-109 In : Saïssy JM (Ed.), Urgences et réanimation en milieu militaire, Paris : Arnette ; 1999.
108. Chippaux JP, Amadi-Eddine S, Fagot P. Diagnostic et surveillance des hémorragies dues aux envenimations vipérines en savane africaine. Bull Soc Pathol Exot 1999 ; 92 : 109-113.
109. Bawaskar HS, Bawaskar PH. Aphasia in a farmer after viper bite. Lancet 2002 ; 360 : 1703.
110. Mion G, Olive F, Giraud D, Lambert E, Descraques C, Garrabé E et Goyffon M. Surveillance clinique et biologique des patients envenimés. Bull Soc Pathol Exot 2002 ; 95 : 3 ,139-43.
111. Trevett AJ, Lalloo DG, Nwokolo NC, Naraqi S, Kevau IH, Theakston RD, Warrell DA. Electrophysiological findings in patients envenomed following the bite of a Papuan taipan (Oxyuranus scutellatus canni). Trans R Soc Trop Med.

Chapitre 14

PROBLÈMES POSÉS PAR LES MORSURES DE SERPENTS EXOTIQUES EN FRANCE MÉTROPOLITAINE

Patrick CLAPSON, Georges MION, Nadia SAKSAK,
Bruno DEBIEN, Stéphane DE RUDNICKI

1. LES « NOUVEAUX ANIMAUX DE COMPAGNIE » (NAC)

Le terme a été inventé par le vétérinaire Michel Bellange en 1980 qui créa par la suite une association de vétérinaires, la GENAC pour mieux prendre en charge les pathologies de ces nouveaux compagnons de l'homme moderne. Information relayée sur France 3 et révélée dans le journal « Le Parisien », il y aurait eu récemment (28/05/08) une impressionnante capture de « venimeux », par des équipes de pompiers et de vétérinaires, chez un éleveur capacitaire de reptiles en Haute-Vienne qui vendait des espèces sur Internet.

Les élevages de serpents en France sont de trois types. Les élevages amateurs, qui comportent un nombre souvent réduit de serpents dont les propriétaires s'occupent eux-mêmes, les centres d'exposition fixes (zoo) ou mobiles, qui ont un objectif soit didactique, soit financier, les institutions de recherche enfin, privées ou non, qui pratiquent l'élevage pour de nombreux motifs, dont la recherche médicale ou la cosmétologie et détiennent un nombre plus élevé de serpents (5 à 1000, 300 en moyenne) [1].

Le phénomène des NAC est en plein essor, particulièrement celui des serpents exotiques [2]. Malgré une législation sévère, il devient de plus en plus facile d'en acquérir. Il est aujourd'hui possible de consulter librement une multitude de sites Internet riches en iconographies séduisantes et de passer commande pour quasiment toute espèce de serpent exotique.

Les éleveurs professionnels ou amateurs sont à la recherche d'espèces rares mais aussi spectaculaires, voire dangereuses. Le développement de la terrariophilie a ainsi amené en France de nombreuses espèces venimeuses appartenant à toutes les familles de serpents et potentiellement responsables de tableaux cliniques graves, voire mortels.

L'importance exacte du phénomène est difficile à évaluer. Une dépêche de l'Agence France Presse du 05 novembre 2004 estimait que les 60 millions de Français possèdent 8 à 9 millions d'oiseaux, 3 à 4 millions de rongeurs, 300 000 poissons et 600 000 reptiles.

Pour un bassin de population de 11 millions d'habitants environ, le service vétérinaire de la Brigade des Sapeurs Pompiers de Paris (B.S.P.P.) estimait en 2005 à 400 000 le nombre de NAC [3], parmi lesquels des araignées, des rongeurs et des serpents, à comparer à celui des quelques 700 000 chiens ou 950 000 chats présents dans la région. Le

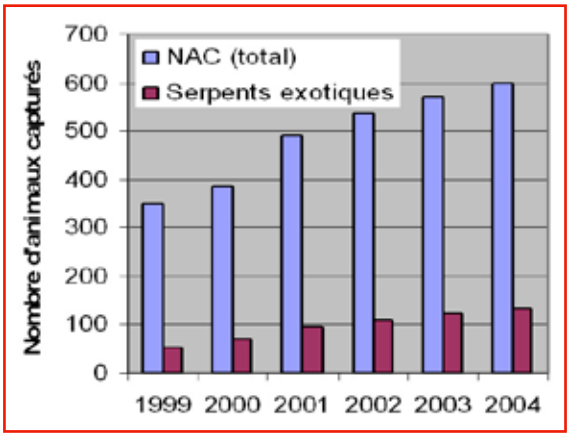


Figure 1. nombre d'animaux capturés par les équipes cynotechniques de la B.S.P.P. entre 1999 et 2004

nombre d'animaux capturés par les équipes spécialisées de la B.S.P.P. entre 1999 et 2004 était en hausse constante (Fig. 1). La proportion de reptiles était en hausse continuelle, passant de 15 % en 1999 à 22 % en 2004, parmi lesquels 17% étaient venimeux. A titre anecdotique, le tableau 1 rapporte les espèces de serpents capturés chez un particulier dans un pavillon de la banlieue parisienne lors d'une intervention de la B.S.P.P. le 11 avril 2002.

Figure 2 et 3. Boa et python longs de plusieurs mètres, capturés par la BSPP, dont l'un dans le faux plafond d'une entreprise. © Brigade de Sapeurs-Pompiers de Paris.

Certains éleveurs ne se contentent plus des serpents importés : pour obtenir des couleurs chatoyantes ou des comportements plus attractifs, ils n'hésitent pas à tenter des hybridations entre espèces proches, en dépit de l'opposition des scientifiques ou du milieu même des éleveurs. Le Centre AntiPoison (CAP) de Marseille, référant dans le domaine des morsures par serpents exotiques, a ainsi rapporté en 1999 un cas de projection oculaire de venin par un cobra cracheur, hybride issu d'un croisement entre *Naja haje et Naja nivea* [4].

Le problème médical n'est pas que théorique, car ces hybrides possèdent des venins dont les effets cliniques ne sont pas connus précisément des toxicologues et pour lesquels il n'existe pas d'antivenin spécifique.

2. ÉPIDÉMIOLOGIE DES MORSURES

En France métropolitaine, l'incidence annuelle des morsures de serpents, toutes espèces confondues, est faible, évaluée à 3,5 cas pour 100000 habitants, soit environ 2000 morsures responsables de 500 envenimations et un décès par an [5]. La grande majorité des cas relève des serpents autochtones du genre *Vipera (V. Aspis, V. Berus, V. Seoanei et V. Ursinii)*. Ces morsures dites « accidentelles » se produisent lors de la rencontre fortuite avec le serpent, lors d'activités agricoles ou de promenades.

L'incidence des morsures hasardeuses, ou induites (« *illegitimate bites* ») provoquées par des serpents non autochtones détenus en captivité, est plus difficile à chiffrer. Elle est évaluée en France à 1 ou 2 cas par million d'habitants et par an [5]. Cependant, un recensement exhaustif de l'ensemble des nouveaux cas pose un problème épineux en raison de l'absence d'obligation de déclarer l'accident et de la détention parfois illégale des animaux. Des cas cliniques isolés sont régulièrement rapportés dans la littérature, par des équipes prises de court par la gestion inhabituelle de ces patients [6,7,8].

L'essor de la détention de NAC laisse présager une augmentation d'incidence des envenimations comme on l'observe dans d'autres pays : les morsures induites représentent ainsi jusqu'à 20 % des envenimations aux Etats-Unis, 60 % en Afrique de Sud [5].

Serpents capturés	N
Agkistrodon bineatus	2
Trimeresurus albolabris	1
Crotalus durissus	2
colineatus	1
Naja oxiana de Russie	2
Bothrops asper	1
Atheris ceratophorus	1
Deinagkistrodon acutus	2
Bothriechis schlegeli	1
Bitis arietans	1
Agkistrodon contortrix	1
Crotalus durissus	1
terrificus	3
Crotalus vegrandis	2
Bothrops neuwiedi	1
diporus	2
Crotalus atrox	1
Naja nivea	1

Tableau 1. serpents capturés lors d'une intervention de l'équipe cynotechnique de la B.S.P.P. le 12 avril 2002 dans le Val de marne.

Quelques travaux tentent de préciser l'incidence réelle de ces morsures. De Haro et al rapportent les données couplées des centres anti-poison de Göttingen (Allemagne) et de Marseille entre 1982 et 2002. La population concernée par ces deux CAP est de l'ordre de 19 millions d'habitants. Durant la période d'étude, 671 morsures de serpents ont été recensées dont 21 (3 %) par des serpents à sonnette [8]. Les effectifs restent relativement faibles mais ont clairement augmenté au cours des vingt dernières années. En France, en dépit des déclarations incomplètes de certains CAP, A.S. Viellefosse, dans une thèse inspirée par l'un des auteurs (GM), recense 31 envenimations par serpents exotiques entre 1997 et 2000, sans aucun décès rapporté [9].

3. DES MORSURES ILLÉGITIMES

Les serpents ne mordent que pour se défendre ou protéger leur fuite. Aucune espèce ne s'attaque délibérément à l'homme et l'inoculation de venin est un acte volontaire en riposte à une situation critique.

Les morsures induites connaissent une distribution géographique inverse des morsures occasionnelles. Elles sont principalement observées dans les régions industrialisées à forte densité urbaine. Il n'existe pas de périodicité saisonnière ou nycthémérale. Elles surviennent presque exclusivement chez des adultes, le plus souvent jeunes et de sexe masculin. La morsure concerne la main dans 90 %

des cas, contrairement aux morsures accidentelles qui touchent préférentiellement les membres inférieurs (sauf chez les enfants).

Le risque de morsure concerne essentiellement le détenteur de serpent venimeux lui-même, plus souvent qu'un visiteur ou un voisin. Les manipulations dangereuses sont le nettoyage de la cage, si on ne prend pas la peine d'en déplacer le locataire, la manipulation de serpents jeunes que l'on croit moins dangereux, les soins vétérinaires et le prélèvement de venin. Les animaux, habituellement en bon état nutritionnel, sont susceptibles d'inoculer d'autant plus de venin que leurs possibilités de fuite sont réduites.

Le risque relatif de morsure dépend de deux facteurs : l'effectif de l'élevage et la durée cumulée des manipulations. Le risque augmente sensiblement jusqu'à un effectif de 50 serpents, puis décroît pour se stabiliser aux alentours de 1000 individus.

L'expérience acquise dans la manipulation des pensionnaires réduit significativement le risque sans toutefois l'éliminer, même après une longue pratique. Contrairement à une opinion répandue, (une étude américaine prétend qu'un amateur a chaque année une chance sur quatre de se faire mordre), les amateurs ne sont pas plus exposés que les professionnels, qui sans doute manipulent des serpents venimeux plus souvent et plus longtemps à chacune des séances. En définitive, la fréquence des morsures serait d'environ un accident tous les 5 ans, quels que soient l'expérience du manipulateur et le type de manipulation effectuée.

Le ministère de l'Ecologie et de l'Environnement fournit des fiches sur les procédures pour posséder un animal non domestique : obtention d'un certificat de capacité, contact des DDSV (direction départementale de service vétérinaire). Il existe par ailleurs de nombreuses associations qui permettent d'informer, expliquer les textes de loi, former les terrariophiles.

4. DIAGNOSTIC

En cas de morsure induite, l'identification du serpent est aisée, dans les pays industrialisés le centre de soins intensifs est souvent proche et l'accès à une information pertinente devrait être théoriquement simple et rapide, à condition de savoir où la trouver.

Les tableaux cliniques observés sont potentiellement graves, car les serpents détenus en captivité peuvent appartenir à pratiquement toutes les espèces dangereuses (élapidés : *Naja, Acanthophis* ; vipéridés : *Vipera, V. ammodytes*, *Echis, Bitis, Cerastes, Atheris, Crotalus, Sistrurus, Bothrops, Trimeresurus, Agkistrodon, Calloselasma rhodostoma, Daboia, Macrovipera lebetina, russelli* ; colubridés : *Malpolon monsspessulanus, Boiga…*). Syndromes cobraïque ou vipérin, troubles cardiocirculatoires, atteintes oculaires dues aux serpents cracheurs, peuvent être rencontrés. Nous avons évoqué les problèmes théoriques soulevés par une morsure d'hybride.

5. SPÉCIFICITÉS DE LA PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

La prise en charge initiale, le traitement des premières heures, les troubles respiratoires ou la problématique de la coagulopathie sont détaillés dans d'autres chapitres de ce livre. Le traitement repose sur une immobilisation du membre mordu, une antibioprophylaxie facultative, un rappel de vaccination antitétanique si nécessaire et une analgésie éventuelle [10,11,12].

En cas d'envenimation par un serpent exotique, le problème thérapeutique essentiel reste centré sur l'immunothérapie antivenimeuse : est-elle indiquée ? Quel produit utiliser ? Où se le procurer ? Existe-t-il une solution alternative si l'antivenin spécifique n'est pas disponible ?

5.1. Expertise

L'équipe de réanimation de l'HIA Percy a été confrontée récemment à trois cas rapprochés d'envenimations par serpents exotiques [13,14,15]. L'analyse *a posteriori* de leur prise en charge permet d'en souligner des points essentiels.

La sensibilisation des éleveurs, amateurs et professionnels, paraît fondamentale quant à la gravité potentielle et la nécessité d'appel rapide des secours face à une morsure. Le problème de la crainte de sanctions dans le cas des élevages clandestins est réel.

Les premiers intervenants dans la chaîne de soins, le plus souvent régulateurs du SAMU [15] et personnels des Services d'Accueil des Urgences, doivent être informés des modalités de prise en charge initiale. Il importe, quel que soit le tableau clinique initial, d'agir vite, en appelant systématiquement un expert dans le domaine (tableau 3) ou en consultant un site Internet adapté (tableau 2). C'est la consultation de ces spécialistes qui va permettre de répondre rapidement dans la majorité des cas aux deux premières questions [14].

Adresse du site	Spécificités
http://www.toxinfo.org/antivenoms	Base de donnée MAVIN du CAP de Munich. Dernière mise à jour 15/01/2010
http://www.toxi.ch http://www.toxi.ch/upload/pdf/Antivenin_List.pdf	Réseau suisse des dépôts de sérums antivenimeux Cf. tableau 4
http://www.bioclon.com.mx/products.html	Institut Bioclon (Mexique)
http://www.carum.org	Club des Anesthésistes Réanimateurs Militaires
http://www.latoxan.com	Base de données du laboratoire Latoxan situé à Valence
http://www.bioclon.com.mx/products.html	Institut Bioclon filiale du laboratoire mexicain SILANES, leader mondial dans la fabrication de sérothérapie Fab, détient l'antivipmyn depuis 2003.
http://www.afpmb.org	Site de l'armée Américaine, répertorie tous les venimeux, les SAV adaptés et les fabricants des laboratoires exploitants à contacter par téléphone.
http://www.toxinology.com http://www.toxinology.com/generic_static_files/cslavh_contents.html	Clinical Toxinology Resources CSL Antivenom Handbook. University of Adelaïde : Base de données sur toutes les espèces ophidiennes (région, biologie, venin, effets cliniques, dangerosité, traitement, antivenins)

Tableau 2 : liste non exhaustive de sites Internet utiles.

Nom	Adresse	Contact e-mail
Luc de Haro	Centre Anti-Poison - Hôpital Salvator 249, Bd Sainte Marguerite. 13009 Marseille. Tél. 04 91 75 25 25	*www.centres-antipoison.net :* *cap-mrs@mail.ap-hm.fr*
Patrick Harry	BSA : CAP - CHRU d'Angers 4, rue Larrey. 49033 Angers Cedex 01 Tél. 02 41 48 21 21	*www.centre-antipoison@chu-angers.fr* Pour adhérer à la BSA : banque.antivenin@wanadoo.fr
Georges Mion	Ecole du Val-de-Grâce. 1 place Alphonse Laveran. 75230 Paris 05. Tél. 01 40 51 47 39	*georges.mion@santarm.fr*
Max Goyffon	Laboratoire de recherche et d'études sur les arthropodes irradiés Muséum National d'Histoire Naturelle 57, rue Cuvier. 75005 Paris	*max.goyffon@dbmail.com*
Sébastien Larréché	Service médical du 11ème Régiment d'Artillerie de Marine. Quartier Général Lemmonier. Camp de la Lande d'Ouée. 35998 Rennes Armées. Tél 02 99 39 76 31	*slarreche@hotmail.fr*
Jean-Philippe Chippaux	Institut de recherche pour le développement, UMR 216 « Santé de la mère et de l'enfant en milieu tropical ». Tél. 01 45 32 66 30	*jean-philippe.chippaux@ird.fr*
Bruno Debien	Service d'Anesthésie Réanimation, HIA Percy. BP 406. 92141 Clamart Cedex Tél. 01 41 46 60 00 - 62 29	*bruno.debien@free.fr*
Remy Salaun		remy.salaun@wanadoo.fr

Tableau 3. Coordonnées d'experts consultables en cas de morsures de serpents.

5.2. L'épineux problème de la conception d'une banque d'antivenins

Si l'indication d'immunothérapie antivenimeuse est retenue, c'est à dire en cas d'envenimation grave, il s'agit de pouvoir se procurer en temps voulu les anticorps spécifiques.

La législation française impose théoriquement aux éleveurs spécialisés et aux reptilariums d'assurer la sécurité des visiteurs et du personnel, donc de posséder et de stocker les antivenins adaptés. Il n'en est pas de même des élevages par des particuliers.

Cependant, même pour un professionnel, l'obtention d'un antivenin, souvent fabriqué à l'étranger et n'ayant pas l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour les pays européens, s'apparente à un parcours du combattant administratif. Par ailleurs, les conditions de conservation des antivenins, leur degré de pureté, le risque allergique associé sont rarement complètement maîtrisés dans ce contexte.

Il n'existait pas, en France, de banque d'antivenins vraiment capable de délivrer rapidement un large panel de produits. Sa constitution et sa gestion par un organisme agréé officiel, solution logique, est de pratique difficile, compte tenu des contraintes logistiques et financières représentées par le stockage et le renouvellement des immunoglobulines spécifiques, vu la multitude de sérums nécessaires. Par ailleurs, cette banque pour être efficace se doit d'être adaptée aux espèces rencontrées.

Se pose ainsi le problème du nécessaire recensement exhaustif des élevages, ce qui souligne une nouvelle fois le danger des importations clandestines d'animaux. En France les études prospectives qui ont été tentées ont donné de faibles résultats car les amateurs, qui se savent dans l'illégalité par rapport aux textes français (arrêtés du 25 mars 2004 et du 10 août 2004 publiés au journal officiel de la République), préfèrent ne pas se signaler.

Une grande étude prospective a été entamée en 2001 par Patrick Harry (Cf. chapitre15) au CAP d'Angers, la direction du CHU d'Angers et Luc De Haro au CAP de Marseille en collaboration avec plusieurs experts (DSV de Loire Atlantique, ministère de l'Environnement, AFSSAPS…). Elle a permis de mieux cerner les venimeux potentiellement présents sur le territoire, les SAV disponibles et leur efficacité. (Recommandation des rapports de L'INVS, de l'AFSSE et de l'association des CAP de France du mois de septembre 2003).

Ce travail de longue haleine mené par des médecins passionnés pour créer une structure adaptée à la détention de SAV, a généré un projet pilote, financé par ses adhérents et la DRASS : la BSA, au Terrarium du Kerdanet qui collabore avec le CAP du CHU d'Angers (association loi de 1901 déclarée au journal des associations du Maine-et-Loire le 3 mai 2003). Les professionnels et les capacitaires français savent qu'ils peuvent y adhérer et y obtenir si nécessaire l'antidote le plus adapté possible à leurs venimeux. Cette structure détient pour le moment du Viperfav®, du Fav-Afrique® et de l'Antivipmyn-tri®.

Le Réseau suisse des dépôts de sérums antivenimeux mérite d'être mentionné. Il semble s'agir de la plus importante structure proche de la France, qui possède un important stock d'antivenins dirigés contre des genres aussi divers et dangereux qu'*Acanthophis*, *Dendroaspis, Naja, Echis*, *Bitis*, *Crotalus, Lachesis, Bothrops Agkistrodon, Bungarus, Cerastes, Daboia, Dispholidus…).*

5.3. Paraspécificité

L'idéal serait de pouvoir se procurer les anticorps spécifiques du venin en cause. Comme cette solution est loin d'être toujours réalisable, force est de miser dans ces circonstances sur l'éventuelle paraspécificité d'antivenins plus souvent accessibles. Cette propriété intéressante confère aux anticorps spécifiques d'un venin donné la propriété de réagir et de neutraliser le venin d'une autre espèce, souvent proche, mais pas nécessairement [16] Les cas publiés d'utilisation de la paraspécifité des antivenins sont peu nombreux. Confrontée à des morsures illégitimes, l'équipe de l'HIA Percy a eu recours a deux reprises à un « pari » sur la paraspécificité d'antivenins accessibles en urgence [13,14].

Dans le premier cas, le traitement d'une envenimation par *Bothrops moojeni* avec du Bothrofav®, antivenin spécifique des morsures d'un autre *Bothrops, B. Lanceolatus* (chapitre 12) s'est révélé manifestement inefficace (Fig. 4 gauche). On observe une amélioration incomplète et surtout non soutenue du taux de fibrinogène, qui ne se normalisera qu'après J8, ce qui correspond à l'évolution spontanée de ces coagulopathies induites par les venins de serpents. Vraisemblablement, une partie seulement des antigènes étaient communs aux deux espèces [13].

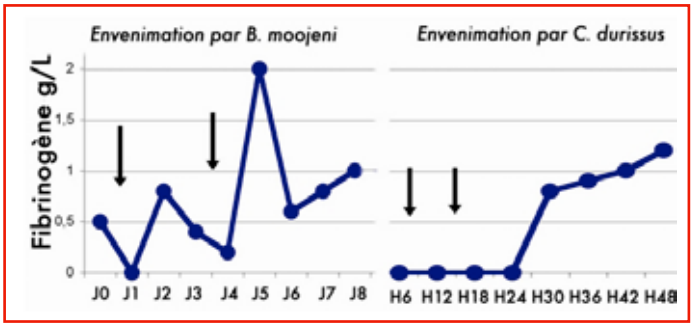


Figure 4. Evolution du taux de fibrinogène lors du traitement de deux morsures illégitimes.

Dans le deuxième cas, au contraire, une morsure de *Crotalus durissus unicolor* (originaire d'Amérique Latine) a été traitée avec succès avec un antivenin obtenu à partir de venins de *Bothrops atrox, Crotalus durissus terrificus et Agkistrodon bilineatus* : l'AntivipmynTri®, fabriqué par l'Institut mexicain Bioclon (tableau 2) qui a permis la correction spectaculaire (fig. 4 droite) des troubles de la coagulation [14].

La paraspécificité a pu être mise à profit dans de multiples situations [18,19,20]. Des antivenins mexicains sont utilisables dans le traitement de certaines morsures d'espèces d'Amérique du Nord. Des antivenins élaborées avec des venins indiens sont efficaces contre certaines espèces africaines, mais c'est loin d'être une règle. Le CroFab® (Protherics Inc Nashville, USA), antivenin polyvalent contre les crotales d'Amérique du Nord, est efficace contre *Agkistrodon contortrix, Crotalus helleri, Crotalus durissus terrificus et Bothrops atrox*. Les réactions de paraspécificité ne sont cependant pas prévisibles. Leur étude préalable serait essentielle pour disposer d'un traitement efficace avec un certain degré de certitude.

6. RÉSEAUX

En l'absence actuelle de structure organisée, l'obtention de l'antidote tient parfois du prodige. C'est le cas de l'envenimation parisienne par *Crotalus durissus unicolor* que nous avons mentionné, pour laquelle l'antivenin ne fut obtenu que par un concours de circonstances trop favorables [14] pour se reproduire [15] : le service de réanimation de l'HIA Percy avait pu joindre par téléphone l'un des auteurs (GM) qui, par l'entremise d'un des experts de réseau, Max Goyffon, avait permis de contacter Jean-Philippe Chippaux, expert français s'il en est dans le domaine des envenimations ophidiennes, mais habituellement en poste en Amérique du Sud. De passage à Paris ce soir-là, il proposa l'emploi d'antivipmynTri® dont il détenait précisément un lot et qui fut administré avec succès. Si la solidarité du réseau d'experts paraît essentielle, on imagine qu'il serait irresponsable de compter uniquement sur elle pour espérer sauver une prochaine victime.

A terme, l'orientation des victimes d'une région donnée vers une structure identifiée possédant l'expertise requise et des procédures à jour serait souhaitable. Cette structure devrait disposer de sérums judicieusement choisis en fonction de l'épidémiologie (NAC les plus répandus), de l'urgence du traitement spécifique (cas des envenimations cobraïques graves [15]), du coût, des conditions de conservation, de la stabilité et de la polyvalence de l'antivenin. La BSA devrait à terme répondre à ce cahier des charges.

CONCLUSION

La prise en charge de morsures par serpents exotiques reste un événement pour laquelle la plupart des médecins urgentistes et réanimateurs sont peu formés. Les points clefs de la gestion initiale de ces envenimations rares sont l'identification d'espèce la plus précise possible, l'utilisation de fiches réflexes simples tenues à jour, la mise en route des premières mesures symptomatiques non spécifiques - particulièrement la méthode de pression-immobilisation- et surtout le plus rapidement possible l'appel de spécialistes dans le domaine concerné, disponibles pour guider la réalisation des thérapeutiques spécifiques comme l'approvisionnement et l'utilisation pratique des sérums antivenimeux.

RÉFÉRENCES

1. JP Chippaux. Evaluation des risques d'accidents en élevage de serpents venimeux exotiques Bull Soc. Herp. Fr. 1982 ; 21 : 6-18.
2. Debien B, Mion G. Envenimation par serpent exotique en France : risque ou menace ? Éditorial, Ann Fr Anesth Réanim 2007 ; 27 : 289-291.
3. La population francilienne au 1° janvier 2005. INSEE janvier 2006.
4. De Haro L, Arditti J, David JM, Valli M. Envenimations par des nouveaux animaux de compagnie : expérience du centre anti poison de Marseille durant l'année 1999 ; Urg Prat, 2000 ; 43 : 31-33.

5. Venins de serpents et envenimations. JP Chippaux IRD Edition, Paris 2002.
6. Chew MS, Güttormsen AB, Metzsch C, Jahr J. Exotic snake bite : a challenge for the Scandinavian anesthesiologist ? Acta Anaesthesiol Scand 2003 ; 47 : 226-9.
7. Lonati D, Buture R, Cima M, Cozzio S, Locatelli C, Mazo L Exotic snakes in Europe. A case of Mexican Mocassin snakebite (Agkistrodon bilineatus) Presse Med 2004 ; 33 : 1582-4.
8. Shaper A, De Haro L, Desel H, Ebbecke M, Langer C. Rattlesnake bites in Europe – experiences from Southeastern France and Northern Germany. J Toxicol, Clin Toxicol 2004 ; 42 : 635-41.
9. Vieillefosse AS Morsures de serpents venimeux exotiques en France de 1997 à 2000 ; Thèse Médecine Amiens 2001 ; 51.
10. Harry P, De Haro L. Traitement des envenimations par serpents en France. Réanimation 2002 ; 11 : 548-53.
11. Reid HA. Bites by foreign venomous snakes in Britain. British Medical Journal 1978 ; 1 : 1598-600.
12. Mion G, Larréché S, Puidupin M. Prise en charge d'une envenimation ophidienne. in Mion G, Larréché S et Goyffon M. Eds Urgence Pratique Publications. Chap 13, 140-163, 2010.
13. Merens A, Petitjeans F, Gidenne S, Debien B, De Rudnicki S, Fontan E et al. Hypofibrinogénémie sévère après morsure de crotale en France. Ann Biol Clin 2005 ; 63 : 220-4.
14. De Rudnicki S, Debien B, Leclerc T, Clapson P, Merens A, Perez JP, Lenoir B. Antivenins paraspécifiques et morsures de serpents exotiques : à propos d'un cas. Ann Fr Anesth Reanim 2008 ; 27 : 326-9.
15. Leclerc T, Debien B, Perez JP, Petit MP, Lenoir B. Envenimation cobraïque en France métropolitaine : repenser la prise en charge des serpents exotiques. Ann Fr Anesth Reanim 2008 ; 27 : 323-5.
16. O'leary MA, Schneider JJ, Krishnan BP, Lavis C, McKendry A, Ong LK, Isbister GK. Cross-neutralisation of Australian brown and tiger snake venoms with commercial antivenoms : Cross-reactivity or antivenom mixtures ?
17. Bogarin G, Romero M, Rojas G, Lutsch C, Casamandont M, Lang J et al. Neutralization by a monospecific Bothrops Lanceolatus antivenom, of toxic activities induced by homologous Bothrops snake venom. Toxicon 1999 ; 37 : 551-7.
18. De Oliveira Pardal PP, Medeiro Souza S, De Cesaria da Costa Monteiro MR, Fan HW, Costa Cardoso JL, Siqueira França FO et al. Clinical trials of two antivenoms for the treatment of Bothrops and Lachesis bites in the north Eastern Amazon region of Brasil. Transactions of the Royal Society of Tropical Medecine and Hygiene 2004 ; 98 : 28-42.
19. Dzikouk GD. Titration comparative de trois sérums antivenimeux utilisés contre les serpents d'Afrique sub-saharienne. Bull Soc Pathol Exot 2002 ; 95 : 144-7.
20. Laing GD, Harrison RA, Theakston RD, Renjifo JM, Nasidi A, Gutierez JM, Warrell DA. Polyspecific snake antivenom may help in antivenom crisis. BMJ 2003 ; 326 : 447.
21. Lavonas EJ, Gerardo CJ, O'Malley G, Arnold TC, Bush SP, Banner W et al. Initial experience with Crotalidae Polyvalent Immune Fab(ovine) antivenom in treatment of Coperhead snakebite. Ann Emerg Med 2004 ; 43 : 200-6.
22. Bush SP, Green SM, Moynihan JA, Hayes WK, Cardwell MD. Crotalidae Polyvalent Immune Fab (ovine) is efficacious for envenomations by southern pacific rattlesnakes (Crotalus Helleri) Ann Emerg Med. 2002 ; 40 : 619-24.

Les auteurs remercient Monsieur Remy Salaun et Madame Catherine Olesiak pour leur précieuse contribution.

Chapitre 15

La BSA (Banque des sérums antivenimeux)

David BOELS, Luc de HARO, Pierre QUISTINIC,
Marie-Anne CLERC, Olivier LOURDAIS, Patrick HARRY.

Des serpents venimeux d'origine exotique sont présents en France depuis de nombreuses années, traditionnellement dans des centres de recherche publics ou privés, des muséums et des centres d'expositions fixes ou mobiles. Un certificat de capacité délivré par la Direction des Services Vétérinaires sous l'égide d'une commission consultative du Ministère de l'Environnement est nécessaire pour détenir ces animaux.

Les risques de morsure ou d'envenimation concernent le personnel exposé et, éventuellement, le public. La multiplication d'élevages non capacitaires d'espèces importées frauduleusement a accru ces dernières années la fréquence des envenimations par ces «nouveaux animaux de compagnie».

1. CADRE RÉGLEMENTAIRE

Le décret du 21 août 1978 précise les règles générales de fonctionnement et le contrôle des établissements présentant au public des spécimens de la faune locale ou étrangère. Dans l'arrêté qui l'a suivi, concernant les conditions de sécurité des installations fixes ou mobiles, il est précisé dans l'article 5 :

« l'établissement doit disposer d'un local installé en poste de secours afin de dispenser les soins immédiats aux personnes blessées. Dans ce local seront entreposés, dans les conditions réglementaires, les sérums antivenimeux particuliers aux espèces présentées ».

Cette législation, dépassée quant à la gestion des médicaments ou des sérums antivenimeux, a abouti à l'importation de sérums étrangers par chacun des élevages, sans contrôle concernant les bonnes pratiques pharmaceutiques de gestion d'antidotes rares, sans obtention d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) auprès de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) et sans garantie concernant leur efficacité et leur innocuité.

L'arrêté du 25 mars 2004 du Ministère de l'Environnement, stipule dans son article 26 que

« les sérums antivenimeux adaptés au traitement des envenimations doivent se trouver en quantité suffisante à la disposition des médecins en charge des blessés dans des délais compatibles avec la qualité de cette prise en charge médicale ».

La gestion des antivenins dans l'enceinte même des centres capacitaires n'est donc plus formulée.

Enfin, le **décret du 15 juin 2004** réorganisant la classification des médicaments à prescription restreinte a fait des sérums antivenimeux ayant une AMM, des médicaments réservés à l'usage hospitalier ne pouvant être prescrits, dispensés et administrés qu'à l'hôpital. De même, les antivenins sous ATU délivrées par l'AFSSAPS sont prescrits, dispensés et administrés en milieu hospitalier.

2. OBJECTIFS DE LA BSA

L'objectif principal de la BSA est l'élaboration d'un dispositif efficace de prise en charge des envenimations par les serpents exotiques, dans les centres ou laboratoires de recherche, publics ou privés et chez les éleveurs privés capacitaires, fonctionnant en conformité avec les textes réglementaires.

Ce dispositif passe par la constitution, au siège social de la BSA, d'un stock de sérums de qualité en quantités suffisantes, monovalents ou polyvalents, dont le rapport bénéfice/risque a été évalué et les données de sécurité validées par la Direction de l'Evaluation de l'AFSSAPS.

Les objectifs secondaires sont de recenser les espèces venimeuses en France, de traiter toute envenimation survenant sur le territoire national chez les professionnels ou les particuliers détenant des serpents venimeux et, finalement, de permettre aux Centres Antipoison **de recenser au niveau national les envenimations à des fins de toxicovigilance** et de veille sanitaire.

3. ORGANISATION

La banque des sérums antivenimeux s'est ainsi constituée progressivement entre les centres d'élevage capacitaires et le Centre Antipoison (CAP) d'Angers pour organiser un réseau de mise en commun des sérums antivenimeux afin que ceux-ci soient gérés par une pharmacie hospitalière en partenariat avec l'AFSSAPS, avec des médecins experts et en accord avec le représentant du Ministère de l'Environnement et la législation.

Quinze muséums, vivariums et éleveurs capacitaires ainsi que deux laboratoires de recherche (un public, un privé) cotisent à la BSA. Ces 15 centres sont localisés dans les régions de l'Ouest, du Centre de la France, la région parisienne et la région PACA. Leurs cotisations et une subvention obtenue par le CAP d'Angers ont permis le financement de la BSA et l'acquisition des premiers sérums.

Une procédure écrite, liant le CAP d'Angers et la pharmacie du CHU d'Angers, définit les conditions d'achat des sérums sous ATU, en concertation avec les élevages capacitaires. Cette procédure définit également leurs dispensations et cessions aux établissements demandeurs. Si les sérums sont acheminés, l'hôpital qui les reçoit prend en charge les frais de transport et leur remboursement.

L'acquisition des sérums cherche à obéir aux **critères d'efficacité et d'innocuité** et aux bonnes pratiques de fabrication :

- Un pouvoir neutralisant des immunoglobulines suffisamment important (plus de 200 DL_{50} souris par dose)
- Une présentation sous forme $F(ab')_2$ plutôt que Fab ou IgG.
- Des sérums plutôt polyvalents que monovalents.
- L'existence de travaux démontrant un effet thérapeutique et une tolérance correcte.
- L'obtention de données pharmacologiques suffisantes des fabricants étrangers pour obtenir une ATU, en termes de risques d'affections transmissibles, notamment virales, respectant les critères de bonnes pratiques de production, par exemple pH acide, digestion par la pepsine, précipitation par l'acide caprylique ou chromatographie par échange d'ions [1, 2].
- Les critères annexes sont une durée de péremption suffisamment longue tenant compte de la fréquence d'utilisation de chaque sérum (la plupart des sérums sont périmés au bout de 2 ans).

Tout contact avec le CAP d'Angers au sujet d'une envenimation par serpent exotique permet d'évaluer sa gravité et les indications éventuelles d'immunothérapie, en partenariat avec les méde-

cins qui assurent la prise en charge de la victime et volontiers avec d'autres experts nationaux.

Le délai raisonnable retenu pour l'acheminement des sérums doit être inférieur à six heures après la morsure. Les conditions de transport sont choisies selon cet objectif.

4. RÉSULTATS

Le recensement des serpents venimeux présents sur le territoire français dans les structures capacitaires repère actuellement 152 espèces.

En 2008, la BSA dispose de Viperfav® (6 doses), Antivipmyn-Tri® (5 doses), Favafrique® (10 doses). D'autres sérums antivenimeux sont en attente d'ATU, notamment Bothrofav, Antivipmyn Africa, Antivipmyn NAMO et des sérums actifs contres les espèces asiatiques.

La réactivité croisée des anticorps et les communautés antigéniques des venins de différentes espèces permettent d'espérer une utilisation étendue de ces sérums en cas d'envenimation par des espèces non utilisées dans l'élaboration des antivenins.

Par exemple, une envenimation de grade 2 (cf. chapitre traitement des envenimations ophidiennes) par *Crotalus polystictus* a évolué favorablement en 24 h, sans trouble de la coagulation, après injection de 30 ml du sérum Antivipmyn-Tri® alors que la victime était à 550 km de la BSA.

Une envenimation de grade 2 par *Vipera palestinae,* avec des signes généraux, a évolué simplement après une dose de 4 millilitres de Viperfav® et une hospitalisation limitée à 24 h. Ces données ont été collectées en Toxicovigilance au niveau national.

CONCLUSION

Les antivenins disponibles à la BSA permettent de traiter actuellement une trentaine d'envenimations sur les 150 espèces officiellement recensées.

Par ailleurs, des espèces très venimeuses comme *Daboia russelii* sont hébergées dans les élevages clandestins, mais ne sont pas recensées parmi les espèces des centres capacitaires. Il apparaît d'emblée impossible de disposer de tous les antivenins actifs contre les espèces hébergées en France : de nombreux sérums étrangers n'offrent aucune garantie, certains étant même des contrefaçons [1]. Les craintes sur la qualité des antivenins sont cependant atténuées par le fait qu'aucun cas, avéré ou suspecté, de transmission virale ou de prion par ces sérums n'a été documenté [2].

La pénurie de sérums de qualité et peu coûteux, au niveau mondial, est pointée par l'OMS, même si le critère du coût est moins prégnant dans les pays développés [1,2,3,4]. Il parait raisonnable que la détention des espèces très dangereuses, sans possibilité de traitement par immunothérapie, soit très limitée en raison de la gravité des accidents qu'elles peuvent occasionner.

En France, la législation de 2004 oblige à une gestion hospitalière des sérums antivenimeux, qui sont des médicaments sous ATU réservés à l'usage hospitalier.

La BSA permettra, à terme, de supprimer les stocks de sérums sans ATU ou périmés des différents élevages, de valider avec l'AFSSAPS et les experts nationaux les sérums autorisables et les nouveaux sérums mis sur le marché, de répartir les sérums en France sur deux ou trois CHU avec un fonctionnement en réseau, de réduire les coûts de réapprovisionnement dus à la péremption et de réduire les délais d'acheminement sur le territoire.

CONTACTS :

Centre antipoison d'Angers
Tél : 02 41 48 21 21
Fax : 02 41 35 33 30
Courriel : centre-antipoison@chu-angers.fr

Centre antipoison de Marseille
Tél : 04 91 75 25 25
Fax : 04 91 74 41 68
Courriel : cap-mrs@mail.ap-hm.fr

Pour une demande d'adhesion à la BSA: Mr Pierre Quistinic
Courriel : banque.antivenin@wanadoo.fr

RÉFÉRENCES

1. Rabies and envenomings A neglected public health issue. WHO Report of consultating meeting, Geneva, 10 January 2007.
2. Theakston RDG, Warell DA, Griffiths E. Report of WHO worshop on the standardization and control of antivenoms. Toxicon 2003 ; 41 : 541-57.
3. Laing GD, Harrison RA, Theakston RDG et all. Polyspecific snake antivenom may help in antivenom crisis. Br Med J 2003 ; 326 : 447-8.
4. Gutiérrez JM, Higashi HG, Web FH, Burnouf T. Strengthening antivenom production in Central and South American public laboratories : report of a worshop. Toxicon 2007 ; 49 : 30-5.

Chapitre 16

SCORPIONISME : ÉPIDÉMIOLOGIE ET IMMUNOTHÉRAPIE

Valérie CHOUMET, Jean-Philippe CHIPPAUX
et Max GOYFFON

1. INTRODUCTION

Avec environ 1500 espèces, les scorpions constituent un ordre numériquement modeste dans le vaste embranchement des Arthropodes caractérisé par un exosquelette chitineux articulé (appelé par Aristote la «famille des animaux à entailles») et un développement par mues successives. Leur morphologie externe est caractéristique : céphalothorax muni de pattes-mâchoires ou pédipalpes très développés, se terminant par une pince, post-abdomen mince au telson modifié en appareil venimeux, contenant une glande à venin dont le venin s'évacue par un aiguillon acéré à deux orifices latéraux sub-terminaux symétriques. La glande venimeuse, paire, est enveloppée d'une couche musculaire striée, de sorte que l'animal contrôle l'injection de son venin. Toutes les espèces sont venimeuses.

L'ordre est remarquablement homogène et la systématique en est délicate [1]. Sur la détermination des espèces, qui peut être difficile pour un spécimen immature ou lorsqu'on ignore la provenance géographique de l'animal, les discussions restent limitées. En revanche, la détermination des niveaux taxonomiques supérieurs (genre, famille) est en perpétuel remaniement. Aussi peut-on se référer à un schéma synthétique [2] plutôt qu'à ceux d'auteurs plus récents qui ont tendance à multiplier les familles dont le regroupement en ensembles cohérents est délicat et contestable.

La famille des Buthidés est la plus importante, numériquement et médicalement. Elle rassemble 40 % des espèces et compte, à une exception près, toutes les espèces dangereuses pour l'homme (Tableau I). En raison de leur importance médicale, les venins de cette famille sont de loin les mieux connus, particulièrement ceux des espèces aux venins les plus actifs : *Androctonus australis*, *Leiurus quinquestriatus*, *Tityus serrulatus*, et à un degré moindre, *Centruroides sculpturatus* (= *exilicauda*). La division en sous-familles de cette vaste famille a souvent été proposée, mais à partir de critères généralement peu satisfaisants. Sur la base des travaux de Vachon [3], il est possible de différencier sans ambiguïté deux sous-familles, les Buthinæ et les Parabuthinæ à partir de critères morphologiques et immunochimiques [4]. Il apparaît actuellement que les venins de certains Parabuthinæ dangereux contiennent des neurotoxines originales.

Parmi les autres espèces dont les venins ont été étudiés, figurent le géant des arthropodes terrestres, *Pandinus imperator*, et quelques-unes des plus grandes espèces (*Heterometrus* sp.), mais aussi *Scorpio maurus*, tous de la famille des Scorpionidés qui compte également la seule espèce dangereuse pour l'homme (*Hemiscorpius lepturus*) hors les Buthidés.

Pandinus imperator. © Inf'Faune.

Espèces de scorpions dangereuses pour l'homme			
Ancien Monde			
Genre	**Espèce**	**Distribution**	**Remarques**
*Androctonus	*æneas*	Afrique nord saharienne	Faible densité
	australis	De l'Algérie à l'Égypte	Plusieurs sous-espèces
	crassicauda	De l'Afrique du Nord à l'Arabie saoudite	Plusieurs sous-espèces
	mauretanius	Endémique du Maroc	
Buthus	*occitanus*	Pourtour méditerranéen et pays du Sahel	Dangerosité variable
**Hottentota*	*franzwerneri*	Endémique du Maroc	Deux sous-espèces
Leiurus	*quinquestriatus*	Vaste répartition : Afrique, Moyen Orient	Genre monospécifique
Mesobutthus	*tamulus*	Inde	Anciennement : *Buthotus*, *Buthus.*
**Parabuthus*	*granulatus*	Afrique du sud	
	villosus	Afrique du sud	
	sp.	Afrique de l'est, Arabie	Dangerosité mal connue
**Hemiscorpius*	*lepturus*	Iran, Irak	Famille des Scorpionidés. Seul scorpion dangereux n'appartenant pas à la famille des Buthidés.
Remarques : * genre *Androctonus* : la dangerosité de certaines espèces du genre reste inconnue : *A. hoggarensis* * genre *Hottentota* : précédemment : *Buthotus* *genre *Parabuthus* : beaucoup d'autres espèces du genre sont considérées comme dangereuses : *P. transvaalicus*, (Afrique du sud), *P. liosoma* (Afrique de l'Est, Arabie saoudite). *genre *Hemiscorpius* : précédemment *Hemiscorpio*.			
Nouveau Monde			
Genre	**Espèce**	**Distribution**	**Remarques**
Centruroides	*exilicauda*	Etats-Unis	D'autres espèces du genre sont dangereuses
	infamatus	États-Unis, Mexique	
	noxius	Mexique	
	suffusus	Mexique	
**Tityus*	*bahiensis*	Brésil, Argentine	
	serrulatus	Brésil	Parthénogénétique
	trinitatis	Trinité	Genre monospécifique
Remarques : * genre *Tityus* : - *T. serrulatus*, espèce parthénogénétique s'adapte bien aux milieux anthropisés périurbains, et même aux milieux urbains. - d'autres espèces du genre sont considérées comme dangereuses : *T. trivittatus*, *T. discrepans*, et aussi *T. cambridgei*, espèce de grande taille banale dans le basin amazonien.			

Tableau I.

2. DISTRIBUTION DES SCORPIONS

Les scorpions peuvent vivre en zone tempérée, mais ils sont plus abondants dans les régions tropicales et subtropicales. Ils ne dépassent pas la latitude de 50°. Bien qu'ils soient des éléments typiques de la faune des déserts chauds, ils peuvent en réalité occuper les biotopes les plus variés, toujours avec un fort taux d'endémisme : zones forestières, savanes, régions de plaine ou d'altitude jusqu'à plus de 5000 m, zones arides ou subdésertiques. Une seule espèce, inoffensive pour l'homme, peut être considérée comme ubiquiste : *Isometrus maculatus* (Buthidæ), présente dans toute la ceinture tropicale du globe. Animaux craintifs, lucifuges, réfugiés le jour dans un abri, sous une pierre, dans un terrier, dans la fente d'un arbre ou dissimulés dans des branchages morts, au pied de ronciers ou de plantes buissonnantes, actifs durant la saison chaude et restant à l'abri pendant la saison froide, ils quittent leur refuge à la tombée du jour ou pendant la première partie de la nuit. Un vent fort, une pluie persistante, une nuit fraîche freinent leur sortie. Leur cuticule fluorescente sous rayonnement ultraviolet permet de les repérer aisément et éventuellement de les capturer. Prédateurs carnivores, ils se nourrissent de toute proie vivante d'une taille inférieure à la leur et qu'ils capturent avec leurs pédipalpes. Les proies habituelles, qui ne sont pas systématiquement envenimées, sont des arthropodes. Des espèces de grande taille peuvent occasionnellement se nourrir de petits vertébrés. Un cannibalisme accidentel ou régulier a été décrit chez de nombreuses espèces, tant dans la nature qu'en élevage.

Un petit nombre d'espèces, et parmi elles des espèces dangereuses, occupe un territoire étendu parfois disjoint (*B. occitanus*). Quelques rares espèces manifestent une tendance à étendre leur territoire (Tableau II), tendance qui peut même être favorisée par une parthénogenèse régulière (*Tityus serrulatus*). Assez rarement spontanée, et se faisant alors de proche en proche (*A. australis*), l'expansion d'une espèce est le plus souvent la conséquence de transports accidentels par l'homme, ce qui implique une adaptabilité spécifique (on a parlé de «plasticité écologique») tranchant sur l'habituel endémisme, souvent souligné [5].

Scorpions : espèces en voie d'expansion territoriale			
Espèce		**Facteurs d'expansion**	**Remarques**
Isometrus maculatus (Buthidæ)	ND	Spontanée (transport par bateaux)	Expansion ancienne Seule espèce ubiquiste
Euscorpius flavicaudis (Chactidæ)	ND	Homme	Expansion ancienne Espèce ± domestique
Androctonus australis	D	Spontanée Homme ? Urbanisation	Expansion récente. Recherche points d'eau (oasis, maisons, jardins)
Leiurus quinquestriatus	D	Spontanée ?	Expansion à vérifier
Centruroides sculpturatus	D	Homme	Expansion récente
Tityus serrulatus	D	Homme, urbanisation	Espèce opportuniste Parthénogenèse régulière

Tableau II.

3. LES VENINS DE SCORPIONS : COMPOSITION

Sans doute en raison de leur importance médicale, les venins des Buthidés sont les mieux connus, et seront seuls décrits. Dès 1865, Paul Bert a montré leur neurotoxicité [6]. Il faudra encore attendre près d'un siècle avant que les connaissances sur ces venins se développent et que les premières neurotoxines soient purifiées [7]. Dès lors, les progrès furent rapides. Initialement, les techniques de prélèvement des venins eurent une grande importance. En particulier, la traite électrique de Buthidés fit apparaître des activités enzymatiques qu'on ne trouve pas après une extraction manuelle, plus douce [8].

Il est rapidement apparu en effet que les venins des Buthidés sont pauvres en enzymes (contrairement aux venins des scorpions des autres familles). Ils sont caractérisés par un polymorphisme moléculaire de leurs neurotoxines, toutes de nature protéique. Quatre familles de toxines actives sur des canaux ioniques membranaires ont été identifiées : les neurotoxines actives sur les canaux sodium, potassium, calcium et chlore.

3.1. Toxines actives sur les canaux sodium

Historiquement, ces toxines furent les premières décrites. Elles constituent environ 4 à 5 % du poids sec du venin, exceptionnellement plus et sont pour l'essentiel responsables de l'ensemble de la symptomatologie de l'envenimation. Parfois appelées «toxines longues», elles sont constituées d'une séquence comptant une soixantaine de résidus amino-acides, réticulée par quatre ponts disulfure. Plusieurs dizaines de ces toxines provenant d'une dizaine d'espèces ont été isolées, purifiées et séquencées. Leur activité s'exerce sur les mammifères pour les unes, sur les insectes pour les autres à l'exception d'une toxine active sur les crustacés. Ces toxines ont pour cible les canaux sodium des membranes cellulaires des cellules dites excitables, neurones et fibres musculaires striées, myocarde compris [9]. On en distingue deux classes, toxines α et toxines β dont le mécanisme d'action, les sites de fixation au récepteur et la distribution dans les venins sont différents (*cf* chapitre 1 « Toxines des venins de scorpions »).

3.2. Toxines actives sur les canaux potassium

Présentes en faible quantité dans le venin (< 1 % du poids sec), elles sont encore appelées « toxines courtes » par opposition aux toxines précédentes. Plusieurs dizaines de ces toxines ont été purifiées et séquencées. L'une des particularités les plus intéressantes de ces toxines est leur parenté structurale avec une famille de peptides antimicrobiens, les défensines. Les scorpions possèdent eux-mêmes des défensines circulantes constitutives à large spectre antimicrobien. La responsabilité des toxines bloquant les canaux potassium dans la symptomatologie de l'envenimation n'est pas clairement établie. On leur suppose une synergie avec les toxines longues.

3.3. Autres composants du venin

Outre les toxines actives sur les canaux sodium et potassium, il existe des toxines actives sur les canaux calcium et les canaux chlore, qui ne paraissent pas provoquer d'effets pathologiques. D'autres toxines actives sur les canaux sodium ou potassium ont une structure légèrement différente qui les éloigne du schéma classique [10]. Les venins de scorpion contiennent encore des mucopolysaccharides, une hyaluronidase souvent considérée comme un facteur de diffusion des composants du venin, des peptides antimicrobiens, un certain nombre de petites molécules, en particulier des amines biogènes (sérotonine, histamine) qui seraient responsables de la douleur provoquée lors de

l'inoculation du venin. En réalité, l'injection des toxines ou d'un venin débarrassé de ses composants de faible masse molaire reste douloureuse.

4. LES VENINS : EFFETS PHYSIOPATHOLOGIQUES

Les toxines actives sur les canaux sodium entraînent une dépolarisation intense des neurones ayant pour résultat une réponse en deux temps : dans un premier temps, les médiateurs neuronaux sont massivement libérés au niveau des synapses, acétylcholine surtout, mais aussi noradrénaline. Au terme de cette libération de neuromédiateurs et en l'absence de recapture, les neurones ne répondent plus. Les atteintes neurotoxiques sont uniquement périphériques. Des travaux expérimentaux ont montré que les neurotoxines ne franchissent pas la barrière hémato-méningée et que les centres nerveux ne sont pas touchés [11]. Au contraire, diverses expérimentations tendent à montrer l'atteinte prédominante du système végétatif et l'existence vraisemblable d'une réaction inflammatoire, et non uniquement neurologique, sans doute favorisée par une fixation préférentielle des toxines pour les viscères : poumons, reins, cœur.

L'œdème pulmonaire, fréquent au cours des envenimations par les scorpions néotropicaux, aurait une origine mixte, cardiogénique mais aussi de type inflammatoire, s'accompagnant de modifications de la perméabilité capillaire, d'une séquestration des polynucléaires neutrophiles et de dépôts de fibrine et conduisant à un syndrome de détresse respiratoire [12]. L'héparine [13] préviendrait l'activation du PAF (*platelet activating factor*). La fonction cardiaque est elle-même atteinte : réversible, elle répond à des mécanismes incomplètement éclaircis. D'autres fonctions viscérales sont touchées, rénales et pancréatiques notamment [14].

L'étude de la répartition des venins de scorpion dans l'organisme a été étudiée de façon expérimentale chez l'animal. Deux méthodes de dosage du venin dans le sang des animaux envenimés ont été utilisées : le comptage de la radioactivité totale ou associée aux protéines ou bien la détection du venin par la méthode ELISA de type sandwich. Dans le premier cas, le venin ou la fraction toxique majeure de celui-ci est marquée à l'iode 125 et est détectée par comptage de la radioactivité totale, ou de celle associée aux protéines, et, dans le deuxième cas, le venin est détecté au moyen d'anticorps, en général purifiés à partir de sérums antivenimeux. Ces deux méthodes ont donné des résultats très différents pour certains paramètres, principalement en ce qui concerne la demi-vie d'élimination des venins étudiés. Les paramètres toxicocinétiques de venins radiomarqués d'*Androctonus amoreuxi*, de *Centruroides limpidus limpidus,* de *Leiurus quinquestriatus*, de *Buthotus judaicus* et d'*Androctonus crassicauda* ont été mesurés après injection par voie intraveineuse ou par voie sous-cutanée à des lapins, des cochons d'Inde ou des rats [15,16,17,18,19,20]. L'évolution des concentrations plasmatiques a été modélisée selon une cinétique bi- ou tri-compartimentale, en fonction de l'espèce de scorpion et de la voie d'injection : les principaux paramètres toxicocinétiques (demi-vie de distribution et d'élimination, volume de distribution et clairance) sont indiqués dans le tableau III. Lorsque le venin est injecté par voie intraveineuse, la concentration tissulaire atteint une valeur maximale 30 à 45 min après l'injection alors que lorsqu'il est injecté par voie sous-cutanée, la toxicocinétique du venin est plus lente, la concentration maximale de venin dans les tissus étant atteinte 108 min après l'injection. La résorption de la radioactivité à partir du site d'injection est totale 7 à 8 h après l'administration du venin.

La détermination des paramètres toxicocinétiques au moyen de venins radiomarqués peut ne pas être précise étant donné la possible métabolisation et /ou dégradation des protéines marquées. C'est pourquoi des tests ELISA ont été développés pour suivre le devenir des protéines de venin de scorpion dans le plasma ou le sérum d'animaux envenimés. Ces études ont concerné les venins de *Tityus serrulatus* [21,22], de *Buthus occitanus tunetanus* [23], d'*Androctonus mauretanicus mauretanicus* [24], d'*Androctonus australis garzoni* [20] et d'*Androctonus australis hector* [25]. Elles montrent

Venin ou fraction toxique	$T_{1/2}\alpha$ (h)	$T_{1/2}\beta$ (h)	Vdss ml kg^{-1}	Cl_T ml kg^{-1} h^{-1}	réf
Fraction toxique *Centruroides limpidus limpidus* Voie i.v.	0,14 ± 0,04	1,9 ± 0,2	95 ± 25	0,7 ± 0,1	[15]
Fraction toxique *Centruroides limpidus limpidus* Voie s.c.	0,35 ± 0,07	1,8 ± 0,2	850 ± 50	5 ± 0,7	[15]
Fraction toxique *Androctonus australis garzonii* Voie i.v.	0,08 ± 0,03	0,42 ± 0,08	402 ±139	2 ± 0,2	[20]
Fraction toxique *Androctonus australis garzonii* Voie s.c. (75 µg kg^{-1})	n.d.	8,25 ±1,33	1420 ± 340	2,6 ± 0,2	[20]
Androctonus amoreuxi Voie i.v.	0,09	6,4 ± 1	n.d.	n.d.	[16]
Androctonus crassicauda voie i.v.	0,47	24	1600 ± 10	1,90 ± 0,2	[17]
Leiurus quinquestriatus voie s.c.	0,04	0,53 ±0,09	1011 ± 31	0,35 ± 0,1	[16]

Tableau III. Paramètres toxicocinétiques des venins ou des fractions toxiques radiomarquées mesurés après injection chez le lapin
$T_{1/2}\alpha$: demi-vie de distribution, $T_{1/2}\beta$: demi-vie d'élimination, Vdss : volume de distribution à l'équilibre, CIT : clairance totale ; i.v. : intraveineuse ; s.c. : sous-cutanée.

qu'après administration du venin par voie sous-cutanée, les concentrations plasmatiques atteignent des valeurs maximales 30 à 60 min après l'injection (Tableau III). Les paramètres toxicocinétiques indiquent une absorption rapide et quasi complète du venin à partir de son site d'injection et une distribution rapide à partir d'un grand compartiment extravasculaire et une demi-vie d'élimination (t1/2 β) d'environ 3 h (Tableau IV). Ces résultats sont en bonne corrélation avec la rapidité de l'apparition des symptômes cliniques en cas d'envenimation chez l'homme. Sevcik *et al.* [26] ont modélisé le devenir du venin de *Tityus discrepans* après injection sous-cutanée chez le bélier. Ils ont prédit que pas plus de 30% du venin ne sont retrouvé dans le plasma à tout moment de l'étude. La concentration plasmatique de venin est maximale une heure après l'injection et diminue par la suite. Seuls 5% du venin sont éliminés en 10 h, 80% du venin étant retrouvés dans les tissus après 2 h et y demeurant pendant plus de 10 h alors que la veninémie devient négligeable. Le plasma est donc un compartiment transitoire situé entre le site d'inoculation du venin et les cibles des toxines situées en dehors du compartiment vasculaire. Il est donc évident que la veninémie sous-estime la quantité de venin injecté et que cette sous-estimation est d'autant plus grande que le délai écoulé entre l'envenimation et le dosage est élevé.

5. BASES PHARMACOLOGIQUES EXPÉRIMENTALES DE L'IMMUNOTHÉRAPIE

L'immunothérapie anti-scorpionique est le seul traitement spécifique des envenimations scorpioniques. Ce traitement consiste à administrer des fragments d'anticorps polyclonaux d'origine équine $F(ab')_2$ dont le poids moléculaire est plus élevé que celui des toxines des venins de scorpion. Le choix de l'administration du sérum antivenimeux dépend principalement de l'âge, de l'état de santé de la victime et du délai de sa prise en charge. L'étude du devenir des anticorps du sérum

Venin	Tmax h	$T_{1/2}\beta$ h	Vdss/F ml kg^{-1}	Cl_T ml kg^{-1} h^{-1}	réf
Androctonus mauretanicus mauretanicus[a] Voie i.v.	-	3,2 ± 0,22	316,77 ± 39,8	82,32 ± 1,54	[24]
Androctonus mauretanicus mauretanicus[a] Voie s.c.	0.5	2,8 ± 1,12	688,2 ± 98,6	143,42 ± 16,5	[24]
Fraction toxique *Androctonus australis garzonii*[a] Voie i.v.	-	0,67 ± 0,1	168 ± 3	144 ± 0,1	[20]
Fraction toxique *Androctonus australis garzonii*[a] Voie s.c. (dose : 75µg kg^{-1})	1	1,75±0,15	340 ± 95	150 ± 1	[20]
Fraction toxique *Androctonus australis hector* Voie i.v.[b]	-	0,21 ± 0,03	61 ± 22	4 ± 2	[25]
Fraction toxique *Androctonus australis hector* Voie s.c.[b]	0,33 ± 0,13	0,88 ± 0,03	2300 ± 530	35 ± 3	[25]

Tableau IV. Paramètres toxicocinétiques des venins ou des fractions toxiques mesurés par ELISA après injection chez le lapin[a] ou le rat[b]
$T_{1/2}\beta$: demi-vie d'élimination ; Vdss : volume de distribution à l'équilibre ; F : biodisponibilité absolue ; Cl_T : clairance totale ; i.v. : intraveineuse ; s.c. : sous-cutanée.

antivenimeux ainsi que de l'effet de l'administration des anticorps sur la répartition des toxines des venins de scorpion devrait permettre de fournir les bases d'une approche plus rationnelle de l'optimisation de l'immunothérapie anti-scorpionique. De plus, des expériences de toxicodynamique doivent être associées à ces études afin de pouvoir comparer l'efficacité *in vivo* sur les différents symptômes de l'envenimation des différents paramètres d'administration (dose, voie, délai, type de fragments d'anticorps).

Plusieurs études toxicocinétiques ont été menées afin de mettre en évidence *in vivo* le mode d'action de l'immunothérapie antivenimeuse en prenant comme modèle l'envenimation par *Androctonus australis* [20,25]. Ces études réalisées chez l'animal montrent que l'injection précoce d'une dose appropriée de sérum antivenimeux ($F(ab')_2$) par voie intraveineuse induit une neutralisation durable et complète des toxines dans le compartiment vasculaire ainsi que leur redistribution à partir de sites d'action périphériques où elles ont diffusé vers le compartiment vasculaire où elles sont neutralisées. L'injection par voie intramusculaire de la même dose de sérum antivenimeux ne produit qu'une redistribution partielle et lente des toxines, aboutissant à une neutralisation retardée du venin. De plus, l'injection intraveineuse d'une dose plus faible de sérum antivenimeux n'induit qu'une neutralisation transitoire des toxines circulantes, indiquant qu'une dose minimale d'antivenin doit être administrée pour obtenir une neutralisation efficace et durable du venin. Enfin, l'administration de fragments d'anticorps de type Fab a été comparée à celle de $F(ab')_2$. Les fragments $F(ab')_2$ et Fab montrent des efficacités différentes en fonction de leur voie d'injection. Les $F(ab')_2$ induisent une neutralisation et une redistribution plus rapides des toxines du venin que les Fab quand ils sont injectés par voie intraveineuse. En revanche, les Fab sont plus efficaces que les $F(ab')_2$ sur ces deux paramètres lorsqu'ils sont injectés par voie intramusculaire [25].

Des études hémodynamiques des effets du venin d'*Androctonus australis* en absence et en présence de $F(ab')_2$ et de Fab ont été conduites chez le rat [25]. Des modifications de la pression artérielle (hypertension puis hypotension) et du rythme cardiaque (bradycardie) ont été observées, ainsi qu'un syndrome obstructif des voies aériennes. Les fragments Fab ont été plus efficaces que les $F(ab')_2$

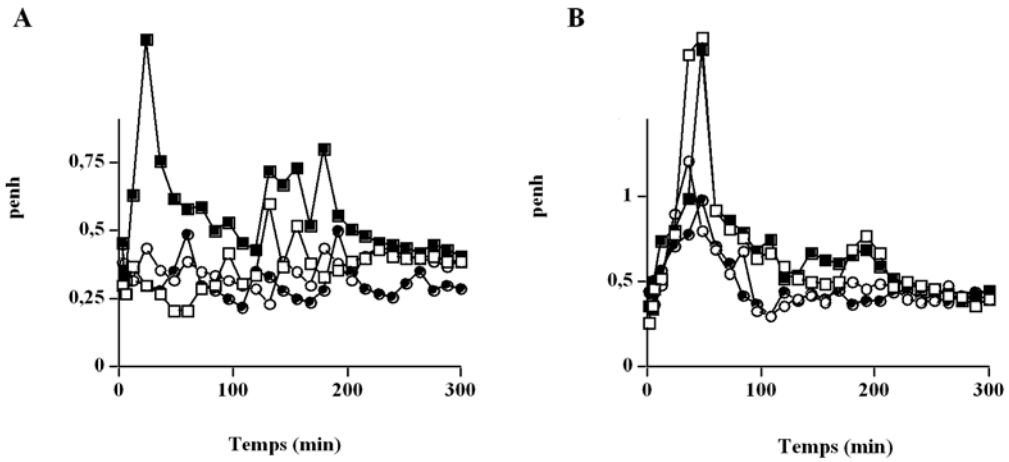


Figure 1. Effet de l'injection de fragments F(ab')$_2$ et Fab sur la bronchoconstriction pulmonaire (PENH) provoquée par le venin d'*Androctonus australis* chez le rat.
Les animaux sont envenimés par voie sous-cutanée avec une dose de venin de 250 μg kg^{-1}. Ils reçoivent l'injection de F(ab')$_2$ (symbole carré) ou de Fab (symbole cercle) par voie intrapéritonéale (symbole vide) ou par voie intramusculaire (symbole plein), 15 min (A) ou 45 min (B) après l'injection de venin.

pour prévenir l'augmentation de pression artérielle, symptôme d'apparition précoce en cas d'envenimation, quelle que soit la voie d'administration utilisée. Lorsqu'ils sont injectés par voie intrapéritonéale, les fragments F(ab')$_2$ et Fab préviennent de façon similaire l'hypotension et la bradycardie, symptômes d'apparition tardive, (même lorsque ces fragments sont administrés peu de temps avant l'apparition de ces symptômes). L'étude des perturbations broncho-pulmonaires a été réalisée chez le rat vigile. L'analyse de la réactivité bronchopulmonaire est déterminée par la mesure d'un paramètre : la PENH qui est un index de bronchoconstriction (rapport de flux expiratoire sur flux inspiratoire). L'effet des F(ab')$_2$ et des Fab ont été comparés sur ce modèle (Figure 1). Il apparaît que les Fab sont plus efficaces que les F(ab')$_2$ pour inhiber le syndrome obstructif des voies aériennes, quels que soient la voie et le délai d'administration. Ces résultats indiquent que le traitement de l'envenimation scorpionique pourrait être amélioré par l'administration d'un mélange de fragments F(ab')$_2$ et Fab. De plus, si le sérum antivenimeux ne pouvait pas être administré par voie intraveineuse, les Fab pourraient constituer une alternative intéressante aux F(ab')$_2$ par voie intramusculaire.

En résumé, ces expérimentations montrent clairement le pouvoir neutralisant réel et la bonne tolérance des sérums antiscorpioniques utilisés. Elles confirment ce qui est connu depuis longtemps, c'est-à-dire l'importance de la précocité de la mise en œuvre de la sérothérapie comme condition première de son efficacité [27]. Mais d'autres résultats méritent d'être pris en considération, et en particulier la disparition rapide, dans la circulation sanguine, du venin qui tend à s'accumuler dans les viscères : ce fait expliquerait la bonne efficacité relative et apparemment paradoxale de l'injection intramusculaire de fragments Fab, les fragments les plus petits dont on dispose actuellement et donc les mieux aptes à diffuser dans le « compartiment profond ».

L'efficacité de la sérothérapie antiscorpionique est contestée depuis longtemps : il serait indispensable de connaître à l'occasion de toute utilisation de SAV, expérimentale ou médicale, le titre protecteur du produit utilisé. Empiriquement, mais les caractéristiques toxicocinétiques permettent de le comprendre, des SAV dont le titre protecteur chez la souris est inférieur à 12DL 50 sont peu efficaces en thérapeutique. Les pays à scorpionisme dangereux qui connaissent la létalité la plus basse sont bien ceux qui ont recours aux sérums antivenimeux (Brésil, Tunisie).

6. ESPÈCES DANGEREUSES ET ESPÈCES À RISQUE. QU'EST-CE QU'UN SCORPION DANGEREUX ?

On considère habituellement comme dangereuses les espèces de scorpions qui, chaque année, sont responsables de décès, quel qu'en soit le nombre. On chiffre à une quinzaine le nombre de ces espèces abusivement dites « mortelles », car en pratique les décès d'adultes sont exceptionnels et la létalité de la fraction sensible de la population (enfants et jeunes adolescents) reste peu élevée. Le tableau 1 présente ces espèces, dont la liste augmente chaque année, mais peu. Sont apparues dans ce tableau au cours des vingt dernières années les buthidés *Hottentota franzwerneri*, *Parabuthus* sp., *Tityus discrepans* et le scorpionidé *Hemiscorpius lepturus*. On sait depuis longtemps que cette liste n'est pas close, qu'elle s'accroît en fonction des relevés épidémiologiques et que la dangerosité de certaines espèces reste inconnue en raison de la rareté des contacts homme-scorpion, soit que l'espèce en cause soit rare, soit que son mode de vie ne la mette en contact avec l'homme qu'occasionnellement.

Ce problème n'a pas manqué d'intéresser un certain nombre d'arachnologues et de médecins. Junqua et Vachon [28] ont dressé une liste de scorpions qui au moins une fois ont ou auraient été responsables d'un accident grave ou d'un décès. La responsabilité d'une partie des espèces mentionnées est cependant douteuse, de l'avis même de ces auteurs. Si le décès est véritablement occasionnel, on parlera non pas d'espèce «mortelle» ou «dangereuse» au sens du tableau I, mais plutôt d'espèce «à risque» qui en fonction des données épidémiologiques pourrait passer dans la catégorie « dangereuse ». Le tableau V fournit une liste d'espèces « à risque », tirée du travail de Junqua et Vachon [28]. La dangerosité de certaines d'entre elles a été depuis confirmée. À y regarder d'un peu près, on s'aperçoit que ces espèces à risque sont le plus souvent de grande taille. Dans l'attente de précisions ultérieures, on pourra poser comme règle que tout scorpion de taille supérieure à 7 cm peut présenter un danger pour l'homme. Cette formulation pèche sans doute par excès, mais on se rappellera que les valeurs enregistrées de la létalité suggèrent que l'homme est relativement sensible aux venins de scorpions.

7. INCIDENCE DES PIQÛRES DE SCORPION DANS LE MONDE

Le scorpionisme est important, à des titres divers, dans sept régions limitées du monde. Il concerne une population à risque de plus de 2 milliards de personnes. L'incidence et/ou la sévérité des envenimations est remarquable en Afrique du nord, aux Proche- et Moyen-Orient, au Mexique, au Brésil, en Afrique de l'Est et du Sud, dans le massif des Guyanes et au Venezuela ainsi que dans le sud de l'Inde (Tableau VI). L'incidence est probablement très sous-estimée faute d'un recueil exhaustif des cas ; la mortalité est certainement mieux appréhendée. On évalue à plus de 1 200 000 le nombre annuel de piqûres de scorpions tandis que le nombre de décès atteindrait 3250. La létalité est de 0,27% en moyenne. Les données épidémiologiques sont parcellaires en raison de la sous-déclaration et de la rareté des études épidémiologiques consacrées au scorpionisme. Cela est dû à deux facteurs : la gravité le plus souvent réduite des envenimations scorpioniques chez les adultes et l'organisation des services de santé, qui ne permet pas une information très précise. En outre de nombreux patients s'adressent à la médecine traditionnelle [29].

Les piqûres de scorpion surviennent en période estivale, principalement la nuit à domicile. Le risque existe également en ville, même s'il est nettement plus élevé en milieu rural [30]. Les conditions climatiques, sécheresse et chaleur, sont également des facteurs de risques majeurs du scorpionisme [31].

Il existe quelques variations locales des indicateurs épidémiologiques mais, dans l'ensemble, ce sont les adultes de sexe masculin qui sont majoritairement victimes des piqûres de scorpion. Ce sont néanmoins les enfants chez qui la symptomatologie est la plus forte et la létalité la plus élevée.

Liste des scorpions à risque (d'après [28])		
Genre	**Espèce**	**Remarques**
Famille des Buthiidæ		
Androctonus	*amoreuxi*	espèce de grande taille, saharienne, habituellement considérée comme inoffensive
	hoggarensis	espèce saharienne d'altitude (< 800 m.), ressemble beaucoup à *A. australis*
Buthacus	*arenicola*	espèce saharienne
Buthus	*atlantis*	espèce endémique du Maroc
	maroccanus	espèce endémique du Maroc
Hottentota	*hottentota*	espèce subsaharienne, habituellement considérée comme sans danger
	judaicus	Israël, Palestine
	pachyurus	Inde
Parabuthus	*liosoma*	Afrique orientale, Arabie saoudite
	villosus	Afrique du Sud. *Nota :* le genre *Parabuthus* dans son ensemble est à considérer comme potentiellement dangereux
Centruroides	*gracilis*	Mexique
	limpidus	Mexique
Odontobuthus	*doriæ*	Iran
Tityus	*cambridgei*	Brésil, Guyane, Vénézuela *Nota :* le genre *Tityus* dans son ensemble est à considérer comme potentiellement dangereux
Famille des Chactidæ		
Euscorpius	*italicus*	Balkans
Famille des Diplocentridæ		
Nebo	*hierichonticus*	Proche-Orient. Est le plus grand scorpion de cette région
Famille des Scorpionidæ		
Heterometrus	*cyaneus*	Indonésie. Les *Heterometrus* sont des espèces de grande taille
Pandinus	*meidensis*	Afrique de l'est (Somalie). Les *Pandinus* sont des espèces de grande taille
Scorpio	*maurus*	Afrique nord-saharienne, Proche Orient

Tableau V.

Région de scorpionisme	Population (millions)	piqûres totales	décès totaux	Incidence (/100 000)	Mortalité (/100 000)
Afrique du Nord	157,0	350 000	810	222,93	0,52
Afrique sahélienne	162,0	61 500	570	37,96	0,35
Afrique de l'Est et du Sud	84,0	79 000	245	94,05	0,29
Proche et Moyen-Orient	189,9	146 500	796	77,15	0,42
Asie	1 265,0	250 000	645	19,76	0,05
Mexique	107,0	250 000	75	233,64	0,07
Guyane et Amazonie	79,0	17 500	20	22,15	0,03
Cône Sud	220,0	36 000	110	16,36	0,05
Total	**2 263,9**	**1 190 500**	**3 271**	**52,59**	**0,14**

Tableau 6. Régions de scorpionisme important [34].

8. PRÉVENTION

L'élimination, voire l'éradication des scorpions dangereux n'est pas aisée. Au moins quelques précautions simples permettent-elles d'empêcher l'intrusion de ces hôtes indésirables à l'intérieur des habitations : colmatage de toute fissure murale, élimination de toute plante grimpante mais aussi de toute végétation à proximité immédiate de l'habitation, surveillance particulière des pièces d'eaux, tant les arrivées de tuyauteries qui peuvent servir d'accès aux scorpions que les fuites d'eau (et toute serpillière au-dessous d'une fuite d'eau au goutte à goutte) parce que ceux-ci recherchent de l'eau à boire. Des désinsectisations sont très utiles. Il s'agit de supprimer tout ce qui pourrait servir de refuge diurne aux scorpions et d'éviter tout «ravitaillement». L'élimination des déchets, des tas d'ordures sauvages attirant les insectes saprophytes, puis les prédateurs (myriapodes, scorpions) est indispensable.

Lors d'une promenade ou d'une excursion dans une zone à faune scorpionique dangereuse, il est utile de respecter quelques règles simples : éviter de plonger ou d'avancer la main à l'aveugle dans un orifice, ou lors de toute cueillette ou ramassage, nettoyer les zones de repos, ne pas marcher nu-pieds (même dans les habitations).

Dans toute zone où vivent des scorpions, il est recommandé d'avoir à portée de main une petite lampe émettrice de lumière ultra-violette (lumière de Wood). Les scorpions sont tous fluorescents. Ils sortent à la tombée du jour et au début de la nuit, et sont aisément repérables avec cette lampe, à plusieurs mètres de distance (se protéger les yeux avec une paire de lunettes). On peut ainsi contrôler ses vêtements, ou le contenu d'un bagage qu'on aurait laissé en place plusieurs jours.

CONCLUSION

Dans un certain nombre de pays tropicaux ou subtropicaux, le scorpionisme est un véritable problème de santé publique, tant par la fréquence des piqûres, douloureuses, que par la létalité qui dans le meilleur des cas reste au seuil de 0,10 à 0,15 %, sensiblement plus élevé si la sérothérapie ne peut être mise en œuvre. Le manque croissant de sérums antivenimeux en général, de sérums antiscorpioniques en particulier, est un réel problème. Cette situation découle d'un certain nombre de facteurs qui ne peuvent être ici qu'énumérés : prix de revient élevé, en rapport avec des coûts de fabrication qui augmentent régulièrement, liés eux-mêmes à la recherche d'une sécurité maximale, faible pouvoir d'achat de nombreux pays qui en ont le plus besoin, étroitesse du marché, longs délais nécessaires à la mise sur le marché d'un nouveau produit biologique, ont conduit progressivement à une situation de pénurie dommageable.

On peut ajouter que les piqûres touchent avant tout les populations locales, et que les populations allogènes (touristes) se trouvent en pratique à l'abri des piqûres, parce que la plus grande partie de ces populations vit dans des sites qu'un entretien régulier et une surveillance efficace ont quasiment débarrassé de toute faune venimeuse dangereuse. Le développement de populations humaines dans des territoires encore peu peuplés met au jour le danger jusqu'alors inconnu ou sous-estimé de certaines espèces : *Parabuthus granulatus*, en Afrique du sud [32], *Tityus cambridgei* en Guyane [33], *Hottentota* (*Buthotus*) *franzwerneri au Maroc* [29]. Nul doute que la liste d'espèces dangereuses n'est pas close [34].

RÉFÉRENCES

1. Prendini L, Wheeler WC. Scorpion higher phylogeny and classification, taxonomic anarchy and standards for peer review in online publishing. Cladistics 2005 ; 21 : 446-494.
2. Polis GA. The Biology of Scorpions. Stanford: Stanford Univ. Press, 1990, 587 p.
3. Vachon M. Sur l'utilisation de la trichobothriotaxie du bras des pédipalpes des scorpions (Arachnides) dans le classement des genres de la famille des Buthidae Simon. C. R. Acad. Sci 1975 ; 281 : 1597-1599.
4. Goyffon M, Billiald P. Apport de l'étude structurale et immunochimique de l'hémocyanine à la systématique des Buthidés (Scorpiones). Mém Soc entomol Fr 2002 ; 6 : 65-72.
5. Goyffon M. Le rôle de l'homme dans l'expansion territoriale de quelques espèces de scorpions. Bull Soc Zool Fr 1992 ; 117 : 15-19.
6. Bert P. Contribution à l'étude des venins (venins de scorpions). C R Soc Biol 1865 ; 17 : 136-137.
7. Miranda F, Rochat H, Lissitzky S. Sur la neurotoxine du venin des scorpions. I Purification à partir du venin de deux espèces de scorpions. Bull Soc Chim Fr 1960 ; 42 : 379-391.
8. Rochat H, Bernard P, Couraud F. Scorpions toxins: chemistry and mode of action. Cytopharmacol 1979 ; 3 : 325-334.
9. Martin-Eauclaire MF, Legros C, Bougis PE, Rochat H. Toxines des venins de scorpions. In : Bon C (Ed.), Les venins, Paris : Elsevier ; 2000 ; 105-128.
10. Du Plessis LH, Elgar D, Du Plessis JL. Southern African scorpion toxins : an overview. Toxicon 2008 ; 51 : 1-9.
11. Clot-Faybesse O, Guieu R, Rochat H, Devaux C. Toxicity during early development of the mouse nervous system of a scorpion neurotoxin active on sodium channels. Life Sci 2000 ; 66 : 185-192.
12. D'Suze G, Diaz P, Salazar V, Sevcik C, Brazon J. Effect of leukocyte inhibitors benzydamine and cyclophosphamide on lung injury caused by *Tityus discrepans* scorpion venom. Toxicon 2007 ; 50 : 1116-1125.
13. Freire-Maia L, Matos M. Heparin or a PAF antagonist (B 52021) prevents the pulmonary edema induced by *Tityus serrulatus* venom in the rat. Toxicon 1993 ; 31 : 1207-1210.
14. Goyffon M, Billiald P. Envenimations. Le scorpionisme en Afrique. Médecine Tropicale 2007 ; 67 : 439-446.
15. Calderon-Aranda ES, Riviere G, Choumet V, Possani LD, Bon C. Pharmacokinetics of the toxic fraction of *Centruroides limpidus limpidus* venom in experimentally envenomed rabbits and effects of immunotherapy with specific $F(ab')_2$. Toxicon 1999 ; 37 : 771-782.

16. Ismail M, Abd-Elsalam MA. Pharmacokinetics of 125I-labelled IgG, $F(ab')_2$ and Fab fractions of scorpion and snake antivenins: merits and potential for therapeutic use. Toxicon 1998 ; 36 : 1523-1528.
17. Ismail M, Abd-Elsalam MA, Al-Ahaidib MS. *Androctonus crassicauda* (Olivier), a dangerous and unduly neglected scorpion--I. Pharmacological and clinical studies. Toxicon 1994 ; 32 : 1599-1618.
18. Ismail M, Abdullah ME, Morad AM, Ageel AM. Pharmacokinetics of 125I-labelled venom from the scorpion *Androctonus amoreuxi* (Aud. & Sav.) Toxicon 1980 ; 18 : 301-308.
19. Ismail M, Fatani AJ, Dabees TT. Experimental treatment protocols for scorpion envenomation: a review of common therapies and an effect of kallikrein-kinin inhibitors. Toxicon 1992 ; 30 : 1257-1279.
20. Krifi MN, Savin S, Debray M, Bon C, Ayeb ME, Choumet V. Pharmacokinetic studies of scorpion venom before and after antivenom immunotherapy. Toxicon 2005 ; 45 : 187-198.
21. Revelo MP, Bambirra EA, Ferreira AP, Diniz CR, Chavez-Olortegui C. Body distribution of *Tityus serrulatus* scorpion venom in mice and effects of scorpion antivenom. Toxicon 1996 ; 34 : 1119-1125.
22. Santana GC, Freire AC, Ferreira AP, Chaves-Olortegui C, Diniz CR, Freire-Maia L. Pharmacokinetics of *Tityus serrulatus* scorpion venom determined by enzyme-linked immunosorbent assay in the rat. Toxicon 1996 ; 34 : 1063-1066.
23. Krifi MN, Miled K, Abderrazek M, Ayeb ME. Effects of antivenom on *Buthus occitanus tunetanus* (Bot) scorpion venom pharmacokinetics: towards an optimization of antivenom immunotherapy in a rabbit model. Toxicon 2001 ; 39 : 1317-1326.
24. El-Hafny B, Chgoury F, Adil N, Cohen N, Hassar M. Intraspecific variability and pharmacokinetic characteristics of *Androctonus mauretanicus mauretanicus* scorpion venom. Toxicon 2002 ; 40 : 1609-1616.
25. Hammoudi-Triki D, Lefort J, Rougeot C, Robbe-Vincent A, Bon C, Choumet V. Toxicokinetic and toxicodynamic analyses of *Androctonus australis hector* venom in rats : optimization of antivenom therapy. Toxicol Appl Pharmacol 2007 ; 218 : 205-214.
26. Sevcik C, D'suze G, Diaz P *et al*. Modelling *Tityus* scorpion venom and antivenom pharmacokinetics. Evidence of active immunoglobulin G's $F(ab')_2$ extrusion mechanism from blood to tissues. Toxicon 2004 ; 44 : 731-741.
27. Jeddi MH, Hamida CHB, Damak J, Jeddi M, Ayadi N. Piqûre de scorpion chez l'homme en Tunisie: étude épidémiologique : Publ. Fac. Méd. Sfax, 1998.
28. Junqua C, Vachon M. Les arachnides venimeux et leurs venins. État actuel des recherches. Acad. royale Sci. d'Outre-Mer, Bruxelles 1968 ; 17 : 1-136.
29. Toloun O, Slimani T, Boumezzough A. Epidemiological survey of scorpion envenomation in Southwestern Morocco. J Venom Animal Toxins 2001 ; 7 : 199-218.
30. Celis A, Gaxiola-Robles R, Sevilla-Godínez E, Orozco-Valerio MdJ, Armas J. Tendencia de la mortalidad por picaduras de alacrán en México, 1979-2003. Rev. Panam. Salud Publica 2007 ; 21 : 373-380.
31. Chowell G, Hyman JM, Diaz-Duenas P, Hengartner NW. Predicting scorpion sting incidence in an endemic region using climatological variables. Int J Environ Health Res 2005 ; 15 : 425-435.
32. Müller G, Van-Zyl J. Scorpionism in South Africa. *Parabuthus granulatus* identified as the most important venomous species. Toxicon 1999 ; 37 : 313.
33. Hommel D, Hulin H, Lourenço WR. Accident scorpionique létal par *Tityus cambridgei* (Pocock). A propos d'un cas en Guyane française. Conc Méd 2000 ; 122 : 481-484.
34. Chippaux JP, Goyffon M. Epidemiology of scorpionism : a global appraisal. Acta Tropica 2008 ; 107 ; 71-79.

Chapitre 17

LES ENVENIMATIONS SCORPIONIQUES GRAVES

Souheil ELATROUS, Lamia BESBES-OUANES,
Mohamed KEFIH HASSEN, Samia AYED, Fekri ABROUG

1. ÉPIDÉMIOLOGIE - INTRODUCTION

L' envenimation scorpionique (ES) est un accident qui sévit à travers les cinq continents. Sa fréquence et la morbi-mortalité qui lui est rattachée en font un problème de santé publique dans de nombreux pays d'Afrique du nord, en Inde et au Moyen Orient. Toute l'Amérique du sud ainsi que l'Amérique centrale sont également concernées [1,2].

Dans la majorité des cas (95% des cas), la piqûre de scorpion se limite à une simple douleur locale. Certains auteurs parlent dans ce cas de piqûre scorpionique pour l'opposer à la véritable envenimation scorpionique caractérisée par une inter-réaction toxine/hôte résultant en des manifestations systémiques d'envenimement. Cette dernière éventualité, beaucoup plus rare (2 - 5% de l'ensemble des piqûres de scorpion), représente le véritable défi à relever par les cliniciens de première ligne appelés à prendre des décisions cliniques (hospitalisation, transfert en réanimation, voire retour au domicile) pouvant avoir de lourdes conséquences sur le patient et le système de santé.

Les manifestations systémiques d'envenimation peuvent-elles aussi être relativement bénignes ou (dans moins de 2% de l'ensemble des piqûres) engager le pronostic vital à travers la survenue d'une détresse respiratoire ou circulatoire, ou encore neurologique.

L' œdème pulmonaire cardiogénique rend compte de la gravité des envenimations comportant des manifestations systémiques et contribue à près de 25% de la mortalité imputable à l'ES [3,4].

2. SPECTRE CLINIQUE DE L'ENVENIMATION SCORPIONIQUE

Les manifestations cliniques de l'envenimation scorpionique sont variables et polymorphes. Les tableaux cliniques peuvent différer d'une espèce de scorpion à une autre. Pour une espèce donnée, l'intensité est souvent fonction de la quantité de venin injectée et du terrain sous-jacent [5]. Généralement, le tableau clinique se résume à des manifestations loco-régionales (95% des cas). Dans des cas beaucoup plus rares, des manifestations systémiques sont présentes comportant ou non un risque létal par défaillance des grandes fonctions vitales [6-8].

2.1- Formes localisées

Les signes locaux sont d'installation immédiate et résument dans ces formes-là toute la symptomatologie. Les douleurs souvent localisées à l'extrémité distale du membre piqué se déclinent sous forme de sensation de gêne, de fourmillements, de paresthésies ou de brûlure. Elles restent localisées et peuvent s'accompagner d'engourdissement locorégional. L'absence de signes inflammatoires rend difficile la localisation exacte du point de piqûre. Les piqûres de certains Buthidés (comme *Buthus sauloci* d'Iran) peuvent néanmoins s'accompagner d'érythème, œdème ou lymphangite, voire d'une véritable nécrose au point de piqûre [5, 8, 9]. Ces signes locaux peuvent provoquer une agitation ou

une irritabilité qu'il faut savoir distinguer des signes généraux de l'envenimation. Les manifestations localisées s'atténuent au bout d'une à deux heures puis s'estompent dans des délais allant de quelques heures à 24 heures.

2.2- Formes généralisées (réactions systémiques)

2.2.1- Formes généralisées modérées

Aux signes locaux s'associent des signes généraux à type de sueurs, polypnée, hyperthermie modérée, des perturbations de la tension artérielle (élévation transitoire des chiffres tensionnels le plus souvent). En effet, des poussées hypertensives sont observées dans un certain nombre de cas après piqûre de Buthidés. La fréquence de ce symptôme est variable selon les espèces (de 4,3% à 77%). L'ECG est souvent normal à ce stade. Des manifestations digestives à type de nausées et/ou de vomissements, de ballonnement abdominal et d'hémorragie digestive sont possibles. Des diarrhées parfois abondantes sont plus rares. L'envenimation par piqûre de *Tityus sp.* (Buthidé américain) peut exceptionnellement se compliquer d'une pancréatite nécrotico-hémorragique [5, 8, 9].

2.2.2- Formes généralisées graves

Aux signes précédents s'associent d'emblée ou secondairement des troubles respiratoires majeurs, des perturbations cardiovasculaires et une altération de la conscience.

Signes respiratoires.

L'insuffisance respiratoire aiguë fait la gravité du tableau initial. Elle associe polypnée, cyanose, signes de lutte avec tirage, cornage, battement des ailes du nez (chez le nourrisson), mousse aux lèvres, blocage respiratoire, gasp, stridor, wheezing, râles crépitants ou bronchiques. Elle est en rapport avec un œdème aigu du poumon. La radiographie pulmonaire montre alors des signes d'œdème pulmonaire pouvant être discret (surcharge vasculaire) ou massif (opacités alvéolaires), uni- ou bilatéral [8]. Ce dernier complique 32% des envenimations graves [4].

Signes cardiovasculaires.

Après la phase hyperdynamique initiale caractérisée par une augmentation du débit cardiaque et de la tension artérielle (phase qui passe souvent inaperçue car survenant avant la première consultation médicale), s'installe une phase hypokinétique dominée par une hypotension (voire état de choc) et une insuffisance cardiaque [8,10]. Cette dysfonction cardiaque est vraisemblablement secondaire à une décharge importante de catécholamines rapprochant l'envenimation scorpionique grave du cadre nosologique récemment décrit qui est la sidération myocardique consécutive à une émotion aiguë. C'est à ce stade qu'apparaissent des altérations polymorphes non spécifiques de l'ECG, associant des troubles du rythme (tachycardie ou bradycardie sinusale, fibrillation auriculaire ou ventriculaire, tachycardie supra-ventriculaire plus rarement), des anomalies de l'onde P (aspect d'hypertrophie auriculaire, extrasystoles auriculaires), des troubles de la conduction (BAV du premier degré, rythme jonctionnel, alternance électrique, bloc de branche), des troubles de la repolarisation (onde T positive et symétrique, négative, en double bosse et sus ou sous-décalage de ST) et un allongement de l'espace QT [5, 8,11].

Signes neuromusculaires.

Ils sont variés et témoignent d'une certaine gravité. Il s'agit de dystonie, de fasciculations, de crampes musculaires. Les manifestations centrales, rares chez l'homme, sont faites de convulsions généralisées ou localisées, myoclonies, agitation et/ou obnubilation, dysrégulation thermique, coma, priapisme, hypersudation, hypersalivation, et plus rarement de nystagmus, strabisme, mouvements

oculaires erratiques, troubles de la déglutition, fasciculations de la langue, dysarthrie, paralysie de la sphère pharyngée. Certains signes ont été rattachés à une encéphalopathie hypertensive. L'examen pupillaire est variable (myosis, mydriase ou même anisocorie). De véritables accidents vasculaires cérébraux ont été décrits. Leur pathogénie reste indéterminée : perturbation de la coagulation, troubles du rythme et embolie systémique, hypotension, dépression myocardique, état de choc [5, 9, 10, 12, 13].

2.3- Facteurs de gravité et évolution

Les facteurs de gravité de la piqûre chez l'homme sont fonction de l'espèce en cause, de la taille du scorpion (faible risque si inférieur à 3 cm) mais aussi de son âge, de sa nutrition, des conditions climatiques, de la quantité de venin injecté (en pratique toujours ignorée), de sa voie d'introduction (en principe sous-cutanée ou intradermique, une exceptionnelle inoculation intravasculaire étant plus dangereuse). Une inoculation au niveau du tronc, de la tête ou du cou, zones richement vascularisées, est un facteur de gravité de même que l'âge du sujet piqué (hypersensibilité aux extrêmes de la vie), les délais et la qualité de prise en charge (gravité plus significative pour un délai supérieur à 2h30 et une prise en charge sub-optimale).

L'évolution des formes systémiques non graves est généralement favorable, avec disparition de l'obnubilation puis des signes digestifs et respiratoires en quelques jours. Les troubles électrocardiographiques s'amendent en plusieurs jours à plusieurs semaines pour les troubles de la repolarisation. La biologie se normalise en 3 à 4 jours [5, 8].

L'évolution clinique à partir d'une forme à manifestations localisées vers la forme grave à manifestations systémiques est rare. Elle n'est observée que dans 4 à 6% des cas dans notre expérience [14]. Certains signes cliniques en sont annonciateurs et leur présence devrait inciter à une hospitalisation rapide et à une surveillance très étroite. Nous avons développé un score clinique permettant de prédire la nécessité d'hospitalisation avec un bon pouvoir discriminant (aire sous la courbe : 0,85 et une sensibilité à 89,2%). Un score inférieur à 2 a ainsi une bonne valeur prédictive négative (97,2%) [15].

La mortalité globale de l'envenimation scorpionique varie de 0,15% à 7,1% et reste liée aux manifestations cardiovasculaires graves. Selon certains auteurs, elle peut parfois atteindre 25% dans les formes graves. La connaissance de la physiopathologie de ces manifestations graves a grandement amélioré leur pronostic. Dans les cas mortels, le décès survient en règle dans les 24 heures qui suivent la piqûre du fait de complications pulmonaires ou circulatoires. Passé ce délai, l'évolution est souvent favorable [5, 12, 16].

3. PHYSIOPATHOLOGIE D'ENVENIMATION SCORPIONIQUE GRAVE

3.1- Décharge de catécholamines

Les premières études cliniques qui se sont intéressées aux conséquences hémodynamiques de l'envenimation scorpionique sévère ont rapporté une augmentation transitoire de la pression artérielle suivie par un choc cardiogénique [17,18]. Elles ont également rapporté une augmentation des catécholamines dans les urines. Plusieurs études ont par la suite étayé cette théorie catécholaminergique en documentant une élévation massive des taux circulants de catécholamines et en y associant la plupart des perturbations hémodynamiques caractéristiques des formes graves d'envenimation scorpionique.

Nous avons récemment mis au point un modèle expérimental d'envenimation scorpionique grave reproduisant les manifestations cardio-pulmonaires caractéristiques de l'envenimation

grave [19,20]. L'injection IV de la fraction toxique *d'Androctonus australis hector* est suivie dans les premières minutes d'une élévation rapide de la pression artérielle systémique : un doublement de la pression artérielle moyenne est enregistré dès la 5ème minute. La pression systémique tend ensuite à retrouver le niveau de base qui est atteint à la 60ème minute. La tension artérielle continue ensuite à décroître avec installation d'un état de choc à la deuxième heure. Le débit cardiaque lui, chute de façon soutenue tout au long de l'expérimentation [20]. L'augmentation transitoire de la pression artérielle moyenne malgré la baisse du débit cardiaque est liée à une élévation substantielle des résistances vasculaires systémiques qui doublent dès la 5ème minute et restent élevées tout au long de l'expérimentation [20-22]. La Pression Artérielle Pulmonaire d'Occlusion (PAPO) s'élève dès la 5ème minute en rapport avec la dysfonction cardiaque. Cette dysfonction cardiaque est liée à l'élévation de la post charge ventriculaire gauche. Une cardiopathie scorpionique s'installe par la suite.

Ces perturbations hémodynamiques profondes sont liées à une décharge très intense de catécholamines rendant compte de la vasoconstriction intense, de l'élévation de la pression artérielle et de la dysfonction ventriculaire gauche initiale. Ceci a été vérifié sur notre modèle et récemment sur modèle animal mis au point par Zeghal *et coll.* [23] où une élévation substantielle des taux sériques d'adrénaline et de noradrénaline survient rapidement après l'injection d'une dose sublétale du venin de *Buthus occitanus tunetanus*.

Dans notre modèle expérimental, outre l'adrénaline et la noradrénaline il y a sécrétion d'autres peptides vasoconstricteurs comme le neuropeptide Y (NPY) et l'endothéline. Ceux-ci subissent une élévation précoce dès la 5ème minute avec un maximum de sécrétion atteint à la 30ème minute [22]. Parallèlement à l'augmentation des catécholamines, celle du NPY participe à l'élévation des résistances vasculaires systémiques caractéristique de l'envenimation scorpionique. Sur notre modèle, nous avons également pu mettre en évidence une sécrétion de Facteur Atrial Natriurétique (FAN). Cette sécrétion est détectée dès la 5ème minute pour culminer à la 30ème minute et baisser par la suite progressivement pour atteindre des niveaux normaux vers la 180ème minute [22]. Cette évolution est parallèle à celle de la pression artérielle pulmonaire d'occlusion. Comme suggérée par les données physiopathologiques récentes, il y a une bonne corrélation entre l'élévation du FAN secrété et l'élévation de la PAPO témoignant de l'activation de cette sécrétion par le biais d'une distension auriculaire.

Ainsi, la réponse cardiovasculaire de l'organisme à l'envenimation scorpionique se produit en deux phases. La première, vasculaire périphérique, est secondaire à la libération massive des catécholamines et d'autres peptides vasoconstricteurs. La seconde consiste en des modifications structurales, morphologiques et fonctionnelles de la performance du myocarde [24].

En pratique clinique la première phase survient rapidement après l'envenimation. Elle est caractérisée par une élévation transitoire de la pression artérielle systémique. L'hypertension artérielle est observée chez 4 à 77% des patients nécessitant l'hospitalisation [4, 27]. L'hypertension peut coexister dans de rares cas avec un œdème pulmonaire. Très souvent l'ES s'arrête à ce stade et n'évolue pas vers l'insuffisance cardiaque hypokinétique. La seconde phase de l'ES est celle d'une défaillance myocardique (pressions de remplissage du VG élevées et débit cardiaque abaissé) et la pression artérielle longtemps conservée (grâce à l'augmentation des RVS) s'abaisse signant ainsi l'installation de l'état de choc.

3.2- Mécanisme de l'œdème pulmonaire au cours de l'envenimation scorpionique

Pendant très longtemps l'œdème pulmonaire observé dans l'ES a été rattaché à une augmentation de la perméabilité capillaire. Cependant, ces affirmations ne reposaient pas sur des études qui se sont spécifiquement attelées à répondre à ce type de question. Il s'agissait soit d'affirmations de leaders d'opinion soit de conclusions qui allaient au-delà de ce que permettaient les données disponibles.

Plusieurs études ont par la suite documenté la nature hémodynamique de l'œdème pulmonaire de l'envenimation scorpionique. Une étude de notre groupe a été la première à mettre en évidence l'élévation des pressions de remplissage du ventricule gauche au cours de l'envenimation scorpionique sans interférence avec n'importe quelle intervention thérapeutique permettant ainsi de conclure au mécanisme hémodynamique de cet œdème pulmonaire [17]. Cette étude a été confirmée par la suite par au moins deux autres du même groupe, études qui ont évalué spécifiquement la fonction ventriculaire gauche au cours de l'envenimation scorpionique ou qui ont évalué la fonction systolique et diastolique échocardiographique du ventricule gauche (26, 27). Dans ces deux études, une évaluation hémodynamique invasive des pressions de remplissage ventriculaire gauche a conclu à la nature hémodynamique de l'œdème pulmonaire. L'analyse échographique simultanée a mis en évidence une baisse importante de la fraction d'éjection du VG. Ces résultats étaient également confirmés par Karnad et coll qui ont observé une élévation des pressions de remplissage du ventricule gauche chez des patients piqués par le scorpion indien [28].

Trois mécanismes sont évoqués pour expliquer la dysfonction cardiaque. Il s'agit de la myocardite adrénergique [29-31], la myocardite toxinique [32-37] et l'ischémie myocardique [38-41].

3.2.1- Myocardite adrénergique

La décharge massive de catécholamines induite par stimulation des terminaisons nerveuses (ou comme suggéré récemment, provenant directement des cellules chromaffines des surrénales) est prouvée aussi bien par les études expérimentales [20, 23, 29, 32] que par les études cliniques [30,42]. Elle est à l'origine d'une cardiomyopathie scorpionique qui a les mêmes caractéristiques que celle décrite lors des émotions fortes (cardiomyopathie de stress ou cardiomyopathie de Takotsubo): altération profonde et réversible de la fonction systolique du VG, avec libération d'enzymes témoignant d'une lésion myocardique. Cette cardiomyopathie est elle aussi attribuée à une intense décharge de catécholamines.

3.2.2- Myocardite toxinique

Plusieurs études ont montré un effet direct du venin de scorpion sur les membranes des cellules myocardiques: il change leur perméabilité et leurs propriétés électriques ou modifie les flux d'électrolytes [32, 34, 35]. Cette hypothèse de myocardite scorpionique a été appuyée par les études histologiques expérimentales et humaines qui ont observé une atteinte diffuse des myofibrilles avec dégénérescence cellulaire, un oedème interstitiel, une congestion vasculaire et des nécroses focales. Ces lésions ressemblent beaucoup aux lésions myocardiques induites par le plasmocid [32,33]. L'étude échocardiographique de Abroug et coll. [27] appuie cette hypothèse en montrant que lors de l'envenimation scorpionique grave, il y a une altération simultanée et de profondeur équivalente de la performance des ventricules droit et gauche. L'altération biventriculaire trouvée chez les patients étudiés oriente vers une atteinte myocardique diffuse d'origine toxinique.

3.2.3- Ischémie myocardique

Le troisième mécanisme pouvant expliquer le dysfonctionnement cardiaque est la cardiomyopathie ischémique. Cette hypothèse s'appuie sur des études cliniques [46], électrocardiographiques [39] et scintigraphiques [44-48]. Cette hypothèse repose sur la présence de taux élevés d'enzymes cardiaques en l'occurrence la troponine Ic chez les patients piqués par scorpion ayant un œdème pulmonaire [41,49]. Mais comme on l'a vu précédemment, cette hypothèse n'est pas antinomique avec la cardiomyopathie de stress où on peut observer aussi une libération d'enzymes cardiaques.

Meki et col [50] ont observé une augmentation des taux sériques d'interleukine 1β (IL-1), d'interleukine 6 (IL-6), de monoxyde d'azote et d'α1-antitrypsine chez les enfants victimes d'envenimation scorpionique. Ces taux seraient corrélés à la gravité de la symptomatologie. Dans une

étude expérimentale, Matos *et coll* [51] ont noté en plus de la défaillance VG une augmentation de la perméabilité capillaire chez les animaux envenimés par du venin de *Tityus serrulatus*. Le blocage des récepteurs de la tachykinine réduit l'extravasation parenchymateuse pulmonaire et diminue la mortalité.

3.3- Caractéristiques de la cardiopathie de l'envenimation scorpionique

La cardiopathie scorpionique a trois caractéristiques qui en font l'originalité : sévérité, atteinte bi-ventriculaire dans des proportions similaires et réversibilité.

3.3.1- Altération de la contractilité ventriculaire

Nous avons évalué l'amplitude de la dépression de contractilité ventriculaire gauche consécutive à l'envenimation scorpionique à travers une étude échocardiographique qui a inclus 8 patients évalués dans un délai moyen de 9 heures [27]. Cette étude a documenté une altération sévère de la contractilité ventriculaire gauche (fraction de raccourcissement : 12% en moyenne). Chez la plupart de ces patients, le ventricule gauche était sidéré et n'était plus en mesure de pomper un volume d'éjection systolique suffisant.

3.3.2- Atteinte biventriculaire

La deuxième caractéristique de la cardiopathie scorpionique est l'atteinte biventriculaire. Ceci a été confirmé par l'étude de Nouira *et coll*. [26] réalisée chez 9 patients âgés de 22 ans en moyenne. Ces patients ont eu une exploration hémodynamique réalisée par l'intermédiaire d'une sonde de Swan-Ganz munie d'une thermistance à réponse rapide qui a permis le calcul des volumes du ventricule droit ainsi que de sa fraction d'éjection. Cette étude a montré une altération très importante de la fraction d'éjection du ventricule droit, altération en rapport avec une contractilité ventriculaire droite réduite comme en témoigne la faible variation des volumes ventriculaires entre la diastole et la systole. Dans cette étude nous avons pu mettre en évidence une importante récupération de la fraction d'éjection ventriculaire droite au bout de quelques jours de séjour hospitalier. Dans une étude menée par Elatrous *et Coll*. [18] il était également montré que l'altération de contractilité du ventricule droit était réversible sous perfusion de dobutamine à une posologie de $17 \pm 7 \mu g/kg/min$.

3.3.3- Réversibilité des altérations

Ceci nous amène à parler de la 3ème caractéristique de la cardiopathie scorpionique qui est la réversibilité dans des délais relativement courts. Peu d'atteintes cardiaques aussi profondes ont cette faculté de guérison en un temps si court (5 à 7 jours en moyenne dans nos études) avec une réversibilité quasi complète des altérations des fonctions ventriculaires gauche et droite [17, 28]. Ce caractère accroît les similitudes entre la cardiomyopathie scorpionique et la cardiomyopathie de stress ayant comme dénominateur commun, la décharge intense de catécholamines.

4. TRAITEMENT

4.1- Symptomatique

4.1.1- Les antalgiques et antipyrétiques

La douleur est un signe quasi constant dans l'envenimation scorpionique. L'administration d'antalgiques permet de calmer le patient. Le paracétamol trouve toute son indication dans ce contexte. L'hyperthermie est fréquente chez les victimes de piqûre de plusieurs types de scorpion. Les antipyrétiques à base de paracétamol sont les plus recommandés chez les victimes d'envenimation scorpionique [52].

4.1.2- Les antihypertenseurs

L'hypertension artérielle (HTA) consécutive à l'envenimation scorpionique est souvent précoce et sévère. Elle est liée à une décharge de catécholamines à l'origine d'une importante vasoconstriction. Les antihypertenseurs vasodilatateurs périphériques sont les plus utilisés (hydralazine, prazosine). Certains auteurs considèrent même la prazosine comme un antagoniste physiologique du venin de scorpion [53]. La nicardipine, inhibiteur du canal calcique, utilisée dans le traitement de l'accès hypertensif, entraîne une vasodilatation artériolaire et améliore le débit sanguin coronaire.

Les études qui ont contribué à la compréhension des perturbations physiopathologiques de l'envenimation scorpionique et les acquisitions récentes sur l'effet des toxines scorpioniques sur les canaux ioniques sous-tendent la préférence pour les vasodilatateurs dans le traitement de l'hypertension artérielle qui survient au cours de l'envenimation scorpionique. Les études de Sofer *et coll.* [3, 54] ont montré que l'hydralazine, vasodilatateur artériolaire, permettait un contrôle de l'hypertension et des perturbations du système nerveux central (agitation, instabilité) chez les enfants piqués par *Leirus quinquestriatus*. En Inde, Bawaskar *et coll.* [53] ont rapporté un succès notable dans le traitement des manifestations cardiovasculaires de l'envenimation scorpionique en utilisant la prazosine, un α-bloquant doublé d'un effet inhibiteur de la phosphodiestérase. Freire-Maia recommande également ce dernier médicament dans les formes hypertensives d'envenimation scorpionique [55].

La rareté de l'hypertension artérielle sous nos cieux, moins de 5% de l'ensemble des envenimés dans les régions où sévit préférentiellement *Androctonus australis*, fait que les vasodilatateurs proposés ailleurs ne semblent par conséquent pas pouvoir constituer les drogues de choix chez les patients en état de choc. Dans notre contexte, l'HTA est le plus souvent transitoire et cède rapidement la place à l'hypotension et l'état de choc. Nous recommandons le respect d'une HTA notamment lorsqu'elle est transitoire.

4.1.3- Les anticonvulsivants

Le diazépam est préféré comme anti-convulsivant en raison du risque de dépression respiratoire pouvant être induit par les autres produits [56].

4.1.4- Les antiémétisants

Les vomissements sont fréquents dans l'ES avec une incidence qui peut aller jusqu'à 90% pour certaines espèces de scorpion [57]. Malgré cette forte incidence, il n'existe pas d'étude concernant la physiopathologie des vomissements induits par l'envenimation ni d'étude abordant son traitement. La métoclopramide par son action sélective antagoniste des récepteurs D2 dopaminergiques est un anti-émétique important [58]. La chlorpromazine est un antagoniste dopaminergique non sélectif avec une action α-adrénergique et une activité anti cholinergique et anti sérotoninergique. Il est souvent administré chez l'enfant dans un but sédatif et antiémétisant [52, 56].

4.1.5- Intérêt des catécholamines

Dans ce domaine, la littérature médicale concernant le traitement de l'envenimation scorpionique grave se révèle pauvre. Il est paradoxal de noter que la plupart des thérapeutiques symptomatiques préconisées n'a pas d'action sur le système cardiovasculaire qui constitue la principale cause de mortalité dans l'envenimation scorpionique. Les quelques études proposant des médicaments à visée cardiovasculaire se sont focalisées sur les vasodilatateurs pour contrôler l'hypertension artérielle.

Le décryptage récent des conséquences cardio-circulatoires de l'envenimation scorpionique nous a permis une meilleure compréhension de la nature et de la séquence des événements survenant dans ce cadre. Ceci nous amène tout naturellement à proposer des thérapeutiques basées sur une approche physiopathologique qui tient compte des constatations faites lors de ces études.

La dobutamine, catécholamine synthétique, semble à cet égard la plus utile dans l'envenimation scorpionique grave compte tenu des similitudes entre les tableaux hémodynamiques rencontrés

dans ce contexte et celui de l'insuffisance cardiaque congestive. L'activité inotrope de la dobutamine est liée aux effets combinés des activités $\alpha 1$ et $\beta 1$ et l'amélioration de la fonction ventriculaire sous dobutamine passe par une amélioration de la contractilité et par la modification des conditions de charge biventriculaires. Dans une étude récente [18] notre groupe a évalué l'effet de la dobutamine sur les paramètres hémodynamiques chez 19 patients consécutifs (âge moyenne 23 ± 12 ans) sans antécédents cardiaques victimes d'une envenimation scorpionique grave compliquée d'œdème pulmonaire. Parmi eux, 10 avaient un état de choc cardiogénique associé. La dobutamine à une dose moyenne de 17.7 μg $\pm$ 7 /kg/min a été à l'origine d'une augmentation significative de l'index cardiaque. Une modification de la courbe de fonction ventriculaire gauche a été observée sous dobutamine témoignant d'une augmentation de contractilité. La Pression Artérielle Pulmonaire d'Occlusion (PAPO) diminuait également sous dobutamine. Sur le cœur droit, la dobutamine avait un effet similaire en provoquant une augmentation substantielle de la fraction d'éjection du ventricule droit correspondant à une amélioration notable de la contractilité ventriculaire droite.

4.2- Etiologique : l'immunothérapie antiscorpionique

L'immunothérapie est largement discutée dans la littérature entre adeptes acharnés et sceptiques quant à l'efficacité clinique de cette approche [14,59-60]. Sur le plan expérimental il est clairement établi que le sérum développé contre le venin de scorpion sévissant dans diverses contrées à travers le monde a une capacité de neutralisation adéquate *in vitro*. Cependant, des données expérimentales et cliniques de plus en plus concordantes sont venues jeter un doute sur l'efficacité clinique de cette approche et l'indication de l'immunothérapie dans le traitement de l'envenimation scorpionique. Nous citerons en premier l'étude de Tarasiuk et coll. [22] qui, sur un modèle canin d'envenimation, montre que les paramètres classiquement perturbés par l'envenimation scorpionique (débit cardiaque, tension artérielle et PAPO) demeurent non modifiés lorsque le sérum est administré simultanément avec le venin. Cependant, ces mêmes paramètres le sont profondément lorsque l'administration du sérum succède de 20 minutes seulement à celle du venin. Il s'agit là d'un délai très court qu'il est difficile de réaliser dans l'exercice clinique. Les effets de l'envenimation sont présents et même plus importants lorsque l'antivenin est administré 60 minutes après le venin.

Les mêmes constatations ont été faites dans notre laboratoire avec le modèle canin *d'Androctonus australis*. L'administration simultanée du venin et de l'antivenin permet de maintenir le débit cardiaque, la pression artérielle, la PAPO et les résistances vasculaires constants, témoignant de la spécificité adéquate du venin et du caractère adéquat de la dose administrée [20]. Cependant, lorsque le sérum est administré 10 minutes seulement après l'envenimation scorpionique, il n'y a plus d'effet sur ces constantes.

Ces données expérimentales confortent les résultats des études cliniques récentes. Les études contrôlées (contrôle rétrospectif dans l'étude de Sofer *et coll.* [62] et celle de Belghith *et coll.* [63], et contrôle concurrent parallèle dans l'étude de Abroug *et coll.* [14]) ont toutes échoué à mettre en évidence un quelconque bénéfice de l'administration de sérum antiscorpionique. Dans cette dernière étude prospective randomisée et contrôlée, deux groupes de patients ont été inclus (respectivement 422 malades ont reçu l'immunothérapie et 413 patients ont eu un placebo). L'administration du sérum antiscorpionique dans des délais relativement courts, 2 heures en moyenne (moins de 30 minutes dans plus de 70% des cas dans chacun des 2 groupes) n'a pas eu d'effet aussi bien pour prévenir que pour guérir les manifestations de l'ES. En effet, les effets curatifs étaient comparables dans les deux groupes (56 et 60% dans le groupe sérum antiscorpionique et placebo respectivement) et les effets préventifs l'étaient également (92% et 91% dans le groupe sérum antiscorpionique et placebo respectivement) [14].

La première explication à l'inefficacité du sérum antiscorpionique procède de la physiopathologie de l'ES grave : les effets du venin ont lieu à travers la libération d'un certain nombre de

médiateurs sur lesquels le sérum antiscorpionique n'a aucun effet. La deuxième explication tient aux différences pharmacocinétiques majeures entre le venin et les immunoglobulines totales que l'on administre dans le sérum antiscorpionique. Ismail *et coll.* [64] ont comparé les cinétiques respectives du venin de *Leirus quinquestriatus* et la pharmacocinétique des immunoglobulines (totales, fragments Fab'2 et Fab) contenues dans le sérum antiscorpionique dirigé contre le venin de ce scorpion. Cette étude a montré que le venin a une demi-vie de distribution de 32 minutes alors que les immunoglobulines non fractionnées avaient une demi-vie de distribution 10 fois supérieure (313 minutes). Cette étude a également montré que la concentration maximale atteinte au niveau des deux compartiments (superficiel et profond) dans lesquels se distribue le venin, était nettement plus élevée pour le venin que pour n'importe quelle immunoglobuline. Cette concentration maximale était également atteinte par le venin dans des délais substantiellement plus courts que ceux enregistrés pour les immunoglobulines.

Ainsi donc à supposer que le venin soit lui même responsable des conséquences physiopathologiques de l'envenimation, les immunoglobulines le rejoignent dans des délais plus longs et à des concentrations proportionnellement plus faibles.

RÉFÉRENCES

1. Besbes-Ouanes L, Nouira S, Abroug F. Envenimation scorpionique grave. In : Mion G & Goyffon M (Eds), Les envenimations graves, Paris : Arnette ; 2000 ; 139-148.
2. Goyffon M, Vachon M, Broglio N. Epidemiological and clinical characteristics of the scorpion envenomation in Tunisia. Toxicon 1982 ; 20 : 337-344.
3. Sofer S, Gueron M. Respiratory failure in children following envenomation by the scorpion *Leirus quinquestriatus*: hemodynamic and neurological aspects. Toxicon 1988 ; 26 : 931-939.
4. Gueron M, Ilia R, Sofer S. The cardiovascular system after scorpion envenomation. A review. J Toxicol Clin Toxicol 1992 ; 30 : 245-258.
5. Broglio N, Goyffon M. Les accidents d'envenimation scorpionique. Conc Med 1980 ; 38 : 5615-522.
6. De Haro L. Intoxications par les animaux. In : Toxicologie clinique, Paris : Flammarion ; 2000 ; 459-473.
7. De Haro L. Intoxications par les animaux. In : Intoxications aiguës en réanimation, Paris : Arnette ; 1999 ; 581-610.
8. Bouaziz M, Ben Hamida C, Chelly H, Rekik N, Jeddi HM. L'envenimation scorpionique: étude épidémiologique, clinique et éléments de pronostic. In : Envenimations, Paris : Arnette ; 1996 ; 11-35.
9. Gaudreault P. Qu'est-ce qui m'a piqué ? Un scorpion… Bulletin d'Information Toxicologique 2000 ; 2 : 3-4.
10. Elatrous S, Belghith M, Abroug F. Traitement des perturbations cardiocirculatoires de l'envenimation scorpionique. In : Envenimations, Paris : Arnette ; 1996 ; 69-79.
11. Bouaziz M et coll. Electrocardiogramme périphérique après piqûre grave par scorpion. Réanim Urgences 1993 ; 6 : 710.
12. Zeggwagh AA, Kendoussi M, Abuqal R, Kerkeb O. Œdème pulmonaire, accident vasculaire cérébral et scorpionisme. A propos d'un cas. Réan Soins Intens méd urg 1993 ; 9 : 63-64.
13. Fernandez-Bouzas A, Morales-Resendiz ML, Llamas-Ibarra F, Martinez-Lopez M, Ballesteros-Maresma A. Brain infarcts due to scorpion stings in children: MRI. Neuroradiology 2000 ; 42 : 118-120.
14. Abroug F, Elatrous S, Nouira S, Haguiga H, Touzi N, Bouchoucha S. Serotherapy in scorpion envenomation: a randomised controlled trial. Lancet 1999 ; 354 : 906-909.

15. Nouira S, Boukef R, Nciri N, Haguiga H, Elatrous S, Besbes L, Letaief M, Abroug F. A clinical score predicting the need for hospitalization in scorpion envenomation. Am J Emerg Med 2007 ; 25 : 414-419.
16. Boujdaria R et coll. Signes prédictifs des formes graves de l'envenimation scorpionique. Réanim Urgences 1994 ; 6 : 650.
17. Abroug F, Boudjaria R, Belghith M, Nouira S, Bouchoucha S. Cardiac dysfunction and pulmonary following scorpion envenomation. Chest 1991 ; 100 : 1057-1059.
18. Elatrous S, Nouira S, Besbes-Ouanes L, Boussarsar M, Boukef R, Marghli S, Abroug F. Dobutamine in severe scorpion envenomation : effects on standard hemodynamics, right ventricular performance, and tissue oxygenation. Chest 1999 ; 116 : 748-753.
19. Tarasiuk A, Khvatskin S, Sofer S. Effects of antivenom serotherapy on hemodynamic pathophysiology in dogs injected with *Leirus quinquestriatus* scorpion venom. Toxicon 1998 ; 36 : 963-971.
20. Abroug F, Nouira S, Elatrous S, Besbes L, Boukef R, Boussarsar M, Marghli S, Eurin J, Barthelemy C, Elayeb M, Dellagi K, Carayon A. A canine study of immunotherapy in scorpion envenomation. Intensive Care Med 2003 ; 29 : 2266-76.
21. Besbes L, Nouira S, Abroug F. L'envenimation scorpionique : aspects cliniques, physiopathologiques et thérapeutiques. Réanim urgences 2000 ; 9 suppl 2 : 45-50.
22. Nouira S, Elatrous S, Besbes L, Boukef R, Devaux C, Aubrey N, Elayeb M, Abroug F. Neurohormonal activation in severe scorpion envenomation : correlation with hemodynamics and circulating toxin. Toxicol Appl Pharmacol 2005 ; 208 : 111-116.
23. Zeghal K, Sahnoun Z, Guinot M, Richer C, Giudicelli JF. Characterization and mechanisms of the cardiovascular and haemodynamic alterations induced by scorpion venom in rats. Fundam Clin Pharmacol 2000 ; 14 : 351-361.
24. Tarasiuk A, Sofer S, Huberfeld SI, Scharf SM. Hemodynamic effects following injection of venom from the scorpion *Leirus quinquestriatus*. J Crit Care 1994 ; 9 : 134-140.
25. Abroug F, Nouira S, Haguiga H, Elatrous S, Belghith M, Boujdaria R *et al*. High-dose hydrocortisone hemisuccinate in scorpion envenomation. Ann Emerg Med 1997 ; 30 : 23-27.
26. Nouira S, Abroug F, Haguiga H, Jaafoura M, Boujdaria R, Bouchoucha S. Right ventricular dysfunction following severe scorpion envenomation. Chest 1995 ; 108 : 682-687.
27. Abroug F, Ayari M, Nouira S, Gamra H, Boujdaria R, Elatrous S *et al*. Assessment of left ventricular function in severe scorpion envenomation: combined hemodynamic and echo-doppler study. Intensive Care Med 1995 ; 21 : 629-635.
28. Karnad DR. Haemodynamic patterns in patients with scorpion envenomation. Heart 1998 ; 79 : 485-489.
29. Yarom R, Braun K. Cardiovascular effects of scorpion venom, morphological changes in the myocardium. Toxicon 1970 ; 8 : 41-46.
30. Gueron M, Weizmann S. Catecholamine excretion in scorpion sting. Isr J Med Sci 1969 ; 5 : 855-857.
31. Gueron M, Ilia R, Shahak E, Sofer S. Renin and aldosterone levels and hypertension following envenomation in humans by the yellow scorpion *Leirus quinquestriatus*. Toxicon 1992 ; 30 : 765-767.
32. Yarom R, Braun K. Electron microscopic studies of the myocardial changes produced by scorpion venom injections in dogs. Lab Invest 1971; 24 : 21-30.
33. Gueron M, Stan J, Cohen W. Severe myocardial damage and heart failure in severe scorpion sting. Report of five cases. Am J Cardiol 1967 ; 19 : 719-726.
34. Santhanakrishnan BR, Gajalakshmi BS. Pathogenesis of cardiovascular complications in children following scorpion envenoming. Ann Trop Paediatr 1986 ; 6 : 117-121.
35. Wang R, Moreau P, Deschamps A, de Champlain J, Sauvé R, Foucart S *et al*. Cardiovascular effects of *Buthus martensii* (Karsch) scorpion venom. Toxicon 1994 ; 32 : 191-200.

36. Daisley H, Alexander D, Pitt-Miller P. Acute myocarditis following *Tityus trinitatis* envenoming : morphological and pathophysiological characteristics. Toxicon 1999; 37: 159-165.
37. Fayet G, Couraud F, Miranda F, Lissitzky S. Electro-optical system for monitoring activity of heart cells in culture: application to the study of several drugs and scorpion toxins. Eur J Pharmacol 1974 ; 27 : 165-174.
38. Bahloul M, Ben Hamida C, Chtourou K, Ksibi H, Dammak H, Kallel H *et al*. Evidence of myocardial ischaemia in severe scorpion envenomation. Myocardial perfusion scintigraphy study. Intensive Care Med 2004 ; 30 : 461-467.
39. Ismail M, Osman OH, Petkovic D. Electrocardiographic studies with scorpion (*Buthus minax,* L. Koch) venom. Toxicon 1976 ; 14 : 79-83.
40. Silveira NP, Moraes-Santos T, Azevedo AD, Freire-Maia L. Effects of *Tityus serrulatus* scorpion venom and one of its purified toxins (toxin gamma) on the isolated guinea-pig heart. Comp Biochem Physiol C 1991 ; 98 : 329-336.
41. Cupo P, Hering SE. Cardiac troponin I release after severe scorpion envenoming by *Tityus serrulatus*. Toxicon 2002 ; 40 : 823-830.
42. Mazzei de Davila CA, Davila DF, Donis JH, de Bellabarba GA, Villarreal V, Barboza JS. Sympathetic nervous system activation, antivenin administration and cardiovascular manifestations of scorpion envenomation. Toxicon 2002 ; 40 : 1339-1346.
43. Sofer S, Shahak E, Slonim A, Gueron M. Myocardial injury without heart failure following envenomation by the scorpion *Leiurus quinquestriatus* in children. Toxicon 1991 ; 29 : 382-385.
44. Gueron M, Margulis G, Sofer S. Echocardiographic and radionuclide angiographic observations following scorpion envenomation by *Leiurus quinquestriatus*. Toxicon 1990 ; 28 : 1005-1009.
45. Rahav G, Weiss AT. Scorpion sting-induced pulmonary edema. Scintigraphic evidence of cardiac dysfunction. Chest 1990 ; 97 : 1478-1480.
46. Hering SE, Jurca M, Vichi FL, Azevedo-Marques MM, Cupo P. « Reversible cardiomyopathy » in patients with severe scorpion envenoming by *Tityus serrulatus* : evolution of enzymatic, electrocardiographic and echocardiographic alterations. Ann Trop Paediatr 1993 ; 13 : 173-182.
47. Karnad DR. Haemodynamic patterns in patients with scorpion envenomation. Heart 1998 ; 79 : 485-489.
48. Margulis G, Sofer S, Zalstein E, Zucker N, Ilia R, Gueron M. Abnormal coronary perfusion in experimental scorpion envenomation. Toxicon 1994 ; 32 : 1675-1678.
49. Meki AR, Mohamed ZM, Mohey El-deen HM. Significance of assessment of serum cardiac troponin I and interleukin-8 in scorpion envenomed children. Toxicon 2003 ; 41 : 129-137.
50. Meki AR, Mohey El-Dean ZM. Serum interleukin 1β, interleukin 6, nitric oxyde and α1-antitrypsin in scorpion envenomed children. Toxicon 1998 ; 36 : 1851-1859.
51. Matos IM, Souza DG, Seabra DG, Freire-Maia L, Teixeira MM. Effects of tachykinin NK1 or PAF receptor blockage on the lung injury induced by scorpion venom in rats. Eur J Pharmacol 1999 ; 376 : 293-300.
52. Dubin AA, Rambaud-Cousson A, Thalji A, Juabeh II, Abu-Libdeh B. Scorpion sting in children in the Jerusalem area: a review of 54 cases. Ann Trop Paediatr 1991 ; 11 : 217-223.
53. Bawaskar HS, Bawaskar PH. Management of the cardiovascular manifestations of poisoning by the Indian red scorpion (*Mesobuthus tamulus*). Br Heart J 1992 ; 68 : 478-480.
54. Sofer S, Gueron M. Vasodilators and hypertensive encephalopathy following scorpion envenomation in children. Chest 1990 ; 97, 118-120.
55. Freire-Maia L, Campos JA, Amaral CF. Approaches to the treatment of scorpion envenoming. Toxicon 1994 ; 32 : 1009-1014.
56. Ismail M, Abd-Elsalam MA, Al-Ahaidib MS. *Androctonus crassidauda* (Olivier) a dangerous and unduly neglected scorpion. I. Pharmacological and clinical studies. Toxicon 1994 ; 32 : 1599-1618.

57. Karnad DR, Deo AM, Apte N, Lohe AS, Thatte S, Tilve GH. Captopril for correcting diuretic induced hypotension in pulmonary oedema after scorpion sting. BMJ 1989 ; 298 : 1430-1431.
58. Cunha-Melo JR, Almeida AP, Gonzaga HM, Gomez MV, Freire-Maia L. Effect of scorpion toxin on gastric histamine and acetylcholine content in the rat. Braz J Med Biol Res 1987 ; 20 : 393-401.
59. Rezende NA, Amaral CF, Freire-Maia L. Immunotherapy for scorpion envenoming in Brazil. Toxicon 1998 ; 36 : 1507-1513.
60. el-Amin EO, Sultan OM, al-Magamci MS, Elidrissy A. Serotherapy in the management of scorpion sting in children in Saudi Arabia. Ann Trop Paediatr 1994 ; 14 : 21-24.
61. Ismail M. The treatment of the scorpion envenoming syndrome: the Saudi experience with serotherapy. Toxicon 1994 ; 32 : 1019-1026.
62. Sofer S, Shahak E, Gueron M. Scorpion envenomation and antivenom therapy. J Pediatr 1994 ; 124 : 973-978.
63. Belghith M, Boussarsar M, Haguiga H, Besbes L, Elatrous S, Touzi N *et al*. Efficacy of serotherapy in scorpion sting : a matched-pair study. J Toxicol Clin Toxicol 1999 ; 37 : 51-57.
64. Ismail M, Abd-Elsalam MA. Pharmacokinetics of 125I-labelled IgG, $F(ab')_2$ and Fab fractions of scorpion and snake antivenins : merits and potential for therapeutic use. Toxicon 1998 ; 36 : 1523-1528.

Chapitre 18

L'ARANÉISME

Christine ROLLARD, Max GOYFFON et Catherine GUETTE

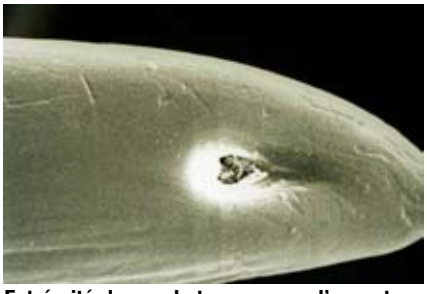
1. INTRODUCTION

Par définition, l'arachnidisme se rapporte à tout accident médical dû à un arachnide, à quelque ordre qu'il appartienne (araignées, scorpions, acariens). Les envenimations dues aux morsures d'araignées sont désignées par le terme d'aranéisme. On y inclut les morsures de mygales (orthognathes) et d'araignées *stricto sensu* (labidognathes). Arthropodes chélicérates, les orthognathes et les labidognathes se différencient par la position des chélicères. Les araignées constituent un ordre de près de 40 000 espèces, toutes venimeuses à l'exception de la petite famille des Uloboridés, répandues sur toute la surface du globe, dans les biotopes les plus divers. Peu d'espèces sont considérées comme dangereuses pour l'homme : ce sont des animaux rarement agressifs et les morsures ne sont que défensives. Dans un bon nombre de cas, elles sont «sèches» (sans inoculation de venin). Cependant, les morsures de quelques espèces, généralement de grande taille, peuvent entraîner exceptionnellement de sérieuses complications médicales. D'autre part, certaines mygales ont le corps revêtu d'un grand nombre de fines soies urticantes qui peuvent être à l'origine d'accidents médicaux sérieux.

2. APPAREIL VENIMEUX ET VENIN

2.1. Appareil venimeux

L'appareil venimeux des araignées est buccal. Il est constitué d'une paire d'appendices particuliers, les chélicères, comportant chacun une pièce basale et un crochet relié à la glande à venin qui peut être considérée comme l'homologue de glandes salivaires modifiées [1]. Les mygales (2 500 espèces) possèdent des chélicères situées dans un plan sagittal, tandis que les chélicères des araignées «vraies» se situent dans un plan frontal. La glande à venin, paire et symétrique, entourée d'une couche musculaire striée, est incluse dans l'article basal chez les orthognathes, elle déborde dans le céphalothorax ou est en position céphalothoracique chez les labidognathes. L'envenimation est la conséquence d'une morsure : les crochets venimeux sont munis d'un orifice subterminal par où le venin est évacué et inoculé.



Extrémité de crochet avec pore d'ouverture liée à la glande à venin. © MEB d'Alain Canard.

2.2. Venins

Les venins sont neurotoxiques ou nécrosants. Leur composition est très variable selon l'espèce et reste encore assez mal connue dans l'ensemble : une centaine de venins a fait l'objet à l'heure ac-

tuelle d'études systématisées. Le progrès des connaissances fait apparaître que les venins d'araignées ont une base commune, mais que parfois ils possèdent un composant spécifique qui les rend dangereux seulement pour un petit nombre d'espèces sensibles, pour un nombre réduit de vertébrés ou même pour l'homme en particulier (*Atrax* sp.). Les études de protéomique couplées à la spectrométrie de masse [2] révèlent la diversité et la richesse en composants des venins qui contiennent [3] :

• des molécules de masse molaire inférieure à 1000, notamment des amines biogènes, des polyamines simples et complexes encore appelées acylpolyamines ou arylpolyamines, molécules originales qui bloquent les récepteurs post-synaptiques au glutamate des jonctions neuro-musculaires chez les insectes, entraînant une paralysie flasque temporaire, mais sans effet notable chez les vertébrés,

• des peptides de masse molaire comprise entre 1000 et 10 000, neurotoxines et myotoxines protéiques, de structure variable dont les effets s'exercent le plus souvent sur les canaux ioniques membranaires sodiques, calciques, potassiques,

• des protéines de masse molaire supérieure à 10 000, le plus souvent des enzymes d'activité également variée où dominent les protéases, dont certaines sont responsables de l'activité nécrosante du venin. Comme chez les serpents, ces venins oraux participent à la fois à l'immobilisation et à la digestion des proies. Cependant, certains venins (*Latrodectus* sp.) contiennent aussi des neurotoxines de masse molaire élevée.

Une étude de l'un de nous (C.G.) par spectrométrie de masse sur des coupes de tissus congelés de glandes à venins de la mygale *Lasiodora parahybana* a montré que les toxines ne sont pas mélangées d'une manière uniforme au sein de la glande à venin, mais qu'il existe une compartimentation des ces toxines [2]. En effet, la nature des toxines présentes dans la partie de la glande proche des crochets venimeux est différente de celle qui se trouve dans la partie le plus éloignée. Ainsi, tout comme il a été démontré que les araignées sont capables d'adapter la quantité de venin à injecter à une proie pour la paralyser, puis la tuer [4], il est vraisemblable que les araignées injectent tout d'abord à leur proie des toxines capables de les paralyser puis dans un deuxième temps des toxines capables de les tuer.

3. LES ENVENIMATIONS

Il est habituel de distinguer un aranéisme neurotoxique et un aranéisme nécrosant. Quelques espèces seulement sont réellement dangereuses pour l'homme : deux genres de mygales australiennes de la famille des Hexathelidae (*Atrax*, genre monospécifique, et *Hadronyche*), les latrodectes (genre *Latrodectus*, famille des Theridiidae) ou veuves noires et apparentées (veuves brunes), à venin neurotoxiques, les loxoscèles (genre *Loxosceles*, famille des Sicariidae), à venin nécrosant. Dans des cas très rares, ces araignées peuvent être responsables de décès chez l'homme. Il convient de garder présent à l'esprit que tout venin d'araignée participant en fait à la digestion ou tout au moins à une pré-digestion de la proie capturée, est susceptible d'avoir une activité nécrosante, y compris les venins considérés comme neurotoxiques.

Latrodectus tredecimguttatus. Photo d'Alain Canard.

Outre l'aranéisme venimeux, il existe un «aranéisme traumatique» consécutif à la pénétration cutanée ou muqueuse des soies urticantes qui revêtent l'abdomen d'un certain nombre de mygales sud-américaines.

3.1. Aranéisme neurotoxique

3.1.1. Les mygales du genre Atrax

Peu de mygales semblent dangereuses pour l'homme. Les plus redoutables semblent bien être les espèces australiennes des genres *Atrax* et *Hadronyche*, tout spécialement *A. robustus*. Cette espèce, la seule du genre *Atrax*, possède une aire de distribution limitée au sud-est de l'Australie, où elle est endémique dans un secteur couvert par un rayon de 200 km autour de la ville de Sydney. On peut encore signaler *H. formidabilis* et *H. versutus*, plus largement distribuées sur le continent australien. Ces mygales sont singulières à bien des égards. C'est le mâle qui est le plus dangereux, bien qu'il soit comme souvent chez les araignées plus petit que la femelle. D'autre part, l'homme apparaît, avec quelques primates, comme le mammifère de loin le plus sensible aux effets du venin, de sorte que le manque de sensibilité des mammifères courants de laboratoire au venin d'*Atrax* sp. a rendu difficile toute expérimentation animale cherchant à en éclairer le mode d'action. D'une façon plus générale, on observe souvent, chez les araignées, une sensibilité particulière de certaines espèces à un composant particulier de leurs venins, en sorte que l'extrapolation des résultats de l'expérimentation animale à l'homme peut être délicate [5].

Physiopathologie de l'envenimation.

Les mygales des genres *Atrax* (3-4 cm de corps) et *Hadronyche* (3-4 cm de corps) sont de grande taille, de coloration noire ou sombre. Vivant habituellement dans des terriers (*Atrax : funnel web spider*) ou dans des creux d'arbre *(Hadronyche : tree dwelling spider)*, elles s'adaptent aisément aux milieux péri-urbains, et parfois même urbains, pourvus de jardins et de parcs. Les morsures humaines surviennent à la belle saison, lorsque les mâles sortent à la recherche d'une partenaire. Très réactifs, ils mordent au moindre contact. Les accidents se produisent volontiers lorsque les mygales entrent dans les habitations, après un orage ou une pluie, et se réfugient dans les endroits obscurs (penderies), la morsure survenant lorsque le contact se produit involontairement au moment de prendre ou d'enfiler un vêtement [6].

La toxine active d'*A. robustus* ou robustoxine (ou delta-atracotoxine-Ar1) est bien connue [7]. Elle ne se trouve que dans le venin du mâle. Il s'agit d'une petite protéine d'une quarantaine d'amino-acides à quatre ponts disulfure, de structure dite à «nœud cystéine» qui se retrouve dans d'autres neurotoxines de venins d'araignée [8]. Elle agit sur les canaux sodiques des cellules excitables à la manière des alpha-toxines potentiel-dépendantes des venins de scorpion, en inhibant la fermeture du canal sodium [9]. La stimulation neuronale ainsi créée entraîne une libération des neuromédiateurs et une symptomatologie voisine de celle de l'envenimation scorpionique. D'autres toxines de structure et d'effets comparables (versutoxine) ont été identifiées chez les espèces voisines, mais elles paraissent un peu moins actives chez l'homme.

Aspects cliniques.

La morsure d'*Atrax* sp. est toujours très douloureuse, pendant plusieurs heures. On note localement une réaction érythémateuse, parfois une pilo-érection et fréquemment des fasciculations musculaires. Les signes généraux apparaissent rapidement : hypersalivation, sueurs profuses, coliques, nausées, vomissements, dyspnée due à un encombrement bronchique (effets cholinergiques du venin) voire un œdème pulmonaire, extension des fasciculations musculaires. On n'observe ni troubles de la coagulation ni dysfonctionnement rénal, sauf dans le cadre d'éventuelles complications, au décours d'un collapsus cardio-vasculaire par exemple. L'évolution est imprévisible. Habituellement, le patient guérit sans séquelles, dans un délai qui peut aller de deux jours à deux semaines. Exceptionnellement, le décès survient dans un tableau de défaillance cardio-pulmonaire brutale. En cinquante ans, une quinzaine de décès imputables avec certitude à *Atrax robustus* a été enregistrée en Australie, sans qu'on puisse dégager de facteurs de gravité liés à l'âge, à la précocité et l'intensité des premiers signes généraux, à la durée des désordres viscéraux.

Traitement

Le traitement des morsures d'*A. robustus* repose essentiellement sur la sérothérapie antivenimeuse. Depuis sa mise en œuvre en 1981, aucun décès n'a plus été noté. Le sérum antivenimeux préparé chez le lapin se présente sous forme d'ampoules dosées à 100 mg d'IgG spécifiques [6]. Deux à quatre ampoules sont administrées au malade, à renouveler si l'amélioration de l'état du malade ne se dessine pas. Le patient peut ainsi recevoir jusqu'à quinze ampoules et plus en vingt-quatre heures. Ce sérum est bien toléré. Il est étroitement spécifique. Les morsures des autres espèces seront traitées de façon symptomatique : corticoïdes, atropine, ventilation assistée et oxygénothérapie, remplissage vasculaire et catécholamines en cas de défaillance cardio-circulatoire.

3.1.2. Les veuves noires

Aspects taxonomiques et épidémiologiques.

Les veuves noires (1 à 1,5 cm de corps) comptent diverses espèces réparties dans toutes les régions chaudes du globe, y compris le bassin méditerranéen. *Latrodectus mactans* du continent américain est entièrement noir. Les autres espèces, autrefois sous-espèces, comportent des taches rouges abdominales en nombre, forme et disposition variées selon les espèces. *Latrodectus tredecimguttatus* (malmignatte) du bassin méditerranéen est ponctué théoriquement de treize petites taches rouges. *Latrodectus hasselti* (red back spider, Inde, Australie) possède une seule tache rouge abdominale. *Latrodectus menavodi*, de Madagascar, a l'extrémité abdominale rouge. Il s'agit d'araignées de petite taille, dépourvues d'agressivité, tissant une toile irrégulière, et qui vivent dans les buissons, les jardins, les territoires broussailleux. *L. mactans* pénètre plus volontiers dans les habitations que les autres latrodectes. D'autres espèces de latrodectes au corps brunâtre (veuves brunes) ont un venin également dangereux : *L. geometricus*, tout aussi répandu que les veuves noires et *L. variolus* sont les principales veuves brunes qui ont été mises en cause dans des observations de latrodectisme grave [10].

Iatrodectus menavodi.

Seules les femelles sont dangereuses, le mâle étant beaucoup plus petit. Les morsures font suite à un contact involontaire avec l'animal, souvent capturé involontairement ou même écrasé à l'occasion de travaux de jardinage, de ramassage de fruits ou de fleurs : les morsures siègent donc le plus souvent au niveau des extrémités des membres supérieurs, et les populations rurales sont affectées en priorité. En zone méditerranéenne, où sévit *L. tredecimguttatus*, on a signalé des proliférations cycliques de veuves noires survenant tous les dix ans environ, alternant avec des années intermédiaires où leurs populations sont très faibles. Elles vivent régulièrement en Corse où elles occasionnent de temps en temps des accidents. Elles ont été signalées en Provence. Au total, les morsures de veuves noires en France continentale restent exceptionnelles [11].

Physiopathologie de l'envenimation.

Les venins de latrodectes contiennent une α-latrotoxine à action spécifique chez les mammifères. C'est une protéine monocaténaire de grande taille (masse molaire Mr = 130 000), dépourvue de copule glucidique, comptant diverses isoformes, qui se fixe sur deux types de récepteurs neuronaux récemment identifiés : la neurexine, d'une part, localisée exclusivement au niveau neuronal présynaptique, à laquelle se fixe l'α-latrotoxine de façon dépendante du calcium extra-cellulaire, et d'autre part la latrophiline, ubiquiste, à laquelle l'α-latrotoxine se fixe de façon indépendante du cal-

cium. Après fixation à son récepteur, l' α-latrotoxine s'insère dans la membrane plasmique et forme des canaux cationiques non sélectifs qui permettent une entrée de calcium intra-cellulaire, suivie de la fusion des vésicules synaptiques et de la libération de neuromédiateurs. La forme active de l'α-latrotoxine est un tétramère[12, 13]. Expérimentalement, l'effet le plus visible de l'α-latrotoxine est l'apparition rapide d'une paralysie spastique [14]. La restauration anatomique est assez rapide, la restauration fonctionnelle est plus lente, et la haute affinité de la toxine pour ses récepteurs en prolonge les effets.

Aspects cliniques et thérapeutiques.

La morsure des latrodectes est initialement peu douloureuse, du moins avec les latrodectes européens. Au bout d'une vingtaine de minutes, des douleurs sourdes apparaissent localement, puis s'étendent régionalement, par vagues qui gagnent petit à petit tout le corps. Les douleurs s'accompagnent de contractures musculaires qui peuvent égarer le diagnostic et faire conclure à une appendicite ou à un infarctus du myocarde en fonction de la localisation dominante des douleurs et des contractures. Mais les troubles digestifs sont mineurs (nausées), la pression artérielle est élevée, et les examens paracliniques infirment ces diagnostics. Puis apparaissent des éruptions cutanées de tout type, un fébricule, parfois des troubles de l'accommodation, un amaigrissement important et rapide, et de temps à autre une petite zone de nécrose locale. Les troubles psychiques ne sont pas rares, le plus souvent mineurs (anxiété, angoisse), mais parfois plus accentués, marqués dans certains cas par des épisodes de confusion mentale. La guérison est la règle, avec un amendement progressif des signes cliniques en une semaine environ, laissant une asthénie et une psychasthénie résiduelles qui peuvent durer deux ou trois mois. Les décès sont tout à fait rares et paraissent dus à une défaillance cardio-circulatoire. De façon exceptionnelle, des complications infectieuses ou même thrombotiques peuvent grever le pronostic [10]. En France, aucun décès par morsure de latrodecte n'a été historiquement enregistré.

Le traitement repose sur une sérothérapie, efficace, mais actuellement théorique faute de fabricant, l'administration de calcium par voie intra-veineuse (10 ml de gluconate de calcium, renouvelable au bout de 12 heures) et de myorelaxants (dantrium, 200mg par jour pendant deux ou trois jours), et parfois une antibiothérapie à large spectre en cas de nécrose cutanée. La phase de convalescence et de récupération physique peut s'étaler sur plusieurs semaines.

3.1.3. Autres aranéismes neurotoxiques

En dehors de l'atraxisme et du latrodectisme, les aranéismes neurotoxiques invalidants sont peu fréquents et sensiblement moins graves. On peut citer les Ctènes (*Phoneutria nigriventer*), araignées de grande taille (3 - 4 cm de corps) aux glandes à venin volumineuses de l'Amérique du sud. La disposition anatomique de leurs chélicères ne leur permet pas d'injecter aisément de grandes quantités de venin. Les neurotoxines de ce venin sont imparfaitement connues. Elles semblent agir à la manière de la robustoxine, par action sur les canaux sodiques des cellules excitables. La morsure est particulièrement douloureuse et la symptomatologie est proche de celle qui est engendrée par les venins d'*Atrax* sp., mais aucun cas certain de décès n'a été enregistré. Le traitement de l'envenimation est symptomatique.

3.2. Aranéisme nécrosant

3.2.1. Les loxoscèles

Physiopathologie.

Les loxoscèles sont de petites araignées discrètes, d'apparence inoffensive, se réfugiant dans des endroits calmes, à l'obscurité, qui se rencontrent tant dans les habitations qu'au-dehors, dans les jardins ou les terrains broussailleux. Le genre *Loxosceles*, cosmopolite, comprend plusieurs dizaines

d'espèces potentiellement nuisibles ou dangereuses pour l'homme, mais jusqu'à présent le risque médical paraît lié à une dizaine de ces espèces et à quelques zones géographiques parfois peu étendues [15]. Le pouvoir nécrosant du venin est dû à la présence d'une sphingomyélinase, présente sous quatre isoformes, dont les effets sont variables d'une espèce à l'autre, maintenant considérée comme une phospholipase D [16]. Dans un certain nombre de cas, sur le continent américain uniquement, des complications viscérales majeures (hémolyse, ictère) surviennent de façon imprévisible, faisant toute la gravité du loxoscélisme et dont sont responsables trois espèces : *L. reclusa* (brown recluse spider) du continent nord-américain, *L. laeta* (violine spider) et *L. gaucho*, du continent sud-américain.

Les mécanismes physiopathologiques de l'envenimation sont imparfaitement compris. Le venin semble agir comme un déclencheur de la nécrose, en provoquant une vive réaction inflammatoire locale avec afflux de leucocytes et libération de cytokines [17]. Des expérimentations animales ont montré l'inefficacité du sérum antivenimeux sur une nécrose constituée ou en voie de constitution, comme si la lésion nécrotique, une fois amorcée, évoluait pour son propre compte, un peu à la manière d'une brûlure, indépendamment de l'agent causal. Les causes de l'apparition de complications viscérales restent inconnues.

Aspects cliniques et thérapeutiques.

Les morsures de loxoscèles, peu douloureuses, sont suivies d'une réaction inflammatoire locale oedémateuse, parfois accompagnée de fièvre, qui peut évoluer de façon aléatoire vers une nécrose de dimension variable, le plus souvent limitée, qui demandera de toute façon plusieurs semaines avant de guérir. Cette nécrose est particulièrement étendue lorsque les espèces en cause sont *L. reclusa*, de l'Amérique du Nord, et *L. laeta,* d'Amérique du sud. D'autres espèces de loxoscèles à venin nécrosant ont été signalées en Afrique du sud et au Proche-Orient [6]. Quelle que soit l'étendue de la nécrose (au maximum, une paume de main), elle ne met pas en jeu le pronostic vital. Il existe en France et dans les pays du bassin méditerranéen l'espèce cosmopolite *L. rufescens* : alors que cette espèce est tenue sur le continent américain comme responsable de nécroses cutanées, aucune observation de ce type n'a été signalée dans les pays de l'ouest méditerranéen.

La gravité des morsures de loxoscèles tient en réalité à la survenue possible de complications viscérales majeures, décrites sur le continent américain seulement et se traduisant par un ictère hémolytique aigu hautement fébrile avec défaillance rénale entraînant un décès dans 5 à10 % des cas [17, 18]. Ces complications imprévisibles sont indépendantes de l'importance de la réaction inflammatoire et de la nécrose cutanée et peuvent s'observer à tout âge.

Quel que soit le syndrome, le traitement est purement symptomatique. Dans l'ensemble, le traitement est décevant et se résume souvent à éviter les surinfections par des soins locaux et éventuellement une antibiothérapie en attendant la cicatrisation, lente. Le sérum antivenimeux, qui n'est pratiquement plus fabriqué, est d'une efficacité limitée par voie générale, et pratiquement inefficace sur les lésions locales. Dans le cas de nécroses relativement étendues, le recours au chirurgien est nécessaire pour une plastie cutanée. Il faut savoir attendre la stabilisation de la nécrose sous peine de voir le greffon cutané se nécroser à son tour. La prévention du tétanos ne devra pas être oubliée.

3.2.2. Autres espèces à venin nécrosant

Une espèce a été mise en cause dans un aranéisme nécrosant attribué aux loxoscèles. *Tegenaria agrestis* est un Agélénidé cosmopolite eurasien qui a colonisé l'Amérique du nord à l'époque historique. En Europe, et en France en particulier, aucun accident nécrotique dû à cette espèce n'a été décrit. Aux Etats-Unis, elle a été mise en cause [19, 20] pour des nécroses cutanées injustement considérées comme un loxoscélisme dû à *L. reclusa*. Toutefois, la responsabilité de *T. agrestis* a été contestée [21].

4. ARANÉISME TRAUMATIQUE

Les mygales sud-américaines possèdent de très nombreuses soies urticantes sessiles, munies de barbules de différentes formes qui se détachent aisément du corps et que l'animal peut détacher lui-même en se frottant le dos avec ses pattes. Ces soies peuvent alors provoquer des irritations cutanées ou respiratoires bénignes. Elles peuvent surtout être à l'origine de kératites sérieuses et invalidantes, demandant plusieurs semaines pour une guérison complète, la ou les soies, très fines, cassantes, étant difficiles à extraire. Les animaux de collections exposent aussi à ce risque. Aussi est-il préférable de porter des lunettes pour toute manipulation de ces mygales et de bien se nettoyer les mains ensuite, même lorsque des gants de protection ont été utilisés. Principaux genres en cause : *Avicularia, Grammostola, Theraphosa, Trechona*.

5. AUTRES ARAIGNÉES D'INTÉRÊT MÉDICAL

Les araignées européennes ne sont pas réellement dangereuses, mais certaines espèces peuvent être à l'origine de morsures conduisant à une consultation médicale. D'autre part, les éleveurs amateurs d'araignées peuvent détenir des espèces exotiques parfois responsables d'accidents, le plus souvent bénins.

5.1. Mygales

En dehors des mygales australiennes du genre *Atrax*, on a récemment signalé comme potentiellement dangereuses les mygales asiatiques du genre *Pœcilotheria* dont le venin apparaît puissamment neurotoxique (et qui sont volontiers prisées des éleveurs amateurs).

5.2. Aranéomorphes

Les morsures de quelques espèces d'araignées européennes peuvent provoquer une réaction locale inflammatoire ne demandant qu'un traitement local symptomatique. Il s'agit d'espèces de taille relativement grande. On peut citer :

* les chiracanthes, cosmopolites, (famille des Clubionidae), en particulier *Cheiracanthium punctorium*, installant leurs retraites de soie sur les efflorescences de plantes sauvages ou au sommet des graminées. Elles seraient en Europe les araignées dont les morsures mènent le plus fréquemment à une consultation médicale, après les latrodectes [15]. Certaines morsures de chiracanthes peuvent conduire à des réactions locales et générales sévères [22] [23].

* les argiopes (famille des Araneidæ) des terrains incultes, très rarement,

* les Amaurobius (famille des Dictynidæ), des rebords de fossés, des caves, des jardins,

* la ségestrie florentine surtout (famille des Segestriidæ), qui s'installe dans les murs fissurés des maisons rurales ou sous les écorces d'arbres. Cette dernière espèce, qui paraît être en France le plus fréquemment en cause toutes espèces d'araignées confondues, est assez agressive et peut mordre une personne (et même à plusieurs reprises) pendant son sommeil. Le patient constate alors à son réveil une série de morsures suivant le trajet parcouru par l'animal, donnant par exemple une réaction inflammatoire en baudrier sur le thorax. Ces morsures, qui peuvent s'accompagner d'un bref mouvement fébrile et d'une fatigabilité durant deux ou trois jours, surviennent l'été, lorsque les victimes dorment peu vêtues et sans draps ni couvertures. L'évolution est bénigne et le traitement est symptomatique.

CONCLUSION

Les araignées possèdent des venins très actifs contenant des toxines et des enzymes d'une grande diversité, qui restent à l'heure actuelle largement inconnus puisqu'un petit nombre de venins seulement a été étudié. L'étude de ces venins a montré leur grand intérêt pharmacologique, en raison de la présence de molécules originales, neurotoxiques curarisants de structure simple, ou spécifiques de canaux sensitifs, et pouvant alors servir de modèle pour la synthèse de médicaments eux-mêmes originaux. Les envenimations humaines sont rarement graves et dues à un très petit nombre d'espèces qui ne sont pas encore toutes répertoriées. Cependant, le diagnostic étiologique est fréquemment délicat. Il reste difficile d'identifier l'espèce en cause, qui passe très souvent inaperçue, ou qui n'a été vue que rapidement et n'a pas été ou n'a pu être recueillie. D'autre part, bien des réactions inflammatoires locales sont attribuées a priori à une morsure d'araignée sans argument véritable.

La sévérité de l'évolution tient parfois à des facteurs qui ne dépendent pas directement de la toxicité du venin (surinfection). La sérothérapie a prouvé son efficacité, mais n'est à l'heure actuelle véritablement disponible que pour le traitement des envenimations par les mygales australiennes du genre *Atrax*.

RÉFÉRENCES

1. Ledoux JC, Canard A. Initiation à l'étude systématique des araignées: Domazan : Ledoux, 1981.
2. Guette C, Legros C, Tournois G, *et al*. Peptide profiling by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry of the *Lasiodora parahybana* tarantula venom gland. Toxicon 2006 ; 47 : 640-649.
3. Escoubas P, Diochot S. Venins d'araignées et toxines peptidiques. In : Bon C (Ed.), Les venins, Paris : Elsevier ; 2000 ; 149-173.
4. Kuhn-Nentwig L, Schaller J, Nentwig W. Biochemistry, toxicology and ecology of the venom of the spider *Cupiennius salei* (Ctenidae). Toxicon 2004 ; 43 : 543-553.
5. Goyffon M, Heurtault J. La fonction venimeuse. Paris: Masson, 1995.
6. Meier J, White J. Clinical toxicology of animal venoms and poisons. Boca Raton: CRC Press, 1995.
7. Sheumack DD, Claassens R, Whitely NM, Howden MEH. Complete amino acid sequence of a new type of lethal neurotoxin from the venom of the funnel-web spider *Atrax robustus*. FEBS Lett 1985 ; 181 : 154-156.
8. Craik DJ, Daly NL, Waine C. The cystine knot motif in toxins and implications for drug design. Toxicon 2001 ; 39 : 43-60.
9. Little MJ, Zappia C, Gilles N, *et al*. Alpha-Atracotoxins from Australian funnel-web spiders compete with scorpion alpha-toxin binding but differentially modulate alkaloid toxin activation of voltage-gated sodium channels. J Biol Chem 1998 ; 273 : 27076-27083.
10. Ramialiharisoa A, de Haro L, Jouglard J, Goyffon M. Le latrodectisme à Madagascar. Méd Trop 1994 ; 54 : 127-130.
11. de Haro L, David JM, Jouglard J. Le latrodectisme dans le sud de la France. Une série d'observations du Centre anti-poisons de Marseille. Presse méd 1994 ; 23 : 1121-1123.
12. Diochot S. Toxines de venins d'araignées actives sur les canaux ioniques. Cours «Animaux venimeux et vénéneux», Muséum national d'Histoire naturelle, Paris 2006.

13. Orlova EV, Rahman MA, Gowen B, *et al*. Structure of alpha-latrotoxine oligomers reveals that divalent cation dependent tetramers form membrane pores. Nature Struct Biol 2000 ; 7 : 48-53.
14. Escoubas P, Diochot S, Corzo G. Structure and pharmacology of spider venom neurotoxins. Biochimie 2000 ; 82 : 893-907.
15. Mebs D. Animaux venimeux et vénéneux. Cachan: Lavoisier TEC & DOC, 2006.
16. Ribeiro ROS, Chaim OM, Bertoni da Silveira R, *et al*. Biological and structural comparison of recombinant phospholipase D toxins from *Loxosceles intermedia* (brown spider) venom. Toxicon 2007; 50 : 1162-1174.
17. Tambourgi DV, Petricevich VL, Magnoli FC, *et al*. Endotoxemic-like shock induced by *Loxosceles* spider venoms : pathological changes and putative cytokine mediators. Toxicon 1998 ; 36 : 391-403.
18. Da Silva PH, Da Silveira RB, Appel MH, *et al*. Brown spider and loxoscelism. Toxicon 2004 ; 44 : 693-709.
19. Vest DK. Necrotic arachnidism in Northwest United States and its probable relationship to *Tegenaria agrestis* (Walckenaer) spiders. Toxicon 1987 ; 25: 175-184.
20. Vest DK. Envenomation by *Tegenaria agrestis* (Walckenaer) spiders. Toxicon 1987 ; 25 : 221-224.
21. Binford GJ. An analysis of geographic and intersexual chemical variation in venoms of the spider *Tegenaria agrestis* (Agelenidæ). Toxicon 2001; 39 : 955-968.
22. de Haro L, David JM, Arditti J, Jouglard J. Trois observations originales d'aranéisme dans le sud de la France. Réan Soins intens Méd Urg 1997; 13 : 190-192.
23. Pommier P, Rollard C, de Haro L. Morsures d'araignées les aranéismes d'importance médicale. Presse médicale 2005 ; 34 : 49-56.

Chapitre 19

ACCIDENTS GRAVES SECONDAIRES AUX PIQÛRES D'HYMÉNOPTÈRES

Sébastien LARRÉCHÉ, Georges MION, Max GOYFFON

Le premier décès rapporté à une piqûre d'hyménoptère est celui du Pharaon Ménès (2641 av. JC), mort probablement d'un choc anaphylactique causé par une guêpe ou un frelon [1].

Les contacts avec les abeilles et les guêpes sont fréquents pendant la saison chaude. Plus de 50% des adultes de plus de 20 ans ont été piqués une fois au moins. Les professions les plus exposées sont les apiculteurs et leurs familles, les personnes exerçant leur activité en plein air et les sapeurs pompiers auxquels on peut demander de détruire ou de déplacer un essaim d'abeilles proche d'une habitation [2].

Une piqûre d'hyménoptère est généralement suivie d'une réaction locale sans gravité, qui ne nécessite pas de prise en charge médicale. Exceptionnellement, en cas d'ingestion par inadvertance de l'hyménoptère, la réaction locale peut provoquer un œdème obstructif des voies aériennes supérieures.

Le venin peut toutefois être à l'origine de tableaux graves, choc anaphylactique ou œdème de Quincke laryngé. Les cas d'envenimation véritable par piqûres multiples, en particulier par les abeilles africanisées dites « tueuses » [3], sont médiatisés mais très rares.

1. LES HYMÉNOPTÈRES

Parmi les insectes, les hyménoptères forment l'un des ordres les plus diversifiés et les plus importants. Ils comprennent deux sous-ordres, les symphytes et les apocrites, parmi lesquels sont classés les hyménoptères aculéates caractérisés par un appareil venimeux dérivé du tractus génital femelle, l'ovipositeur : seules les femelles peuvent piquer [3]. Les aculéates regroupent une quarantaine de familles, dont trois présentent un danger potentiel pour l'homme : les apidés, les vespidés et les formicidés.

1.1. Apidés

Abeilles et bourdons sont des insectes velus, sociaux, organisés en castes. Dans une colonie, seule la reine pond les œufs. Les autres femelles, ouvrières, assurent l'entretien de la colonie, collectent la nourriture et prennent soin du couvain. Les mâles (faux-bourdons) qui n'ont de rôle que reproductif, n'apparaissent qu'à certaines périodes de l'année [4]. Les apidés, phytophages, recueillent le pollen et le nectar des fleurs. L' abeille domestique, *Apis mellifera* (ou *A. mellifica)*, est cosmopolite. Domestiquée depuis des siècles dans des ruches artificielles abritant de 30 000 à 50 000 ouvrières, elle compte de nombreuses sous-espèces.

Apis mellifera scutellata, sous-espèce africaine robuste et bien adaptée aux climats tropicaux, est connue aussi pour son irritabilité. Importée au Brésil, elle a supplanté les sous-espèces locales d'origine européenne ou s'est hybridée avec elles, donnant naissance à une souche abusivement baptisée « abeilles tueuses ». Les attaques d'essaims sont fréquentes et parfois meurtrières en Amérique du sud et Amérique centrale, ainsi qu'au sud des Etats-Unis [5]. La plus légère perturbation de la ru-

che peut déclencher une attaque de masse. Les essaims occupent des brèches murales, des récipients creux ou l'intérieur d'arbres de grande taille.

Les bourdons, diurnes, de plus grande taille que les abeilles, forment de petites colonies d'un millier d'individus environ, souterraines ou dans des arbres creux.

1.2. Vespidés

Guêpes et frelons constituent la famille des Vespidés. Les guêpes sont caractérisées par leur robe glabre, constituée d'une alternance de bandes jaunes et noires.

Les guêpes vraies (Vespula sp) et les frelons (Vespa sp) sont des chasseurs sociaux qui se nourrissent aussi bien d'arthropodes que de nectar. Ils construisent des nids de plusieurs alvéoles. Les colonies sont nettement plus petites que celles des abeilles. Les guêpes maçonnes utilisent de la boue pour leurs nids, tandis que les polistes et les frelons fabriquent un carton à base de fibres de bois et de salive [6]. Les colonies peuvent occuper un vieil arbre creux comme le mur à double rangée de briques d'une habitation. La guêpe germanique, *Vespula germanica*, est devenue un problème dans de nombreuses parties du monde. Les guêpes polistines du Brésil peuvent être responsables d'attaques mortelles [7]. Les frelons, plutôt nocturnes, sont les hyménoptères les plus grands d'Europe : 3,5 cm pour *Vespa crabro* [4].

1.3. Formicidés

Les ***formicidés*** constituent des sociétés comparables à celle des abeilles ou des termites. Ces insectes se rencontrent sur tout le globe où leur biomasse serait aussi élevée que celle des six milliards d'êtres humains. Dans cette famille considérable (8000 espèces) d'hyménoptères omnivores, seuls les mâles sont ailés. La reine perd ses ailes après le vol nuptial. Un individu donné n'est spécialisé que dans un seul type d'activité [6] : recherche de la nourriture, soins des larves, défense de la colonie.

Les envenimations dues aux fourmis sont surtout observées en région tropicale et en Amérique du nord, où les fourmis de feu (*Solenopsis* spp.) se sont répandues.

Plusieurs espèces de formicidés sont dotées d'un aiguillon venimeux terminal. Les fourmis de feu d'Amérique du nord attaquent les intrus qui pourraient menacer leurs nids en forme de monticule. En Australie, la majorité des fourmis venimeuses appartiennent au genre *Myrmecia* (fourmis bouledogues) et 90% des réactions allergiques liées aux venins de formicidés sont dues à *Myrmecia pilosula*, la fourmi sauteuse (*jack jumper ant*) [8]. D'autres espèces ne possèdent pas d'appareil venimeux mais sont néanmoins en mesure d'infliger des morsures douloureuses : c'est le cas des *Dorylus*, fourmis nomades d'Afrique et d'Asie ou « magnans », qui dévorent littéralement tout sur leur passage. *Crematogaster scutellaris* injecte les sécrétions de glandes mandibulaires lors de la morsure, douloureuse. *Palthotyreus tarsatus*, fourmi cadavre ou fourmi puante, est une espèce à la fois mordeuse et piqueuse. Enfin, *Formica polyctena* est capable de projeter son venin, concentré d'acide formique à 60%, sur les zones qu'elle a mordues [9].

1.4. L'appareil venimeux

Chez les hyménoptères, il dérive de l'ovipositeur à l'arrière de l'abdomen. Les abeilles sociales ne l'utilisent que pour la défense, individuelle et surtout collective. La quantité de venin contenue dans la glande est maximale lorsque l'abeille garde l'entrée de la ruche, elle décroîtrait progressivement pendant sa période de butineuse. La glande à venin, ainsi que la glande de Dufour des formicidés, située à proximité, et d'autres glandes exocrines annexes contiennent des phéromones intervenant dans la communication intra-spécifique [4]. Chez les guêpes, l'appareil venimeux joue également un rôle de prédation pour la capture des proies.

L' aiguillon est constitué de deux lancettes qui permettent son ancrage et facilitent sa pénétration et d'un canalicule central par lequel le venin est éjecté. Au repos dans l'abdomen, l'aiguillon est dévaginé au moment de la piqûre. Les guêpes peuvent le retirer et le réutiliser, contrairement aux abeilles [4] dont l'aiguillon barbelé est retenu ainsi que la glande à venin. Celles-ci meurent peu après la piqûre, mais la glande isolée peut poursuivre l'injection de venin [6], raison pour laquelle il est important de retirer rapidement un dard resté en place.

L' aiguillon des formicidés est semblable à celui des apidés et vespidés, mais la glande à venin est de volume plus important. Le venin, qui peut être nébulisé, est utilisé principalement pour la défense de la colonie et dans la capture de proies [4].

2. COMPOSANTS DES VENINS

Les venins d'hyménoptères comprennent de nombreuses substances actives qu'on peut classer en enzymes et peptides pourvoyeurs d'allergènes, et molécules organiques de petite taille.

Comme la quantité de venin injectée lors d'une piqûre unique est extrêmement faible, une envenimation ne peut survenir qu'en cas de piqûres multiples. La quantité injectée dépend du spécimen, de la durée de la piqûre et de la saison [11,12]. Une abeille injecte environ 50 μg de venin tandis qu'un frelon ou une guêpe seulement 2 à 10 μg mais peuvent piquer plusieurs fois de suite. Une fourmi de feu peut injecter une quantité encore plus faible, de l'ordre de 100 ng [10].

In vitro, plus la température d'incubation augmente, moins la toxicité du venin d'abeille vis-à-vis d'une culture cellulaire est marquée [17].

Le venin d'abeille est utilisé dans la médecine traditionnelle coréenne comme antalgique dans des maladies inflammatoires comme la polyarthrite rhumatoïde [22]. Il possède expérimentalement une activité anti-tumorale sur le mélanome et le cancer du sein [23,24].

2.1. Enzymes

Les enzymes les plus fréquemment rencontrées sont des phospholipases A_2, la hyaluronidase, une alpha-D-glucosidase et des phosphomonoestérases.

Les phospholipases A_2 (PLA_2), qui participent au déclenchement et à l'entretien de l'inflammation constituent par ailleurs, avec la mellitine, l'allergène le plus important du venin d'abeille.

Avec leurs produits d'hydrolyse, les lysophosphoglycérides, elles provoquent une lyse des membranes cellulaires, une hémolyse notamment. Les PLA_2 myotoxiques rompent l'intégrité des membranes musculaires et provoquent une entrée massive de calcium qui initie l'activation de calpaïnes et de PLA_2 cytoplasmiques calcium-dépendantes [13].

La phosphatase Api m3 isolée dans le venin d'*Apis mellifera* pourrait avoir des applications diagnostiques et thérapeutiques [14]. La hyaluronidase joue un rôle de facteur de diffusion du venin, comme c'est le cas pour tous les venins [4].

2.2. Peptides.

Ils représentent 50 à 60 % des composants des venins d'hyménoptères volants.

2.2.1. Mellitine

Spécifique des abeilles, le principal composant de leur venin (50% du poids sec) est constitué de 26 résidus d'acides aminés, sans cystéine. Ce peptide de faible poids moléculaire (environ 2600 Dalton) est très allergisant. Sa grande affinité pour les phospholipides membranaires est responsable

d'une action hémolytique, cytolytique et curarisante [3]. Il crée des pores ioniques trans-membranaires non spécifiques [4].

La mellitine possède des propriétés à la fois anti-inflammatoires par inhibition du NF-κB [15] et pro-inflammatoires [16]. Elle peut induire selon les cas une vasodilatation ou une vasoconstriction capillaire et des désordres enzymatiques [17]. Ses propriétés amphiphiles (lipophile et hydrophile) lui confèrent des effets tensio-actifs qui en font un détergent naturel [4].

2.2.2. Neurotoxines et peptides activant les mastocytes

Ces peptides amphiphiles sont responsables, avec les phospholipases A_2, des envenimations par piqûres multiples [3].

L'apamine est une neurotoxine du venin d'abeille qui bloque les canaux potassiques calcium-dépendant, tandis que le **MCDP** (*mast cell degranulating peptide*) bloque les canaux potassiques voltage-dépendants [3,18]. Apamine et MCDP sont devenus des outils très utilisés en neurophysiologie [4].

D'autres peptides isolés dans les venins d'hyménoptères volants provoquent, à l'instar du MCDP, la dégranulation des mastocytes : les **mastoparans** (guêpes et frelons), la **crabroline** (frelon *Vespa crabro*) et la **bombolitine** (bourdons) [4]. **L'OLCP1** (*ω-conotoxin-like protein* 1) est une toxine inhibitrice des canaux calciques voltage-dépendants, qui possède une séquence similaire à celle d'une conotoxine et d'une toxine de certains réduvidés [19].

D'autres peptides comme la sécapine, la procamine, la tertiapine ont été détectés à l'état de traces dans ces venins [4].

2.2.3. Kinines

Les kinines du venin de guêpes sont des polypeptides provoquant une douleur immédiate, une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité membranaire.

2.3. Petites molécules organiques

Histamine, acétylcholine, dopamine, éphédrine et noréphédrine [3] ont été isolées de ces venins. L'histamine injectée contribue à l'augmentation de la douleur et de la vasodilatation locales, mais joue un rôle mineur dans l'envenimation [4].

Le venin des formicidés contient également de l'acide formique, des alcaloïdes, des phéromones. L'acide formique (ou méthanoïque) est produit par les espèces de la sous-famille des formicinés. Du fait de l'absence d'aiguillon, il est nébulisé vers l'agresseur [4].

Le venin des fourmis de feu du genre *Solenopsis* contient un alcaloïde dérivé de la pipéridine : la **solénopsine**, responsable de nécrose tissulaire [20], mais qui n'intervient pas dans les réactions anaphylactiques [4].

3. TABLEAUX CLINIQUES ENGENDRÉS PAR LES PIQÛRES D'HYMÉNOPTÈRES

Les hyménoptères ne sont pas des insectes de nature agressive, mais les gesticulations destinées à les chasser ont tendance à les inquiéter et à favoriser des réactions de défense, en particulier chez les guêpes [4].

La sensibilisation vis-à-vis des venins d'hyménoptères apparaît plus rapidement après piqûre de guêpe (4 piqûres en moyenne) qu'après piqûre d'abeille (80 en moyenne) [21]. Il existe fréquemment des allergies croisées entre les venins d'apidés, plus rarement entre ceux des vespidés. Les allergies croisées entre venins d'apidés et de vespidés sont rares également [3].

3.1. Réactions locales

Une piqûre provoque en général un érythème douloureux, peu ou non induré et un œdème modéré qui ne diffusent pas et se résolvent spontanément au bout de quelques heures.

Certains individus peuvent être victimes d'une réaction loco-régionale plus étendue, après un intervalle libre de 12 à 24 heures : sur tout un membre en cas de piqûre à son extrémité. Ces manifestations bénignes seraient des manifestations allergiques retardées [1], médiées par des immunoglobulines de type E (IgE). Elles cèdent de façon spontanée au bout d'une semaine.

Les piqûres de fourmis de feu, fourmis bouledogues, fourmis rouges " moissonneuses " d'Amérique du nord (*Pogonomyrmex* sp.) et grande fourmi sud-américaine *Paraponera* sp. sont extrêmement douloureuses, bien plus que les piqûres de guêpes, en intensité et en durée. Un prurit intense qui peut durer des heures voire des jours succède à une brûlure très vive. En 24 heures, cette piqûre engendre un placard érythémateux puis une phlyctène qui évolue vers la nécrose. Ces phlyctènes, qui ne sont pas infectées, doivent être laissées en place.

Cependant, il n'est pas exceptionnel que des piqûres d'hyménoptères se surinfectent. Il est alors difficile de distinguer la surinfection dont les signes inflammatoires évoluent pour leur compte et s'accompagnent de fièvre, d'adénopathies ou de lymphangite [20], d'une réaction œdémateuse tardive qui se stabilise généralement au bout de 48 heures.

Les piqûres oro-pharyngées voire oesophagiennes, restent exceptionnelles. Elles surviennent lorsque l'insecte est avalé accidentellement, alors qu'il était posé sur un aliment ou tombé dans un verre. Dans ce cas l'œdème, qui peut entraver la liberté des voies aériennes supérieures, menace le pronostic vital à court terme.

Une cataracte ou un glaucome secondaires peuvent survenir au décours d'une piqûre oculaire. En revanche, la douleur oculaire provoquée par de l'acide formique vaporisé vers les yeux [4] paraît sans conséquence.

En cas de nouvelle piqûre, plus de 80% des patients présenteront seulement une nouvelle réaction locale. Seuls 5% développeront une réaction systémique [2].

3.2. Anaphylaxie: le vrai problème médical des piqûres d'hyménoptères

3.2.1. Mécanismes

Les réactions d'hypersensibilité liées aux venins d'hyménoptères surviennent chez 1 à 10% des individus piqués [1]. L'anaphylaxie est une réponse immunitaire spécifique induite par des IgE (hypersensibilité immédiate), qui déclenchent la dégranulation des mastocytes et des polynucléaires basophiles [25]. Les IgE peuvent être spécifiques de divers composants des venins d'hyménoptères [20].

La dégranulation libère des médiateurs de l'inflammation comme l'histamine, dont le taux plasmatique est corrélé à la sévérité de la crise. Les autres médiateurs préformés (tryptase, chymase, facteurs chimiotactiques des éosinophiles, héparine, cytokines) ou synthétisés (néoformés) à partir de l'acide arachidonique (prostaglandines, leucotriènes, PAF) potentialisent l'histamine. D'autres mécanismes peuvent intervenir : système kallicréine-kinine, activation des systèmes du complément et de la coagulation.

Ces phénomènes provoquent une vasodilatation brutale et diffuse, l'augmentation de la perméabilité capillaire et une extravasation plasmatique qui entraînent la chute du retour veineux et du débit cardiaque. Un collapsus ou un état de choc peuvent se développer en quelques minutes. Le choc anaphylactique peut s'accompagner de bronchospasme aigu et d'hypersécrétion bronchique, d'hypoxie puis de défaillance multiviscérale [26].

Grade	Description clinique
I	Urticaire généralisée, prurit, malaise, anxiété
II	Angio - œdème, ou 2 signes ou plus parmi la liste suivante : Oppression thoracique ou laryngée, nausées, vomissements, diarrhée, douleur abdominale, vertiges, sensation de goût métallique
III	Dyspnée, wheezing, stridor, ou 2 signes ou plus parmi la liste suivante : Dysphagie, dysarthrie, voix rauque, faiblesse musculaire, confusion, agitation
IV	Hypotension, collapsus, arythmie, perte de connaissance, convulsions, perte d'urine, cyanose, détresse respiratoire (par œdème laryngé ou bronchospasme)

NB : l'œdème périorbitaire est considéré comme une manifestation d'urticaire et non comme un angio - œdème.
Tableau 1. Gradation des réactions anaphylactiques systémiques (d'après Muller) [28].

L' anaphylaxie ne dépend pas de la dose reçue : une seule piqûre peut être fatale. Le risque d'anaphylaxie liée aux venins d'hyménoptères existerait chez environ 20% des individus. A part un antécédent anaphylactique occasionné par une piqûre, il n'en existe pas de facteur prédictif [2].

Plus la réaction survient rapidement après la piqûre, plus elle risque d'être grave, voire létale [27]. Une gradation de la sévérité en quatre stades a été proposée par Muller (Tableau 1) [28].

Les prodromes sont inconstants, mais importants à reconnaître pour l'allergique connu : flush, céphalées, prurit ou dysesthésies des paumes et des plantes, prurit du cuir chevelu, larmoiement, rhinorrhée et obstruction nasale [26].

L' hypotension artérielle est généralement accompagnée d'une tachycardie sinusale. Mais une bradycardie peut rarement survenir, péjorative [27]. Une fibrillation ventriculaire d'origine anaphylactique a été attribuée à une piqûre d'*Apis mellifera*, par ailleurs sans atteinte cutanée concomitante [29]. Des contractions utérines ou un ténesme ont été décrits [26].

3.2.2. Formes cliniques

L'œdème de Quincke ou urticaire profonde est lié à un œdème dermique et hypodermique, secondaire à l'augmentation locale de la perméabilité capillaire. Cliniquement, il s'agit d'une tuméfaction mal limitée, rosée ou blanchâtre, donnant une sensation de tension ou de cuisson, peu prurigineuse. La consistance est ferme et élastique. Les paupières, les lèvres, les mains et les organes génitaux externes sont les régions les plus fréquemment touchées, mais n'importe quelle autre partie du corps peut être atteinte [26].

L'atteinte du larynx avec le risque inhérent d'asphyxie fait toute la gravité de cette pathologie qui reste très fréquente : sur 150 personnes autopsiées après piqûre fatale d'hyménoptère, 70% étaient décédées des suites d'un œdème de la filière respiratoire haute [30]. Dans les autres cas, l'évolution se fait généralement vers la régression de l'œdème en 24 à 48 heures [26].

Manifestation la plus grave, ***le choc anaphylactique*** est en France responsable chaque année d'une dizaine de décès consécutifs aux piqûres d'hyménoptères (chiffre bien supérieur à celui des décès par morsures de serpents) [3].

Aux Etats-Unis, on déplore annuellement 40 à 50 décès [31]. 2% sont des enfants de moins de 10 ans et 50% des sujets de plus de 50 ans [32]. Les évolutions mortelles sont plus fréquentes chez les personnes âgées, en raison de leur état cardio-vasculaire et d'un risque de sensibilisation croissant avec l'âge.

Ce choc peut être très brutal : le délai médian entre la piqûre et l'arrêt cardiaque est de 15 minutes [27]. La moitié des décès surviennent dans la première heure et 75% dans les six premières heu-

res [3]. Les complications liées aux états de choc sont parfois observées : choc cardiogénique, syndrome de détresse respiratoire aiguë, insuffisance hépato-cellulaire, insuffisance rénale, CIVD, coma [27].

Quelques patients ont présenté après une piqûre unique une ***réaction anaphylactoïde*** due à une mastocytose cutanée connue ou ignorée.

Les manifestations allergiques retardées sont rares et peuvent avoir des présentations variées : neurologiques (neuropathies périphériques, polyradiculonévrite aiguë, encéphalopathie, coma), rénales (glomérulonéphrites, syndrome néphrotique), hématologiques (purpura thrombocytopénique, vascularites), cutanées (urticaire au froid).

Quelques cas de maladie sérique après piqûre d'hyménoptère ont été rapportés : urticaire, arthralgies, polyadénopathies et fièvre survenant dans un délai de 7 à 17 jours après la piqûre. Le mécanisme de ces réactions retardées n'est pas connu [33].

Le pourcentage de réactions anaphylactiques varie en fonction de l'espèce incriminée : 30% des personnes piquées par *Vespula maculifrons* mais 11% par *Vespula germanica* [34]. En revanche, ce pourcentage ne semble pas influencé par les saisons [35].

Un antécédent de réaction allergique systémique est retrouvé chez 0,8% des enfants piqués mais la prévalence pédiatrique réelle de cette pathologie est probablement supérieure [34]. Contrairement à une idée répandue, tous les enfants qui ont eu une manifestation anaphylactique de grade III ou IV consécutive à une piqûre ne guérissent pas à l'adolescence et peuvent présenter une réaction similaire en cas de piqûre ultérieure. Cette idée reçue est d'autant plus dangereuse qu'elle conduit certains médecins à ne pas proposer d'immunothérapie préventive (désensibilisation) à ces enfants et donc à les laisser exposés au risque d'un nouvel épisode potentiellement fatal [34]. Or, les enfants de moins de 16 ans ayant eu une réaction cutanée intense présenteraient un risque plus élevé de réaction systémique lors d'une piqûre ultérieure [31].

En effet, plus la réaction à une première piqûre a été sévère, plus le risque de récidive de réaction grave d'hypersensibilité lors d'une piqûre ultérieure est important [36]. Ainsi, les adultes ayant un antécédent de réaction allergique systémique ont 50% de chances de présenter un tableau aussi grave en cas de nouvelle piqûre et les sujets âgés ont plus de risque de récidive que les sujets jeunes.

3.2.3. Diagnostic

Toute réaction anaphylactique indique la réalisation d'un **bilan allergologique** à distance de l'épisode aigu et la **prescription d'une seringue auto-injectable d'adrénaline** que le patient devra toujours avoir à portée de main.

Le bilan est généralement réalisé après un délai de 4 à 6 semaines afin d'éviter les faux négatifs par déplétion en médiateurs. Les venins des différents hyménoptères sont le plus souvent testés, car il est rare que le patient soit en mesure d'identifier avec certitude l'insecte en cause [20]. A l'issue du bilan, une désensibilisation pourra être indiquée.

Les prick-tests représentent la première étape du bilan allergologique. Si ce test, qui consiste à piquer la peau au travers d'une goutte de l'antigène à tester, se révèle négatif, cet antigène sera injecté par voie intradermique à concentrations croissantes. Le test est arrêté lorsque le résultat devient positif, c'est-à-dire lorsque la réaction cutanée provoquée est équivalente ou supérieure à celle provoquée par le contrôle (histamine). Si la concentration maximale est atteinte sans réponse positive, le test est considéré comme négatif.

En cas de forte suspicion d'anaphylaxie liée au venin d'un hyménoptère, un test cutané négatif doit faire répéter le bilan à distance, en utilisant les tests *in vivo* et *in vitro* [34].

Un test *in vivo* doit toujours être réalisé en milieu médicalisé, avec le matériel de réanimation et l'adrénaline à portée de main. Les contre-indications du test *in vivo* sont une dermatite sévère ou la prise de médicaments inhibant la libération d'histamine. Dans ce cas, un **test *in vitro*, de dégranulation des basophiles,** moins sensible, peut être proposé [20].

L'allergie peut être confirmée par le dosage qualitatif des **IgE spécifiques** (RAST, *radio allergo sorbent test*), moins sensible que les tests cutanés. Une recherche négative des IgE spécifiques dans un contexte fortement évocateur d'anaphylaxie peut faire évoquer une piqûre ou une morsure par un autre animal, insecte (moustique, réduve) ou autre arthropode (araignée, scorpion ou tique), plus rarement une réaction anaphylactoïde (histamino-libération non spécifique) au venin d'hyménoptère [20].

Les tests cutanés et le dosage des IgE spécifiques ne peuvent pas permettre l'évaluation du risque de récidive d'une réaction anaphylactique [2]. Enfin, la disparition des IgE après désensibilisation ne garantit pas l'absence de récidive anaphylactique [34].

3.3. Piqûres multiples : Envenimation *stricto sensu*

3.3.1. Circonstances

En Amérique et en Afrique, les abeilles dites tueuses de la sous-espèce *Apis mellifera scutellata,* dont le venin ne diffère pas de celui des autres abeilles, peuvent être à l'origine d'une envenimation véritable secondaire à des piqûres multiples.

Des décès ont été rapportés à la suite d'attaques massives en Afrique (région sahélienne, Tanzanie, Afrique du Sud), en Amérique latine (Brésil, Mexique) et dans le sud des Etats-Unis (Arizona, Texas, Californie) [3]. Il faudrait environ 1500 piqûres d'hyménoptère pour délivrer une dose létale de venin, pour un adulte de 70 kg non allergique [20].

Cependant, **un nombre de piqûres supérieur à 50 est considéré comme dangereux** et un nombre supérieur à 500 comme potentiellement mortel en l'absence de réanimation [3]. Les enfants sont particulièrement menacés.

Des attaques multiples peuvent survenir lorsqu'un individu marche par inadvertance sur un nid souterrain de guêpes ou heurte un nid suspendu à un arbre. La défense de la colonie est commandée par une phéromone d'alarme sécrétée par des glandes situées à la base du dard, libérée lors de la première piqûre. D'autres ouvrières sont alors recrutées et piquent à leur tour l'intrus, comportement qui existe également chez les guêpes et les frelons, en général moins agressifs [4]. En réalité ces attaques aboutissent rarement à une envenimation massive, quasi spécifique des abeilles " tueuses ", dont le danger a été exagéré.

3.3.2. Tableau clinique

Chez les patients non allergiques, l'envenimation massive évolue en deux temps. La douleur peut être syncopale, parfois accompagnée d'une perte de connaissance initiale brève.

Peu de temps après la piqûre, la **première phase** associe une asthénie, des nausées, des diarrhées puis une anurie. L'examen clinique révèle une hypertension artérielle, un purpura diffus et des lésions nécrotiques du scalp. L'atteinte oculaire ultérieure est fréquente : kératite, névrite optique pouvant se compliquer de cécité.

Dans un **deuxième temps**, des signes neurologiques se développent : désorientation temporo-spatiale, confusion fébrile, coma. L' envenimation évolue alors vers un syndrome de défaillance multi-viscérale, dominé par un choc hypovolémique et un syndrome de détresse respiratoire aiguë, parfois un syndrome coronarien aigu.

On décrit dans certaines circonstances un « **syndrome cobraïque lié au venin d'abeille** » : paresthésies des membres, dyspnée, somnolence, troubles de déglutition, parfois décès par paralysie respiratoire.

Les examens de laboratoire font la preuve d'une hémolyse et d'une thrombopénie, d'une coagulation intra-vasculaire disséminée, d'une défaillance hépatique avec cytolyse et insuffisance hépato-cellulaire, d'une myoglobinémie et d'une myoglobinurie en cas de rhabdomyolyse et d'une insuffisance rénale aiguë d'origine tubulaire. L'atteinte rénale est plurifactorielle : hypovolémie prolongée, hémolyse, toxicité directe du venin sur les tubules et rhabdomyolyse [3]. Le décès, rare, survient au bout de quelques jours [4].

4. TRAITEMENT

4.1. Prise en charge d'une réaction locale

La plaie doit être désinfectée par un produit non coloré de préférence (solution de Dakin, chlorexidine). Un dard en place doit être retiré le plus rapidement possible avec une lame (ou le bord d'une carte de crédit) et non une pincette pour éviter d'écraser la poche à venin [3].

Une réaction strictement locale est traitée symptomatiquement : compresses froides, antalgiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens ou corticoïdes locaux, anti-histaminiques. En cas d'œdème, une corticothérapie par voie orale peut être proposée (40 mg en une prise pendant 2 ou 3 jours) [20]. Les tentatives de neutralisation du venin par l'application locale de chaleur (foyer de cigarette) à proximité du point de piqûre n'ont pas démontré d'efficacité [2].

L' acide formique vaporisé vers les yeux ou les muqueuses doit faire l'objet d'un rinçage abondant à l'eau.

4.2. Traitement d'une réaction anaphylactique

4.2.1. Tout retard dans le recours à l'adrénaline fait courir un risque vital.

En principe, le bolus initial de 0,01 mg/kg ne devrait pas dépasser 0,3 mg pour un enfant et 0,5 mg pour un adulte (au plus). En pratique, l'adrénaline est **titrée** jusqu'à obtention d'une pression artérielle correcte.

Un **abord veineux** doit être posé rapidement pour permettre de l'administrer au pousse-seringue électrique (par incréments titrés de 0,5 mg/h chez l'adulte, 0,01 mg/kg/h chez l'enfant, souvent pendant plusieurs heures, un rebond anaphylactique n'étant pas exceptionnel [3]. Dans l'attente, la voie intramusculaire est une meilleure solution que la voie sous-cutanée. L'adrénaline est également indiquée pour toute réaction anaphylactique autre que cutanée.

Son efficacité relève d'effets vasoconstricteurs (alpha) et bronchodilatateurs (bêta2-mimétiques), plus que des effets bêta1-mimétiques potentiellement arythmogènes et dans ce cas peuvent faire préférer un alpha-mimétique pur (noradrénaline). L'adrénaline augmente également la production d'AMPc et d'ACTH, inhibe la dégranulation et la libération d'amines à partir des polynucléaires basophiles et des mastocytes. Elle est plus efficace et moins arythmogène que les bronchodilatateurs purs.

En cas de piqûre intra-buccale, l'adrénaline peut être utilisée en **aérosol** (1 mg dans 5 mL de sérum salé isotonique), en association avec de la lidocaïne. Mais un œdème laryngé annoncé par une voix qui devient rauque, un trouble de la déglutition ou une dyspnée constitue une indication urgente d'intubation, au pire de coniotomie. L'adrénaline peut être administrée par voie intra-trachéale (3 mg) ou par voie intra-osseuse, en cas d'impossibilité d'obtenir une voie veineuse.

4.2.2. Traitement symptomatique

Si le tableau est à prédominance bronchique, la nébulisation de bronchodilatateurs β2-agonistes est préférée. La posologie est de 5 mg de salbutamol ou de terbutaline, à renouveler 3 fois

pendant la première heure, puis toutes les 3 heures si besoin. En cas d'échec, la voie intraveineuse peut être utilisée à l'aide du pousse-seringue à raison de 0,25-10 mg/h [27], au-delà, le recours à l'adrénaline est indispensable.

L'oxygénothérapie va de soi au cours de la réanimation d'un état de choc. L'expansion volémique est toujours nécessaire en raison de l'augmentation de perméabilité vasculaire et de l'hypovolémie relative, cristalloïdes en première intention sous surveillance hémodynamique continue (pouls, pression artérielle).

La corticothérapie intraveineuse puis *per os* n'est indiquée qu'en complément dans le choc anaphylactique ou l'œdème de Quincke [20].

Le glucagon (1 à 5 mg) est utile en cas de traitement chronique par bêta-bloquants. La vasopressine a été proposée. Les anti-histaminiques (telfénadine ou astémizole) sont indiqués contre l'urticaire et le prurit [3].

L' hospitalisation doit être au minimum de 24 heures, afin d'assurer la surveillance du patient en réanimation (grades III et IV), de détecter une rechute précoce du fait du caractère biphasique du choc anaphylactique dans 5 à 20% des cas, et de la nécessité d'administrer l'adrénaline de façon prolongée [2].

Le dosage de l'histamine n'a d'intérêt que dans les premières heures car elle est métabolisée très rapidement ; celui de la tryptase confirme le mécanisme anaphylactique [26].

Une prévention antitétanique est systématique, notamment en cas de piqûres multiples.

4.3. Prise en charge d'une envenimation par piqûres multiples

De par le risque de défaillance multi-viscérale, une envenimation par piqûres multiples requiert un transfert en réanimation (Tableau 1).

Plus de 50 piqûres = envenimation grave
troubles de la conscience
piqûre des voies aériennes supérieures
dyspnée, troubles de la déglutition,
œdème de Quincke
âge supérieur à 50 ans, antécédents cardio-vasculaires
traitement par bêta-bloquants

Tableau 1. Critères d'admission en réanimation [3].

Le traitement est avant tout symptomatique, ventilatoire et hémodynamique. La douleur, intense, peut nécessiter une analgésie par morphine titrée. L'anémie, *a priori* hémolytique, est corrigée si nécessaire par transfusion de concentrés érythrocytaires. Une insuffisance rénale peut imposer une épuration extra-rénale qui permettrait également l'élimination des toxines. Les échanges plasmatiques sont proposés pour le traitement des polyradiculonévrites. Un syndrome néphrotique, fréquent chez l'enfant, répond à une corticothérapie.

5. PRÉVENTION

5.1. Prescription d'une seringue auto-injectable d'adrénaline

> Une seringue auto-injectable d'adrénaline
> doit être impérativement prescrite à tout patient
> ayant présenté une manifestation anaphylactique grave
> secondaire à une piqûre d'hyménoptère.

Les patients doivent être informés que toute réaction anaphylactique autre que cutanée impose l'administration immédiate d'adrénaline (par le patient lui-même ou quelqu'un de son entourage) puis un recours médical systématique.

Les dispositifs commercialisés sont **Anakit®, Anahelp®, Anapen®.** 1 mL correspond à un mg. Le mode d'emploi est inscrit sur chaque seringue, mais le prescripteur doit s'assurer que le patient a parfaitement compris les indications et les modalités de mise en œuvre de ce traitement.

Le **port permanent d'un dispositif auto-injecteur d'adrénaline** est fortement recommandé chez les patients ayant déjà présenté une réaction anaphylactique de grade III ou IV. Les bêta-bloquants sont contre-indiqués chez ces patients [2].

Le port d'un **bracelet d'alerte** est une autre mesure préventive proposée [20]. Du fait du risque de désamorçage en orthostatisme, il est important d'enseigner aux patients que lorsqu'ils sont seuls, ils ne doivent pas se lever, mais ramper, pour atteindre le téléphone [27].

5.2. Conseils pour limiter les contacts avec les hyménoptères

> Limiter les contacts avec les hyménoptères
> est la première mesure efficace
> pour éviter les piqûres.

Les hyménoptères volants sont attirés par les pâtisseries, les confitures, les fruits, les boissons aromatisées et sucrées ; les guêpes affectionnent l'odeur des viandes, des saucisses et sont attirées par les poubelles.

Dans le choix d'un campement, il faut prendre soin d'éviter les endroits attractifs tels que champs de fleurs ou vergers en particulier quand des fruits jonchent le sol. Les personnes allergiques sont condamnées à éviter les pique-niques et à refermer soigneusement tout emballage alimentaire après utilisation. Elles veilleront à se tenir à distance des colonnes de fourmis. Le bon sens commande de regarder dans son verre avant d'y boire.

Le port de chaussures et de chaussettes, de vêtements couvrant et de couleur claire est recommandé. Les habits de couleur vive ou foncée, les motifs fleuris et les parfums intenses sont dangereux car attractifs. Les cyclomotoristes doivent fermer la visière de leur casque.

Les nids proches des habitations doivent être déplacés (et non détruits) par des professionnels. Les essaims non déplaçables doivent être balisés.

En cas d'attaque par un essaim, il faut s'éloigner au plus vite en courant (à plus de 500 mètres si possible), en protégeant les zones découvertes et surtout les orifices du visage.

En zone tropicale, la prudence est de mise face aux nids suspendus, partiellement camouflés dans la végétation. Dans les régions habitées par les fourmis de feu, il est préférable de jardiner avec des gants et un pantalon [20].

5.3. Désensibilisation ou immunothérapie antivenimeuse préventive

5.3.1. Mécanisme

L'immunoprophylaxie antivenimeuse a prouvé son efficacité dans la réduction du risque d'anaphylaxie chez les personnes ayant eu des réactions systémiques d'hypersensibilité aux venins d'hyménoptère [1, 37].

La stimulation antigénique dévie la production d'anticorps protecteurs vers des IgG qui entrent en compétition avec les IgE et bloquent la réaction anaphylactique.

5.3.2. Mise en œuvre

Elle doit être supervisée par un allergologue. La grossesse n'est pas une contre-indication à la poursuite d'une immunothérapie mais il ne faut pas commencer le traitement chez une femme enceinte [2].

La désensibilisation est spécifique du venin de l'hyménoptère incriminé par le bilan allergologique. Dans le cas des fourmis de feu, l'antigène utilisé pour l'immunothérapie sont des extraits de corps entier de l'insecte.

Une dose croissante d'antigène est administrée hebdomadairement au patient selon un protocole. La dernière dose injectée, **100 µg** en général, qui correspond au double de la quantité de venin délivrée par l'hyménoptère *in vivo*, est considérée comme la dose idéale de protection.

Cette première étape est réalisée en 3 à 6 mois [20]. Par la suite, une **dose de rappel** peut être proposée tous les mois, voire tous les deux ou trois mois durant 3 à 5 ans, en fonction de la réponse immunitaire du patient [34].

5.3.3. Efficacité

En cas de traitement préventif bien conduit, les personnes aux antécédents de réaction anaphylactique de grade III ou IV ont un risque significativement plus faible de présenter une récidive (3% des enfants traités versus 17% des enfants non traités) [34]. La protection fournie par l'immunothérapie persiste 10 à 20 ans après l'arrêt du traitement, aussi bien chez les enfants qu'à l'âge adulte [34]. Certains allergologues préconisent toutefois une désensibilisation à vie, en particulier pour les patients ayant eu une réaction allergique de grade IV [20].

5.3.4. Effets secondaires

Le risque de réaction allergique à une injection reste faible (1,6 réaction pour 100 injections) [40], plus fréquent avec le venin d'abeille qu'avec celui de guêpe [2]. La majorité des patients termine le protocole sans avoir eu de réaction allergique (88%) et la plupart des réactions occasionnées restent légères [41].

5.3.5. Indications

Une désensibilisation, qui risque de se compliquer de réactions adverses, représente un coût important et nécessite une prise en charge de longue durée, ne doit pas souffrir de mauvaise indication [1]. En pratique, elle sera proposée :

- aux patients ayant eu une réaction anaphylactique de grade III ou IV,
- aux sujets de plus de 60 ans, en cas de réaction anaphylactique autre que cutanée [34,37].
- en cas de test cutané positif ou de dosage significatif d'IgE spécifiques [20]
- systématiquement aux apiculteurs et à leurs familles

Des protocoles accélérés, qui semblent aussi efficaces et sûrs, peuvent être proposés aux personnes ayant besoin d'une protection rapide pour motif professionnel, comme les techniciens chargés de l'entretien des espaces verts [38,39].

RÉFÉRENCES

1. Gruchalla RS. Immunotherapy in allergy to insect stings in children. N Engl J Med. 2004 ; 351 : 707-709.
2. Leynadier F, Chabane H. Prise en charge des réactions aux piqûres d'hyménoptères. Urgence Pratique. 2001 ; 48.
3. Rouvin B. Envenimations graves par piqûres d'hyménoptères. Pp 155-164 in : Mion G, Goyffon M, eds. Les envenimations graves. Paris : Arnette ; 2000.
4. Mebs D. Animaux venimeux et vénéneux. Paris : Lavoisier ; 2006.
5. Kim KT, Oguro J. Update on the status of Africanized honey bees in the western states. West J Med. 1999 ; 170 : 220-222.
6. Campbell A, O'Toole C. Les insectes et autres invertébrés. Oxford : Equinox ; 1987.
7. Castro FF, Palma MS, Brochetto-Braga MR *et al.* Biochemical properties and study of antigenic cross-reactivity between Africanized honey bee and wasp venom. J Investig Allergol Clin Immunol. 1994 ; 4 : 37-41.
8. Ogata K, Taylor RW. Ants of the genus *Myrmecia fabricus* : a preliminary review and key to the named species (Hymenoptera : Formicidae : Myrmeciinae). J Nat Hist. 1991 ; 25 : 1623-1673.
9. Penaud A. Hyménoptères. DU envenimations et intoxications animales. Marseille ; 2008.
10. Hoffman DR, Dove DE, Jacobson RS. Allergens in Hymenoptera venom. XX. Isolation of four allergens from imported fire ant (*Solenopsis invicta*) venom. J Allergy Clin Immunol 1988 ; 82 : 818-827.
11. Schumacher MJ, Schmidt JO, Egen NB, Dillon KA. Biochemical variability of venoms from individual European and Africanized honeybees (*Apis mellifera*). J Allergy Clin Immunol. 1992 ; 90 : 59-65.
12. Schumacher MJ, Schmidt JO, Egen NB, Lowry JE. Quantity, analysis, and lethality of European and Africanized honey bee venoms. Am J Trop Med Hyg. 1990 ; 43 : 79-86.
13. Gutiérrez JM, Ownby CL. Skeletal muscle degeneration induced by venom phospholipases A2 : insights into the mechanisms of local and systemic myotoxicity. Toxicon. 2003 ; 42 : 915-931.
14. Grunwald T, Bockisch B, Spillner E *et al.* Molecular cloning and expression in insect celles of honeybee venom allergen acid phosphatase (Api m 3). J Allergy Clin Immunol. 2006 ; 117 : 848-854.
15. Park HJ, Lee SH, Son DJ *et al.* Antiarthritic effect of bee venom : inhibition of inflammation mediator generation by suppression of NF-KB through interaction with the p50 subunit. Arthritis Rheum. 2004 ; 50 : 3504-3515.
16. Sumikura H, Andersen OK, Drewes AM, Arendt-Nielsen L. A comparison of hyperalgesia and neurogenic inflammation induced by melittin and capsaicin in humans. Neurosci Lett. 2003 ; 337 : 147-150.
17. Lee YJ, Kang SJ, Kim BM *et al.* Cytotoxicity of honeybee (*Apis mellifera*) venom in normal lymphocytes and HL-60 cells. Chem Biol Interact. 2007 ; 169 : 189-197.
18. Ziai MR, Russek S, Wang HC, Beer B, Blume AJ. Mast cell degranulating peptide: a multifunctional neurotoxin. J Pharm Pharmacol. 1990 ; 42 : 457-461.
19. Kaplan N, Morpurgo N, Linial M. Novel families of toxin-like peptides in insects and mammals : a computational approach. J Mol Biol. 2007 ; 369 : 553-566.
20. Freeman TM. Hypersensitivity to Hymenoptera stings. N Engl J Med. 2004 ; 351 : 1978-1984.
21. Ewan PW. Allergy to insect stings: a review. J Royal Soc Med. 1985 ; 78 : 234-239.
22. Kwon YB, Kim HW, Ham TW *et al.* The anti-inflammatory effect of bee venom stimulation in a mouse air pouch model is mediated by adrenal medullary activity. J Neuroendocrinol. 2003 ; 15 : 93-96.

23. Liu X, Chen D, Xie R, Zhang R. Effect of honey bee venom on proliferation of K1735M2 mouse melanoma cells in vitro and growth of murine B16 melanomas in vivo. J Pharm Pharmacol. 2002 ; 54 : 1083-1089.
24. Orsolic N, Sver L, Verstovsek S, Terzic S, Basic I. Inhibition of mammary carcinoma cell proliferation in vitro and tumor growth in vivo by bee venom. Toxicon. 2003 ; 41 : 861-870.
25. Société française d'anesthésie et de réanimation. Prévention du risque allergique peranesthésique - Recommandations pour la pratique clinique. Ann Fr Anesth Reanim. 2002 ; 21 : 1-180.
26. Pecquet C. Œdème de Quincke et anaphylaxie. Rev Prat. 2008 ; 58 : 205-212.
27. Dewachter P, Mouton-Faivre C, Nace L *et al*. Prise en charge d'une réaction anaphylactique en extra-hospitalier et aux urgences : revue de la littérature. Urg Prat. 2007 ; 84 : 5-13.
28. Muller U. Insect sting allergy : clinical picture, diagnosis and treatment. New York : Gustav Fischer Verlag ; 1990.
29. Quercia O, Emiliani F, Foschi FG, Stefanini GF. Ventricular fibrillation after a hymenoptera sting. Int J Cardiol 2007 ; in press.
30. Karalliedde L. Animals toxins. Br J Anaesth. 1999 ; 74 : 319-327.
31. Barnard JH. Studies of 400 Hymenoptera sting deaths in the United States. J Allergy Clin Immunol. 1973 ; 52 : 259-264.
32. Schmidt JO. Allergy to hymenoptera venoms. In : Piek T, ed. Venoms of hymenoptera. London: Academic Press ; 1986 : 509-546.
33. Reisman RE, Livingston A. Late-onset allergic reactions, including serum sickness, after insect stings. J Allergy Clin Immunol 1989 ; 84 : 331-337.
34. Golden DBK, Kagey-Sobotka A, Norman PS *et al*. Outcomes of allergy to insect stings in children, with and without venom immunotherapy. N Engl J Med. 2004 ; 351 : 668-674.
35. Sicherer SH, Leung DYM. Advances in allergic skin disease, anaphylaxis, and hypersensitivity reactions to foods, drugs, and insects. J Allergy Clin Immunol. 2007 ; 119 : 1462-1469.
36. Reisman RE. Natural history of insect sting allergy: relationship of severity of symptoms of initial sting anaphylaxis to re-sting reactions. J Allergy Clin Immunol. 1992 ; 90 : 335-339.
37. Brown SGA, Wiese MD, Blackman KE, Heddle RJ. Ant venom immunotherapy : a double-blind, placebo-controlled, crossover trial. Lancet. 2003 ; 361 : 1001-1006.
38. Tankersley MS, Walker RL, Butler WK *et al*. Safety and efficacy of an imported fire ant rush immunotherapy protocol with and without prophylactic treatment. J Allergy Clin Immunol. 2002 ; 109 : 556-562.
39. Houliston L, Brookes I, Mallon DF. Venom immunotherapy. N Engl J Med. 2004;351.
40. Hunt KJ, Valentine MD, Sobotka AK *et al*. A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity. N Engl J Med. 1978 ; 299 : 157-161.
41. Lockey RF, Turkeltaub PC, Olive ES *et al*. The Hymenoptera venom study. III. Safety of venom immunotherapy. J Allergy Clin Immunol. 1990 ; 86 : 775-780.

Chapitre 20

LES POISSONS VENIMEUX

François RUAL

1. INTRODUCTION

Les mers du globe, qu'elles soient tempérées ou tropicales, recèlent de nombreux organismes marins venimeux. Certains ont un aspect difforme, épineux ou reptilien qui engendre spontanément méfiance et répulsion. D'autres, en revanche, ont une livrée colorée et chatoyante qui attire naturellement les hommes. On compte parmi les principales classes d'animaux marins venimeux des mollusques, des reptiles, des cnidaires, des échinodermes et des poissons. Ces derniers représentent, du fait de leur nombre, leur diversité, leur camouflage, leur attractivité, ou leur comestibilité l'une des familles les plus incriminées dans les envenimations marines [1].

La plupart des poissons venimeux appartiennent aux familles suivantes : les rascasses (*Scorpaenidae*), les raies (*Dasyatidae, Mylobatidae…*), les vives (*Trachinidae*), les poissons-chats (*Siluridae*), les poissons chirurgiens (*Acanthuridae*), les picots (*Siganidae*), les murènes (*Murenidae*), les poissons-crapauds (*Batrachoidae*), les *Uranoscopidae*, les *Carangidae* et les requins venimeux. Nous nous intéresserons plus particulièrement aux *Scorpaenidae* et aux raies qui sont les principaux responsables d'envenimations graves. Nous aborderons de façon beaucoup plus succincte les autres familles dont le risque est essentiellement traumatique et septique, le venin étant alors un facteur aggravant de la lésion bien que pouvant entraîner une symptomatologie générale sévère en fonction du site d'injection et du terrain (enfant, pathologies sous-jacentes…).

2. LES SCORPAENIDAE

2.1. Description

On les divise en trois groupes sur des critères morphologiques concernant en particulier leur appareil venimeux : les *Pterois*, les synancées (poissons-pierres) et les *Scorpaeninae* [2, 3].

Pterois volitans. © F. Rual.

Appelés communément " poissons-diables " ou " rascasses-poules ", les *Pterois* sont des poissons magnifiques, très " aériens ". Leurs nageoires présentent de très longs rayons sur lesquels s'insèrent de fines membranes qui les relient entre eux ou restent libres telles des bannières flottant au vent. Ils sont de couleurs vives, le plus souvent dans les tons pourpres rayés de blanc et fréquentent les eaux tropicales [4, 5].

Peu doué pour la nage, le poisson-pierre est le plus souvent enfoui sous le sable d'où ne dépassent que les yeux minuscules et la gueule largement fendue en arc de cercle, ou caché parmi les coraux et les rochers dont il imite à s'y méprendre la teinte et l'aspect. Les grands spécimens atteignent 60 cm de longueur. Ils sont aussi inféodés aux mers tropicales [6].

Tout comme le poisson-pierre, les autres rascasses sont des expertes en camouflage, à ceci près qu'elles ont gardé figure de poissons. Elles ont une répartition plus ubiquitaire [7].

Poisson pierre. © F. Rual.

2.2. Appareil venimeux et venin

Les 13 épines dorsales ainsi que 3 épines anales et 2 pelviennes sont venimeuses. Le venin, composé de protéines thermolabiles à 50°C, a des propriétés neurotoxiques, cardiotoxiques et hémolytiques [8-10].

2.3. Circonstances d'envenimation

Sûrs de leurs défenses, les *Pterois* se laissent approcher de très près. Les plongeurs, attirés par de si belles créatures peuvent se faire piquer en tentant de les caresser ou de les capturer

Mais les envenimations les plus graves surviennent lorsqu'on pose le pied sur une rascasse. En effet, la blessure est d'autant plus profonde et la quantité de venin injectée d'autant plus grande que l'on appuie de tout son poids sur les épines et les glandes à venin [11].

2.4. Aspect clinique de l'envenimation par poisson-pierre

La douleur instantanée est atroce, voire syncopale et s'étend aussitôt à l'ensemble du membre touché. Localement, apparaît une ischémie bordée d'une zone érythémateuse. L' œdème chaud et dur est constant et gagne rapidement tout le membre. Des suffusions hémorragiques sont observées. Phlegmon, septicémie, nécrose et gangrène font partie des complications des piqûres mal ou non traitées.

Pâleur, hypotension, bradycardie, troubles du rythme, œdème aigu pulmonaire, perte de connaissance et arrêt cardiaque par fibrillation ventriculaire signent la cardiotoxicité du venin. L'insuffisance cardiaque associée à une paralysie diaphragmatique entraîne une détresse respiratoire qui peut être fatale. Malaises, nausées, asthénie, frissons, sueurs et fièvre sont courants. Mais le tableau peut rapidement évoluer vers un état d'agitation, d'incoordination, de convulsions puis le coma et la mort de la victime.

Le tableau clinique de l'envenimation par *Pterois* ou par les autres rascasses suit dans les grandes lignes celui des poissons-pierres mais à un degré de gravité nettement inférieur [12].

2.5. Conduite à tenir et prévention

Le traitement sera essentiellement symptomatique. Le venin étant thermolabile, il faut le plus rapidement possible immerger la partie atteinte dans l'eau très chaude sans toutefois ébouillanter le patient [13] ! La douleur peut être intolérable. Il faut la combattre sans attendre par tous les moyens à notre disposition (analgésie, anesthésie locale ou loco-régionale). Dans le cas des piqûres par poissons-pierres, il existe un sérum antivenimeux spécifique. Il doit être administré dès que possible. Le sérum antivenimeux est fabriqué par le Commonwealth Serum Laboratories en Australie sous le nom de « Stonefish antivenom » [14].

Il est préparé par hyperimmunisation de chevaux avec du venin de *Synanceja trachynis*. Il contient des globulines purifiées, concentrées et standardisées auxquelles est rajouté du crésol à 0,3%.

Il se présente en ampoule de 2 ml environ contenant 2000 unités. Chaque unité neutralise 0,01 mg de venin donc 1000 unités neutralisent 10 mg de venin, ce qui correspond environ à la quantité de venin contenue dans une épine.

Indications : toute envenimation par poisson-pierre.
Posologie et mode d'administration :
La dose initiale va dépendre du nombre de piqûres visibles.

1 à 2 piqûres : 2000 unités (1 ampoule)
3 à 4 piqûres : 4000 unités (2 ampoules)
5 à 6 piqûres : 6000 unités (3 ampoules)

Il doit être administré par voie IM mais dans les cas graves, la voie IV en perfusion peut être utilisée. Devant la persistance des symptômes ou leur aggravation et la certitude d'envenimation par poisson-pierre, les doses initiales peuvent être répétées.
Précautions :
Il faut prendre en compte le risque anaphylactogène du sérum de cheval.
Conditions d'utilisation :
Malheureusement, ce sérum est très vite périmé (6 mois). De plus, ses conditions de conservation sont astreignantes puisqu'il doit être gardé à l'abri de la lumière au frais entre 2 et 8°C.

En conclusion, les plongeurs doivent se contenter d'admirer les *Pterois* sans essayer de les toucher ou de les attraper. Par ailleurs, le mimétisme parfait des autres rascasses les rendant pratiquement invisibles, il est préférable d'éviter de marcher dans leurs habitats de prédilection (zones rocheuses, platiers…) sans une bonne paire de chaussures aux pieds. De plus, toute manipulation de l'animal est à proscrire, car, même mort, il reste dangereux [15].

3. LES TRACHINIDAE

3.1. Description

Trachinus draco (grande vive) et *Echiichthys vipera* (petite vive) sont parmi les poissons les plus venimeux de la zone tempérée. Ce sont des poissons allongés d'une taille variant de 15 à 50 cm en moyenne et chassant à l'affût enfouis dans le sable dans des eaux peu profondes.

3.2. Appareil venimeux, venin et circonstances d'envenimation

L'appareil venimeux est constitué de 5 à 7 épines dorsales et d'une épine operculaire de chaque côté, robuste et fortement ossifiée. Le venin, thermolabile, a des propriétés neurotoxiques et hémolytiques.

On peut se faire piquer en marchant sur le poisson dans les fonds sableux au bord des plages ou en le décrochant d'une ligne ou d'un filet. La vive peut se montrer agressive et défendre son territoire en s'aidant de ses épines operculaires [16].

3.3. Clinique, traitement et prévention

La clinique et le traitement rejoignent ceux des *pterois*. La douleur particulièrement intense est traitée efficacement par la technique du choc thermique. Quant à la prévention, elle est la même que pour les piqûres de raies.

4. LES RAIES

4.1. Description

Raie à taches noires, *Taeniura melanospila.* © F. Rual.

Les raies sont parmi les poissons les plus souvent incriminés dans les envenimations marines du fait d'une part de leur évolution en eau peu profonde et d'autre part de leur excellent camouflage sur fond sablonneux où se concentrent les plaisanciers. On distingue les raies évoluant en pleine eau (les *Mylobatidae)* qui, ne se laissant pas approcher, ne présentent qu'un danger potentiel de celles, camouflées sur le fond (*Dasyatidae, Rhinopteridae, Urolophidae…*) qui représentent une menace bien réelle. Elles se répartissent sur l'ensemble des océans [17].

4.2. Appareil venimeux et venin

Il est constitué par le ou les longs dards finement dentelés fixés solidement à la queue de l'animal. Le dard est recouvert d'une gaine qui se déchire lors de la piqûre libérant ainsi le venin dans la plaie. Ce dernier contient des enzymes d'action locale et des protéines thermolabiles cardiotoxique et neurotoxiques [18].

4.3. Circonstances d'envenimation

Face au danger, la raie fuit en fouettant violemment de sa queue hérissée de dards tout ce qui se trouve à sa portée [19]. On distingue alors trois situations typiques :

- la victime marche dans l'eau ou saute à l'eau et pose le pied sur une raie. La piqûre concerne alors le pied, la cheville ou le mollet. C'est le mode d'envenimation le plus courant.
- la victime est piquée en plongeant. Toute région du corps peut être atteinte.
- la victime est blessée hors de l'eau en manipulant une raie pêchée (même une raie morte peut être dangereuse). Les extrémités sont les plus touchées.

4.4. Clinique

La plaie peut être triangulaire, comme la section du dard, en cas de piqûre simple ou large et dilacérée si le coup est porté latéralement. Des débris de dard ou de gaine peuvent être retrouvés. La douleur immédiate est très intense et gagne progressivement les régions voisines. Elle peut persister plusieurs jours par élancements intermittents. Un œdème chaud, rouge, dur et douloureux apparaît pouvant être associé à des suffusions hémorragiques. Le pourtour de la plaie développe un aspect cyanotique puis nécrotique qui évoluera vers une escarre. Des lymphangites sont fréquentes

Sur le plan général, une angoisse, une confusion, et même un délire peuvent apparaître, associés à des nausées et vomissements. Des crampes, des tremblements et une paralysie spastique peuvent atteindre le membre piqué et se généraliser. Palpitations, hypotension, troubles du rythme, ischémie myocardique et perte de connaissance ainsi qu'une détresse respiratoire sont possibles dans les cas les plus graves [20, 21].

Les décès sont extrêmement rares et le plus souvent dus à des piqûres intra-thoraciques ou intra-abdominales. Le plus souvent, l'évolution est favorable dans des délais augmentés par une surinfection (80% des cas) en quelques semaines à quelques mois. Cependant, des séquelles tardives peuvent être observées plusieurs années après [22].

4.5. Conduite à tenir

Le traitement des blessures de raie est avant tout symptomatique. Mais dans de nombreux cas, en milieu hospitalier, il est indispensable de confier le blessé au chirurgien. La radiographie permet de visualiser des fragments de dard, mais la gaine est radiotransparente. Les pansements aux antiseptiques iodés et l'antibiothérapie sont systématiquement prescrits. La vaccination antitétanique doit être vérifiée et mise à jour si nécessaire, voire complétée par une sérothérapie antitétanique. Le traitement est long (parfois plusieurs mois). Enfin, l'évolution fréquente vers la nécrose et la formation d'escarres nécessitera un geste chirurgical avec excision et quelquefois greffe ultérieure [23].

Il n'y a pas de sérum antivenimeux pour neutraliser le venin de raie [24].

4.6. Prévention

Le port de chaussures est préférable pour marcher dans les zones sableuses ou vaseuses. Taper le sol devant soi permet de prévenir les raies de sa présence et les fait fuir le plus souvent. La qualité de la chair de raie étant médiocre, les chasseurs sous-marins peuvent donc éviter le risque de piqûre en ne les chassant pas. Les pêcheurs aux filets se muniront de gants épais et couperont la queue de l'animal avant de le stocker. Cependant, il faut garder à l'esprit que le dard même isolé garde tout son potentiel lésionnel et toxique [25].

5. LES POISSONS-CHATS

5.1. Description

Les espèces venimeuses sont de la famille des *Plotosidae*. Les adultes sont rarement observés alors que les jeunes individus se rencontrent régulièrement dans quelques mètres d'eau sur fond d'herbier formant de véritables pelotes noires compactes assurant ainsi, avec leurs épines venimeuses, une défense collective efficace.

Poisson chat *Plotosus anguillaris*. © Pierre Laboute.

5.2. Appareil venimeux, venin et circonstances d'envenimation

L'appareil venimeux est constitué de trois épines autobloquantes robustes et fortement ossifiées en avant des nageoires dorsales et pectorales. Les glandes à venin, situées de part et d'autre des épines, contiennent une protéine thermolabile et hydrosoluble (la plototoxine) dont les propriétés sont neurotoxiques, hémolytiques, vasoconstrictives et nécrotiques

On peut se faire piquer en marchant sur le poisson dans les fonds vaseux ou en le décrochant d'une ligne ou d'un filet, mais aussi en tentant de scinder à la main une masse de juvéniles [26].

5.3. Clinique, traitement et prévention

Ils rejoignent ceux de la raie.

6. LES ACANTHURIDAE

6.1. Généralités et description

Appelés aussi poissons-chirurgiens, ce sont des poissons très répandus dans les eaux tropicales. Ils sont de forme oblongue de 20 à 60 cm de long. Leur chair est appréciée.

Poisson chirurgien *Acanthurus leucosternon*. © F. Rual.

6.2. Appareil venimeux, venin et circonstances d'envenimation

Les poissons-chirurgiens doivent leur nom à leur appareil venimeux. Ils portent de chaque côté de la base de la queue, baignant dans une sécrétion de crinotoxines, une épine érectile tranchante et acérée comme une lame de scalpel. L'envenimation se fait par coupure et parfois véritable lacération des chairs par l'épine enduite de venin (celui-ci est encore mal connu) [27].

Ils ne sont pas agressifs et la plupart des blessures occasionnées par ces poissons se produisent lors de leur manipulation par des chasseurs sous-marins tentant d'extraire leur flèche ou par des pêcheurs les décrochant de leur filet.

6.3. Aspect clinique

La blessure est très douloureuse et peut le rester pendant plusieurs heures. Elle irradie dans tout le membre. Les berges deviennent cyanotiques et le pourtour érythémateux. La surinfection est très fréquente. Les tendons peuvent être atteints ce qui nécessite une réparation chirurgicale (si tant est que le patient veuille bien avoir à faire à un autre chirurgien !). La cicatrisation peut être longue [28, 29].

Les symptômes généraux sont discrets à type de nausées et parfois vomissements.

6.4. Conduite à tenir et prévention

Le traitement est symptomatique, à visée essentiellement antalgique et anti-infectieuse. Un avis chirurgical peut être nécessaire en fonction de la localisation ou de l'étendue des lésions. La prévention consiste simplement à manipuler ces poissons avec précaution (Même des gants épais peuvent être coupés par les stylets).

7. LES SIGANIDAE

7.1. Description

Tous du genre *Siganus*, les picots, ou poissons-lapins, sont très communs (en particulier le " picot gris " (*S. oramin* ou *S. argenteus*)) et leur chair est très appréciée. Ce sont des herbivores mesurant 20 à 40 cm de long, de forme ovale.

7.2. Appareil venimeux et circonstances d'envenimation

Comme pour les poissons-chirurgiens, les picots tirent leur nom de leur appareil venimeux. En effet, il se distingue des autres familles de poissons par un nombre très élevé d'épines : 7 anales, 4 ventrales et 13 dorsales. Toutes sont venimeuses et portent des glandes à venin de structure analogue à celles des *Pterois*. Le venin est mal connu, il contient une protéine thermolabile [30].

Les piqûres sont le fait de pêcheurs ou de plongeurs qui manipulent le poisson sans précaution.

7.3. Aspect clinique

Le tableau clinique est dominé par la douleur (les anglo-saxons appellent ironiquement les picots : " happy moments " !) et le risque infectieux important. Bien prise en charge sur le plan septique, l'évolution est favorable en quelques jours.

7.4. Conduite à tenir et prévention

Le traitement et la prévention sont semblables à ceux préconisés pour les poissons-chirurgiens.

8. LES MURENIDAE

8.1. Description

Ce sont des poissons très allongés, à la musculature impressionnante dont la mauvaise réputation est en grande partie fondée sur leur aspect peu engageant et leur mine patibulaire. Leur répartition est ubiquitaire [31].

***Gymnothorax javanicus*.** © F. Rual.

8.2. Appareil vulnérant et venin

Leur gueule très puissamment musclée et armée de nombreuses dents tranchantes et recourbées vers l'arrière peut infliger de sévères morsures.

La venimosité des murènes ne fait pas l'unanimité. S'il est vrai qu'elles ne possèdent pas d'appareil venimeux véritable, la muqueuse palatine de certaines espèces sécrète une crinotoxine thermostable ayant une action hémolytique. Le venin pénètre dans les tissus par les blessures faites par les dents.

8.3. Aspect clinique

Les blessures peuvent être très délabrantes. Elles sont très hémorragiques et se surinfectent constamment. Il n'y a pas de signes généraux d'envenimation.

8.4. Conduite à tenir et prévention

Le traitement sera une fois de plus symptomatique, en insistant sur le lavage immédiat abondant de la plaie, la prise en charge de l'hémorragie, le recours à la chirurgie et l'antibiothérapie systématique.

La prévention passe par la vigilance en plongée (regarder où l'on pose ses mains, jeter un regard circulaire dans une cavité avant de l'explorer…). Le nourrissage et la provocation doivent être proscrits. Le port de chaussures fermées pour marcher dans les rochers est recommandé.

CONCLUSION

Si les envenimations dues aux poissons sont fréquentes, elles sont fort heureusement rarement graves et les venins de poissons n'entraînent le plus souvent que des signes locaux ou locaux régionaux associés à la douleur. Il convient toutefois de prendre en charge tous ces accidents avec le plus grand sérieux du fait du risque lésionnel potentiel et du risque septique constant qu'ils présentent. Le caractère thermolabile de la plupart des venins de poissons permet d'obtenir une amélioration rapide du tableau clinique et en particulier de la douleur par la mise en œuvre d'un moyen de lutte simple et peu coûteux.

La prévention passe par la connaissance du milieu, le bon sens, la prudence et le port de protection (gants et chaussures).

RÉFÉRENCES

1. Rual F. Les envenimations marines en Nouvelle-Calédonie, 1999. Thèse Med. Bordeaux II.
2. Halstead BW. Poisonous and venomous marine animals of the world. Princeton : Darwin Press Inc., 1988, 1168 p.
3. Halstead BW, Auerbach PS, Campbell D. A colour atlas of dangerous marine animals. Boca Raton: Wolfe Medical Publications, 1990, 192 p.
4. Victoire P. *Pterois volitans*, rascasse venimeuse des mers chaudes. Effets de la piqûre par les épines de ses nageoires, 1994. Thèse Med. Bordeaux II.
5. Fourmanoir P, Laboute P. Poissons de Nouvelle-Calédonie et des Nouvelles-Hébrides. Paris : Ed. du Pacifique, 1976, 376 p.
6. Gail R, Rageau J. Premières observations sur un poisson venimeux de la Nouvelle-Calédonie : la synancée. Bull Soc Path Exot 1956 ; 4 : 846 - 854.
7. Cosson A. L'homme et la faune marine dangereuse du littoral réunionnais, 1995. Thèse Med. Aix-Marseille II.
8. Poh CH, Yuen R, Khoo HE, Chung M, Gwee M, Gopalakrishnakone P. Purification and partial characterization of stonustoxin (lethal factor) from *Synanceja horrida* venom. Comparative Biochem Physiol 1991 ; 99 : 793-798.
9. Yven R, Poh C. Stonustoxin, a status review. Toxicon 1992; 30.
10. Sugahara K, Yamada S, Sugiura M, Takeda K, Yuen R, Khoo HE *et al*. Identification of the reaction product of the purified hyaluronidase from stonefish (*S. horrida*) venom. Bioch J 1992 ; 283 : 99-104.
11. Chippaux JP, Goyffon M. Envenimations et intoxications par les animaux venimeux ou vénéneux. I.Généralités. Med Trop 2007 ; 66 : 215-220.
12. Knight WK *et al*. Scorpaenidae envenomation. J Amer Med Assoc 1985 ; 253 : 807-810.
13. De Haro L, Prost N, Arditti J, David JM, Valli M. Efficacité du " choc thermique " dans le traitement des envenimations par vives et rascasses : expérience du Centre Antipoison de Marseille au cours de l'été 1999 J. Eur. Urgences 2001 ; 14 : 171-173.
14. Meier J, White J. Clinical toxicology of animal venoms and poisons. New York: CRC Press, 1995, 768 p.
15. Goyffon M, Heurtault J. La fonction venimeuse. Paris : Masson, 1994, 284 p.
16. Bedry R, De Haro L. Envenimations ou intoxications par animaux venimeux. IV. Vertébrés aquatiques venimeux. Med Trop 2007 ; 67 : 111-116.
17. Geistdoerfer P, Goyffon M. Animaux aquatiques dangereux. Encycl. Méd.Chir. Paris. Toxicologie. 16-078 C-10,1991.

18. Lagraulet J. Animaux aquatiques dangereux. Encycl. Méd. Chir. Paris. Intoxications. 16078 C 10-12, 1982.
19. Auerbach PS. Marine envenomations. New Engl J Med 1991; 325 : 486 - 493.
20. Lagraulet J, Tapu J, Cuzon G, Fabre-Teste R, Toudic A. Piqûres par poissons venimeux en Polynésie Française. Nouv Press Med 1973 ; 28 : 93-97.
21. Golman T. Animaux marins dangereux, 1994. Thèse Med. Paris V.
22. Agnew PS, Borden AL. Pedal envenomation by a stingray. J Am Ped Med Assoc 1987 ; 77 : 559 - 561.
23. Coleman N. Hazardous sea creatures. A personal survival guide. Sea Australia Resource Center edit, 1993, 63 p.
24. Edmonds C. Dangerous marine creatures. Sidney : Reed Books Pty. Ltd., 1989, 192 p.
25. Williamson J, Fenner P, Acott C. Medical aspects of marine envenomation and poisoning. In: B Covacevich J, Davine P, Pearn J (Eds.), Toxic plants and animals (a guide for Australia), Brisbane: William Brooks ; 1987 ; 215 - 239.
26. Burnett JW, Calton GJ, Morgan RJ. Catfish poisoning. Cutis 1987 ; 35 : 208.
27. Rual F. Les envenimations marines : l'exemple de la Nouvelle-Calédonie. Méd Trop 1999 ; 59 : 287-297.
28. Bahuaud J. Blessures par animaux marins en milieu tropical. In: Courbil LJ (Ed.), Chirurgie d'urgence en situation précaire, Paris : Pradel édit ; 1996 ; 610 - 629.
29. Bahuaud J, Paux P, Ferro R. Blessures par animaux marins en Nouvelle-Calédonie et ses dépendances. Méd Trop 1982 ; 42 : 185 - 195.
30. Kizer KW. Marine envenomations. J Tox Clin 1983-1984 ; 21 : 527-555.
31. Catala R. Offrandes de la mer. Paris : Ed. du Pacifique, 1977, 336 p.

Chapitre 21

LES MOLLUSQUES VENIMEUX

François RUAL

Les mollusques venimeux se répartissent en deux classes : les gastéropodes, qui comprennent surtout les cônes, et les céphalopodes.

Les envenimations induites par les mollusques sont rares, mais potentiellement mortelles du fait de la toxicité et de la thermostabilité des venins et de l'absence de sérum antivenimeux [1].

1. LES CÔNES

1.1. Description

Conus géographus. © Pierre LABOUTE.

Les cônes ne sont pas les seuls gastéropodes venimeux. En effet, ils appartiennent à un groupe très évolué, les toxoglosses, qui comprennent aussi les mitres, les térèbres et les turridés. Mais c'est chez les cônes que l'appareil venimeux a atteint son plus grand perfectionnement, et eux seuls présentent un danger pour l'homme. Très répandus en zone tropicale, ils sont très prisés des collectionneurs pour leur beauté et la variété de leurs dessins, mais aussi de certains peuples pour la consommation. Ils représentent un réel danger lorsqu'on les manipule [2, 3].

Ils sont classés en trois groupes selon leur régime alimentaire :

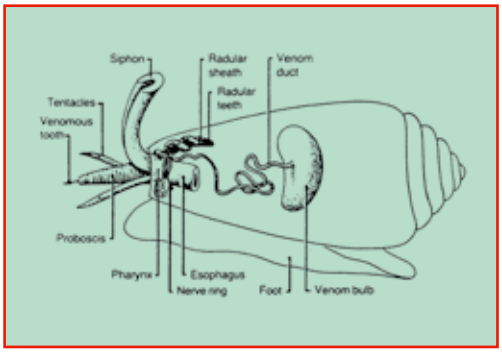
• Les piscivores se nourrissent de poissons (*C. géographus, C. striatus, C. magus, C. tulipa, C. gloriamaris,* …). Ils sont considérés comme les plus dangereux, le cône géographe (*Conus geographus*) en particulier,

• Les malacophages s'attaquent aux mollusques (*C. textile, C. marmoreus, C. aulicus*, …). Les gros spécimens, en particulier, sont dangereux,

• Les vermivores font des festins de vers (*C. leopardus, C. litteratus, C. imperialis*,…). Leur venin n'est pas vraiment nocif pour les mammifères.

De plus, nous citerons pour mémoire le *Glaucus atlanticus*, nudibranche pélagique, qui réutilise pour sa défense les cellules venimeuses des cnidaires dont il se nourrit [4, 5].

1.2. Appareil venimeux et venin



Situé à l'avant de l'animal, sur sa face dorsale, l'appareil venimeux des cônes est extrêmement perfectionné. Il est constitué d'une glande venimeuse reliée au pharynx par un canal venimeux et d'un sac radulaire fabriquant des dents radulaires, véritables petites fléchettes miniatures. Un troisième élément intervient : le proboscis, comparable à une sarbacane [6].

Les venins de cônes sont thermostables et contiennent une extraordinaire diversité de substances actives. On trouve, parmi elles, les conotoxines (α, χ, δ, κ, μ, σ, ψ, ω), petits peptides (9 à 29 acides aminés) agissant sur les canaux ioniques et les récepteurs du système neuromusculaire et du système nerveux central en pré ou post synaptique. Mais aussi des protéines cardiotoniques, convulsivantes, vasoactives, prurigisantes… et des enzymes facilitant la diffusion du venin [7].

1.3. Circonstances d'envenimation

Les cônes peuvent piquer lorsqu'ils sont manipulés ou stockés dans un sac au contact de la peau ou pire dans le maillot de bain. Les victimes peuvent être aussi piquées par des cônes oubliés dans le fond d'une plate ou sur le pont d'un bateau [8].

1.4. Aspects cliniques

Les envenimations par petits cônes vermivores se limitent le plus souvent à une atteinte locale avec douleur modérée et macule érythémateuse. Par contre, les gros cônes, en particulier les piscivores, peuvent entraîner des manifestations locales sévères et un tableau général alarmant.

1.4.1. Signes locaux

Le point de piqûre est souvent ischémique ou érythémateux en macule. On peut y retrouver la fléchette fixée. La douleur peut être modérée à très intense, irradiant rapidement dans tout le membre et associée à un engourdissement avec paresthésies, œdème, suffusions hémorragiques et cyanose.

1.4.2. Symptomatologie générale

Le tableau s'installe rapidement et comprend une sensation de soif constante, un prurit généralisé, des nausées et des vomissements, des raideurs et des douleurs diffuses pouvant apparaître dés la première heure, des tremblements et des spasmes ainsi qu'une paralysie bulbaire avec diplopie, dysarthrie, dysphagie, paralysie faciale et oculaire, enfin une détresse respiratoire par atteinte du diaphragme qui peut aboutir à la mort du patient par asphyxie [9].

1.5. Conduite à tenir et prévention

Le venin de cône est thermostable et il n'existe malheureusement pas de sérum antivenimeux pour le neutraliser. Le traitement se limite donc aux principes généraux de traitement des envenimations. Mais il faut insister sur le risque vital de telles envenimations (en particulier chez l'enfant) et le caractère d'urgence absolu que nécessite leur prise en charge.

La meilleure des préventions serait de ne pas manipuler les cônes. Mais cela paraît illusoire. C'est pourquoi il est nécessaire d'informer la population et particulièrement les enfants et les touristes qui sont les plus exposés, des dangers que représentent les cônes. Les conseils sont de se méfier de tous les cônes, de faire rentrer l'animal dans sa coquille avec une baguette, de le manipuler par le gros bout en le tenant à distance (mais ce n'est pas sans danger, car le proboscis est suffisamment long pour piquer en arrière !), de ne jamais laisser traîner un cône à portée d'un enfant en bas âge (fonds du bateau, plage, seau,…), de ne jamais stocker un cône (même une coquille apparemment vide peut contenir l'animal au tréfonds de ses spires) dans le maillot de bain ou une poche, même si cela est très pratique et de ne jamais le stocker non plus dans un sac porté à la ceinture ou au contact de la peau, les fléchettes pouvant le traverser, il faut lui préférer un récipient rigide et fermé [10].

1.6. Conclusion

Si les cônes sont dangereux lors de leur manipulation, en revanche il n'y a pas de risque à les observer dans leur milieu naturel. Par ailleurs, les venins de cônes ont un grand intérêt biomédical. La grande diversité et la haute spécificité de leurs toxines en font des outils de travail très recherchés non seulement pour l'étude des fonctions neurobiologiques, mais également comme agent thérapeutique en médecine (antalgiques, anticonvulsivants) [11].

2. LES CÉPHALOPODES

2.1. Description

Poulpe *H. lunulata.*

Les poulpes, les seiches et les calmars sont fort appréciés pour leurs qualités gustatives dans le monde entier. Or si beaucoup de gens connaissent les mâchoires chitineuses en forme de «bec de perroquet » des céphalopodes, peu savent qu'ils sont venimeux et pour certains mortels.

Les seuls cas d'envenimations mortelles sont le fait de tout petits poulpes dépassant rarement 20 cm de diamètre et connus des anglo-saxons sous le nom de « *blue ringed octopus* » ou « *blue banded octopus* », en français, « poulpe à ocelles bleus ». Ils présentent des anneaux bleus-électriques sur fond brun-jaunâtre les rendant très attrayants pour le plongeur ou le promeneur non averti. On distingue 2 espèces en Océanie : *Hapalochlaena maculosa* (au sud) et *H. lunulata* (au nord) [12, 13].

On peut les trouver dans très peu d'eau, sur les platiers.

2.2. Appareil venimeux et venin

Il est constitué de 4 glandes salivaires (glandes à venin), 2 antérieures et 2 postérieures, reliées à la masse buccale par des canaux salivaires

Les deux mâchoires chitineuses en forme de bec de perroquet sont très puissantes et capables de percer les carapaces de crabes. Le venin n'est pas injecté, mais s'infiltre dans la plaie lors de la morsure.

Le venin contient l'une des toxines biologiques les plus puissantes actuellement connues. Il s'agit d'une neurotoxine thermostable de faible poids moléculaire : la maculotoxine (ou tétrodotoxine) bloquant les canaux sodiques de la membrane neuronale, et par la même la conduction nerveuse. Cela entraîne une paralysie flasque avec possible détresse respiratoire aiguë par atteinte diaphragmatique et décès, en l'absence de traitement [14].

De plus, le venin contient une hyaluronidase permettant une diffusion plus rapide des toxines dans les tissus.

Le contenu des glandes d'un seul poulpe suffirait à tuer 10 hommes adultes de 75 kg.

2.3. Circonstances d'envenimation

Il n'y a aucun risque d'agression de la part des céphalopodes. Les morsures peuvent survenir lors de manipulations par des plongeurs ou des promeneurs attirés par la beauté de ces animaux (en particulier les poulpes à ocelles) ou encore par des pêcheurs [15].

2.4. Aspect clinique

Localement, on peut voir deux petites plaies en arc de cercle, hémorragiques ou non, avec œdème et induration. La morsure est relativement peu douloureuse.

Dans le cas des envenimations par morsure d' *Hapalochlaena,* le tableau clinique s'installe progressivement, dans les minutes qui suivent, dans l'ordre suivant : engourdissement et paresthésies des lèvres, de la langue et du cou, puis nausées et parfois vomissements, puis troubles visuels, ptôsis et paralysie oculaire en mydriase, puis troubles de la parole et de la déglutition, et enfin sensation de faiblesse musculaire avec troubles de la coordination évoluant vers une paralysie complète intéressant aussi le diaphragme entraînant une dyspnée avec cyanose puis le décès par asphyxie. La paralysie cède entre la 4ème et la 12ème heure. Une bradycardie et une hypotension sont notées dans les cas sévères. Il n'y a pas d'altération de la conscience. La guérison est sans séquelle [9].

Les autres céphalopodes sont capables de déclencher nausées, vomissements, asthénie et hypotension pendant quelques heures.

2.5. Conduite à tenir

2.5.1. Sur le terrain

Si la paralysie respiratoire s'est déjà installée, les manœuvres de secourisme seront débutées immédiatement (bouche-à-bouche et massage cardiaque externe). Il est important de parler en permanence au patient qui reste conscient même s'il ne peut communiquer. L'évacuation vers un service de réanimation est la règle [16].

2.5.2. Au centre hospitalier

Il n'existe pas de sérum antivenimeux. Le traitement est purement symptomatique, avec ventilation assistée rarement nécessaire plus de 12 heures, et réanimation cardiaque si besoin. Antihistaminiques, corticoïdes et adrénaline sont utilisés pour lutter contre une éventuelle réaction d'hypersensibilité ou un bronchospasme. Sérothérapie antitétanique et soins locaux sont également de mise [17].

2.6. Prévention

Il faut impérativement éviter toute manipulation du poulpe à ocelles bleus. Quant aux autres céphalopodes, il faut savoir qu'un risque de morsure existe. Cependant, j'ai joué de nombreuses fois avec des poulpes communs (*Octopus vulgaris*), et je n'ai jamais constaté d'agressivité de leur part.

2.7. Conclusion

Les envenimations par les céphalopodes sont toujours du fait de l'homme qui va au contact de l'animal. Ceci rend aisée la prévention en théorie puisqu'il suffit d'éviter ce contact. Encore faut-il avoir connaissance du danger !

RÉFÉRENCES

1. Rual F. Les envenimations marines en Nouvelle-Calédonie, 1999. Thèse Med. Bordeaux II.
2. Halstead BW. Poisonous and venomous marine animals of the world. Princeton : Darwin Press Inc., 1988, 1168 p.
3. Halstead BW, Auerbach PS, Campbell D. A colour atlas of dangerous marine animals. Boca Raton: Wolfe Medical Publications, 1990, 192 p.
4. Williamson J, Fenner P, Acott C. Medical aspects of marine envenomation and poisoning. In: B Covacevich J, Davine P, Pearn J (Eds.), Toxic plants and animals (a guide for Australia), Brisbane: William Brooks ; 1987 ; 215 - 239.
5. Catala R. Offrandes de la mer. Paris: Ed. du Pacifique, 1977, 336 p.
6. Goyffon M, Heurtault J. La fonction venimeuse. Paris : Masson, 1994, 284 p.
7. Geistdoerfer P, Goyffon M. Animaux aquatiques dangereux. Encycl. Méd.Chir. Paris. Toxicologie. 16-078 C-10,1991.
8. Edmonds C. Dangerous marine creatures. Sidney : Reed Books Pty. Ltd., 1989, 192 p.
9. Bedry R, De Haro L. Envenimation par invertébrés marins. Med Trop 2007 ; 67 : 223-231.
10. Rual F. Les envenimations marines : l'exemple de la Nouvelle-Calédonie. Méd Trop 1999 ; 59 : 287-297.
11. Walker MJA, Masuda VL. Toxins from marine invertebrates. In: Hall S, Strichartz G (Eds.), Marine toxins, ACS Symposium Series 418, Washington, DC : American Chemical Society ; 1990 ; 313 - 332.
12. Kizer KW. Marine envenomations. J Tox Clin 1983-1984 ; 21 : 527-555.
13. Coleman N. Hazardous sea creatures. A personal survival guide. Sea Australia Resource Center edit, 1993, 63 p.
14. Lagraulet J. Animaux aquatiques dangereux. Encycl. Méd. Chir. Paris. Intoxications. 16078 C 10-12, 1982.
15. Auerbach PS. Marine envenomations. New Engl J Med 1991 ; 325 : 486 - 493.
16. Meier J, White J. Clinical toxicology of animal venoms and poisons. New York : CRC Press, 1995, 768 p.
17. Chippaux JP, Goyffon M. Envenimations et intoxications par les animaux venimeux ou vénéneux. I.Généralités. Med Trop 2007 ; 66: 215-220.

Chapitre 22

LES CNIDAIRES

François RUAL

1. INTRODUCTION

Longtemps considérés comme des végétaux par les scientifiques, ce n'est qu'au XVIII^{ème} siècle que le Dr. de Peysonnel constata, le premier, la nature animale des cnidaires. Les cnidaires sont en fait des invertébrés regroupés en quatre classes : les Hydrozoaires (HDZ), les Scyphozoaires (SCZ), les Cubozoaires (CBZ) et les Anthozoaires (ATZ) [1, 2], parmi lesquelles on retrouve les méduses (formes libres), les anémones (formes fixées) et les plumes de mer et coraux (formes à squelette). Il en existe une très grande variété de formes, de couleurs et de tailles et ils sont répandus dans tous les océans. Ils se présentent globalement sous la forme d'un sac délimitant une cavité digestive avec un seul orifice faisant fonction à la fois de bouche et d'anus. Cet orifice ano-buccal est entouré de tentacules dont la paroi possède des cellules venimeuses, les cnidocytes, qui donnent leur nom aux cnidaires et ont un rôle offensif et défensif [3].

Plumes blanches *Lytocarpus*. © F. RUAL.

2. LES DIFFÉRENTS CNIDAIRES

2.1. Les « plumes de mer » (HDZ)

Les plus communément rencontrées sont les plumes brunes du genre *Aglophenia* ou les plumes blanches du genre *Lytocarpus*. Elles ont un aspect de plume ou de feuille de fougère [4].

2.2. Les coraux

On regroupe, sous cette dénomination, les cnidaires possédant un squelette calcaire rigide. On y trouve les madrépores (ATZ) et les fameux « coraux de feu » ou *Millepora* (HDZ) [4].

Coraux de feux *Millepora*. © F. RUAL.

2.3. Les anémones

On regroupe, sous le nom d'anémones, plusieurs ordres de cnidaires. Elles n'existent que sous forme de polypes, mais certaines peuvent prendre des proportions gigantesques et atteindre plus d'un mètre de diamètre [5].

2.4. Les méduses

Elles regroupent :

Les physalies (HDZ) (appelées également « méduses à fils bleus » ou « galère portugaise ») appartiennent au genre *Physalia* (*P. physalis, P. utriculus*). Leurs filaments peuvent mesurer plus de 20 mètres et se rompent facilement. Ils sont alors invisibles et d'autant plus surprenants pour les nageurs qui se font piquer [6].

Les méduses d'hydrozoaires sont caractérisées par la présence d'un voile qui rétrécit l'orifice de la cloche (ou ombelle) et les différencie des autres méduses.

Les méduses « classiques » (SCZ) avec ombelle circulaire sous laquelle partent de nombreux tentacules entourant l'orifice ano-buccal : *Pelagia noctiluca* présente notamment en mer Méditerranée [7, 8], *Cyanea capillata, Chrysaora quinquecirrha* [9].

Les cuboméduses (CBZ) comme leur nom l'indique ont une ombelle d'allure cubique d'où partent à chaque angle inférieur un ou plusieurs tentacules.

Ces dernières sont avec les physalies, les plus dangereuses des cnidaires. Elles sont régulièrement responsables de décès en Australie [10].

3. APPAREIL VENIMEUX : LE CNIDOCYTE

C'est une cellule spécialisée, sécrétrice et sensorielle, contenant une capsule operculée, le nématocyste, rempli de venin et dont la paroi se prolonge par un tube barbelé très fin invaginé en spirale (figure 1). Celui-ci est dévaginé brutalement au moindre stimulus, perce la peau et y déverse son venin [11].

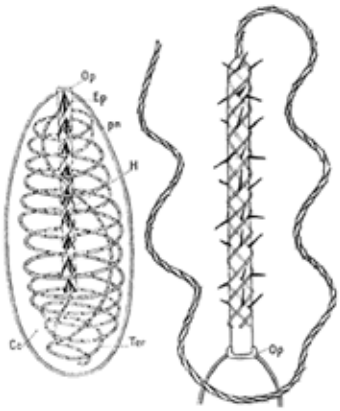


Figure 1. Schéma du nématocyste : A gauche, avant la décharge, à droite, après la décharge. Cc : contenu capsulaire, Ep : épines, H : hampe. Op : opercule pn : paroi, Ter : tube terminal [11].

4. VENIN

C'est en effectuant des expériences avec des extraits de cnidaires que deux chercheurs français, Richet et Portier, ont découvert en 1902 le phénomène d'anaphylaxie.

Les venins de cnidaires font l'objet de nombreuses études, mais leur nature précise et leur mode d'action chimique demeurent encore assez flous [12]. On peut cependant affirmer qu'ils contiennent tous des protéines de haut poids moléculaires dont de nombreuses enzymes. L'une des actions les plus souvent rapportées est la cytolyse (hémolyse, nécrose cutanée). On trouve par ailleurs de nombreux polypeptides dans les venins d'anémones [13]. Ils ont des propriétés cardiotoxiques, neurotoxiques et/ou cytotoxiques [9, 14, 15].

Mais la connaissance de l'ensemble des propriétés et des actions des venins de cnidaires est encore loin d'être acquise [16].

5. CIRCONSTANCES D'ENVENIMATION

Les accidents surviennent lors d'un contact de la peau nue avec l'animal ou une partie de l'animal. Cela peut se produire en plongée (apnée ou scaphandre), pendant la baignade, sur la plage avec des animaux échoués, en manipulant des filets ou tout autre objet ayant eux-mêmes été en contact avec des cnidaires, sur les platiers en marchant dans l'eau ou encore à domicile en nettoyant un aquarium [17].

6. ASPECTS CLINIQUES

6.1. Signes locaux

Plus la peau de la zone atteinte est fine et les lésions étendues, plus les signes seront importants. La douleur est immédiate, elle peut être modérée à intense, le plus souvent à type de brûlure ou de décharge électrique. L' érythème est constant et dessine la trace des filaments dans les cas d'envenimation par méduses. Les « coraux de feu » entraînent la formation de papules très prurigineuses [18]. Des vésicules avec suffusion hémorragique surviennent avec certaines espèces d'anémones et de méduses comme les physalies. Une nécrose cutanée peut survenir, ainsi qu'une atteinte oculaire. L'évolution se fera vers la cicatrisation en quelques semaines avec parfois persistance de cicatrices et de signes locaux à type de prurit, de parésie, d'hyposensibilité [19].

6.2. Signes généraux

L' immense majorité des envenimations par cnidaire n'induit pas de signes généraux. Cependant, ces signes peuvent apparaître dans les envenimations sévères. Celles-ci dépendent de l'espèce en cause mais aussi du rapport surface lésionnelle / poids de la victime et du terrain (allergie, insuffisance respiratoire,…). Les cas les plus graves sont attribués aux envenimations par cuboméduses australiennes [20-22] et en particulier par la plus dangereuse de toutes : *Chironex fleckeri* (et dans une moindre mesure *Chiroplasmus quadrigatus*) [23] . Le décès peut survenir très rapidement dans un tableau associant dépression respiratoire, collapsus cardiovasculaire et troubles de la conscience [24].

Un autre tableau clinique appelé syndrome d'Irukandji est associé classiquement à de petites cuboméduses australiennes telles que *Carukia barnesi* [25]. Cependant, plusieurs autres espèces de la famille des carybdéidés semblent être responsables d'un tableau similaire dans d'autres régions du globe [26, 27]. Après des signes locaux parfois très modérés, des signes généraux apparaissent en 20 à 30 minutes tels que : lipothymie, nausées, vomissements, toux, douleurs abdominales et dorsales, myalgies à type de crampes, hypersudation, prurit généralisé avec urticaire, céphalées violentes, hyperthermie, tachycardie ou bradycardie, troubles du rythme, hypertension artérielle sévère, troubles respiratoires avec œdème aigu pulmonaire. Le tableau peut évoluer vers un état de choc et la mort du patient [28, 29].

Les espèces du genre *Physalia* sp., bien connues pour les douleurs atroces que provoque le moindre contact avec leurs filaments, peuvent être responsables d'envenimations systémiques à type de malaise, nausées, céphalées, vomissements, diarrhée, douleur abdominale, myalgies, dyspnée, voire collapsus pouvant entraîner le décès [30].

Certaines anémones (par ex : *Actinia radianthuris*) peuvent elles aussi entraîner un tableau d'envenimation systémique comparable à celui des physalies avec insuffisance rénale secondaire et asthénie. Les lésions locales sont parfois ulcéro-nécrotiques et leur cicatrisation est de mauvaise qualité.

De plus, quelle que soit l'espèce en cause il faut garder à l'esprit qu'un choc anaphylactique peut survenir [31].

7. CONDUITE À TENIR

Les risques de noyades ne sont pas négligeables, il faut donc sortir la victime de l'eau et la mettre au repos.

Le rinçage à l'eau de mer est recommandé.

L' application de vinaigre (ou de jus de citron) *larga manu* avec un temps de contact d'au moins 30 secondes permet d'inactiver les nématocystes intacts de cuboméduses et des « coraux de feu » (de plus, l'acidité permet de dissoudre les microdébris calcaires des coraux qui majorent et entretiennent l'inflammation). En revanche, le vinaigre doit être évité après envenimation par physalies.

Lorsqu'il s'agit de scyphozoaires, un rinçage à l'ammoniaque, voire à l'urine, peut s'avérer efficace.

Les filaments ou tentacules adhérant à la peau seront retirés avec précaution afin d'éviter de nouvelles décharges de nématocystes. On peut utiliser une raclette ou le dos d'un couteau. Dans ce même but, il faut proscrire tout frottement avec du sable, serviette ou autre chose et l'application d'alcool ou le rinçage à l'eau douce (risque de décharge massive par phénomènes osmotiques) [32].

A titre antalgique, l'application de glace voire de « cold packs » est d'une efficacité reconnue [33].

Les gels anesthésiques sont très efficaces. Cependant dans certains cas la douleur ne cède que sous morphiniques. L'inflammation sera traitée par antihistaminiques et corticoïdes locaux ou généraux en fonction de la gravité des symptômes. Une antibiothérapie peut être instaurée pour lutter contre la surinfection, elle est particulièrement indiquée dans les blessures par corail [34].

Les cas les plus graves peuvent nécessiter des mesures de réanimation cardio-pulmonaire, ainsi que le traitement éventuel d'un choc anaphylactique [35].

L' injection de sels de calcium ou de sulfate de magnésium semble donner de bons résultats dans le traitement du syndrome d'Irukandji [36].

Il existe, en Australie, un sérum antivenimeux spécifique (CSL Box Jellyfish Antivenom) pour neutraliser le venin de cuboméduses et en particulier de *Chironex fleckeri* [37].

8. PRÉVENTION

Elle consiste à éviter le contact avec ces animaux. Problème difficile à résoudre pour qui veut continuer la pratique d'activité aquatique !

La solution consisterait à porter une combinaison, même fine, pour toute activité nautique mais elle paraît difficilement applicable par l'ensemble des usagers de la mer [35].

CONCLUSION

Les cnidaires comptent dans leurs rangs les cuboméduses et les physalies qui sont des animaux venimeux parmi les plus dangereux de l'océan, d'une part par la toxicité reconnue de leur venin, mais aussi par leur présence en pleine eau à faible profondeur comme au large, la longueur de leurs filaments presque indétectable et leur regroupement fréquent sous forme de banc. Elles sont régulièrement responsables de décès en Australie. Une meilleure connaissance des gestes à faire et surtout des gestes à ne pas faire permettrait de limiter la gravité des envenimations.

RÉFÉRENCES

1. Halstead BW. Poisonous and venomous marine animals of the world. Princeton: Darwin Press Inc., 1988, 1168 p.
2. Halstead BW, Auerbach PS, Campbell D. A colour atlas of dangerous marine animals. Boca Raton : Wolfe Medical Publications, 1990, 192 p.
3. Coleman N. Hazardous sea creatures. A personal survival guide. Sea Australia Resource Center edit, 1993, 63 p.
4. Mebs D. Animaux venimeux et vénéneux. Cachan: Lavoisier TEC & DOC, 2006, 356 p.
5. Maillaud C, Lefevre Y. Guide de la faune marine dangereuse d'Océanie. Nouméa : Ed. Au Vent des Îles, 2007, 364 p.
6. Burnett J, Calton GJ, Southcott R. The Portuguese man of war. In : B Covacevich J, Davine P, Pearn J (Eds.), Toxic plants and animals (a guide for Australia), Brisbane: William Brooks ; 1987 : 87 - 95.
7. Jiquel E. Principales envenimations en France métropolitaine : animaux marins venimeux (sauf reptiles), 1991. Thèse Med. Rennes I.
8. Queruel P, Bernard P, Goy J, Dantzer E. Envenimations par la méduse *Pelagia noctiluca* sur nos côtes méditerranéennes. Presse Méd 2000; 29: 188.
9. Houck HE, Lipsky MM, Marzella L, Burnett J. Toxicity of sea nettle (*Chrysaora quinquicirrha*) fishing tentacle nematocyst venom in culture rat hepatocytes. Toxicon 1996 ; 34 : 771 - 778.
10. Edmonds C. Dangerous marine creatures. Sidney : Reed Books Pty. Ltd., 1989, 192 p.
11. Goyffon M, Heurtault J. La fonction venimeuse. Paris: Masson, 1994, 284 p.
12. Walker MJA, Masuda VL. Toxins from marine invertebrates. In : Hall S, Strichartz G (Eds.), Marine toxins, ACS Symposium Series 418, Washington, DC : American Chemical Society ; 1990 ; 313 - 332.
13. Macek P. Polypeptide cytolytic toxins of sea anemones. FEMS Microbiology Immunology 1992 ; 105 : 121-130.
14. Bloom DA, Burnett JW, Alderslade P. Partial purification of box-jellyfish nematocyst venom isolated at the beach side. Toxicon 1998 ; 36 : 1075 - 1085.
15. Burnett JW, Weinrich D, Williamson JA, Fenner PJ, Lutz LL, Bloom DA. Autonomic neurotoxicity of jellyfish and marine animals venoms. Clin Autonomic Research 1998; 8: 125 - 130.
16. Wachsman M. Human immunosuppression induced by sea nettle(*Chrysaora quinquicerrha*) venom. Toxicon 1991 ; 29 : 386-390.
17. Geistdoerfer P, Goyffon M. Animaux aquatiques dangereux. Encycl. Méd.Chir. Paris. Toxicologie. 16-078 C-10,1991.
18. Garsaud AM. « Corail de feu ». Objectif Peau 1998 ; 6 : 393.
19. Pommerie F. Accidents provoqués par les piqûres de méduses, 1990. Thèse Med. Paris XII.
20. Tibballs J. Australian venomous jellyfish, envenomation syndromes, toxins and therapy. Toxicon 2006 ; 48 : 830 - 859.
21. Williamson J, Fenner P, Acott C. Medical aspects of marine envenomation and poisoning. In : B Covacevich J, Davine P, Pearn J (Eds.), Toxic plants and animals (a guide for Australia), Brisbane: William Brooks; 1987 ; 215 - 239.
22. Williamson JA. The marine stinger book. Newstead: Queensland State Center Inc., 1985, 46 p.
23. Holmes JL. Marine stingings in far north Queensland. Aust J Derm 1996; 37: 523 - 526.
24. Lumley J, Williamson JA, Fenner PJ, Burnett JW, Colquhoun DM. Fatal envenomation by C. *fleckeri*, the North Australian box-jellyfish : the continuing research for lethal mecanism. Med. J. Austr 1988 ; 148 : 527-534.
25. Huynh TT, Seymour J, Pereira P. Severity of Irukandji syndrome and nematocyst identification from skin scrapings. Med J Austr 2003 ; 178 : 38 - 41.

26. Little M, Seymour J. Another cause of Irukandji stingings. Med J Austr 2003 ; 179 : 654.
27. Pommier P, Coulange M, De Haro L. Envenimation systémique par méduse en Guadeloupe : Irukandji-like syndrome ? Méd Trop 2005 ; 65 : 367-369.
28. Fenner PJ, Hadock JC. Fatal envenomation by jellyfish causing Irukandji syndrome. Med J Austr 2002 ; 177 : 362 - 363.
29. Fenner PJ, Harrison SL. Irukandji and *Chironex fleckeri* jellyfish envenomation in tropical Australia. Wilderness Environ Med 2000 ; 11 : 233 - 240.
30. Lagraulet J. Animaux aquatiques dangereux. Encycl. Méd. Chir. Paris. Intoxications. 16078 C 10-12, 1982.
31. Deyra A. Les cnidaires, 1986. Thèse Pharm. Paris XI.
32. Bedry R, De Haro L. Envenimation par invertébrés marins. Med Trop 2007 ; 67 : 223-231.
33. Exton DR, Fenner PJ, Williamson JA. Cold packs effective analgesia in the treatment of painfull stings by *Physalia* and other jellyfish. Med J Austr 1989 ; 151 : 625 - 626.
34. Bailey PM, Little M, Jelinek JA, Wilce JA. Jellyfish envenoming syndromes: unknown toxic mechanisms and unproven therapies. Med J Austr 2003 ; 178 : 34- 37.
35. Auerbach PS. Marine envenomations. New Engl J Med 1991 ; 325 : 486 - 493.
36. Corkeron M, Pereira P, Macrokanis C. Early experience with magnesium administration in Irukandji syndrome. Anaesth Intensive Care 2004 ; 32 : 666-669.
37. Meier J, White J. Clinical toxicology of animal venoms and poisons. New York: CRC Press, 1995, 768 p.

PRISE EN CHARGE D'UNE ENVENIMATION OPHIDIENNE

Contre-indiqués
- garrot, incision, succion, électrisation, réchauffement, cautérisation de la plaie
- héparinothérapie, injection intramusculaire, cathétérisme artériel
- en Australie : lavage ou désinfection de la morsure (diagnostic ELISA)

Premiers soins sur place
- calmer et rassurer la victime, la mettre au repos absolu, allongée
- immobilisation du membre mordu
- enlever bagues, bracelets, etc.
- technique de pression - immobilisation aussi rapidement que possible en cas de venin très toxique ou d'éloignement d'un centre de soin
- Aspivenin, pierre noire : inefficaces

Prise en charge médicale pré-hospitalière
- mise en place d'une voie veineuse périphérique
- réanimation si nécessaire : oxygénation, remplissage, sympathomimétiques, intubation
- traitement antalgique (propacétamol, morphine titrée)
- anxiolytiques (benzodiazépine) contre-indiqués en cas de neurotoxicité
- en cas de projection oculaire : lavage abondant de la cornée
- évacuation vers une structure hospitalière tenue informée de l'évolution

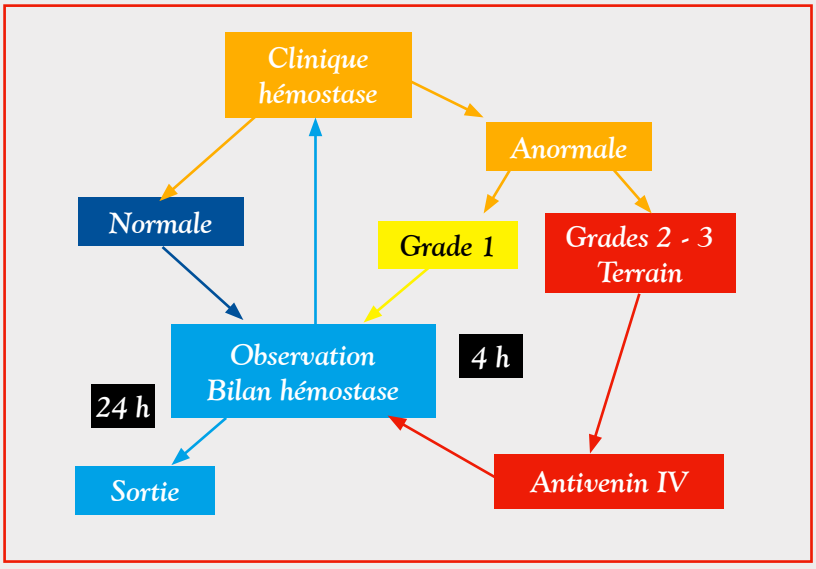
Evaluation initiale en milieu hospitalier
- hospitalisation pendant 24 heures, en réanimation pour les grades 2 et 3
- groupe sanguin, RAI, TP, TCA, fibrinogène, NFS-numération des plaquettes
- ionogramme sanguin, urée, créatinine, CPK
- si nécessaire : myoglobinémie, myoglobinurie, transaminases
- ECG et radiographie du thorax de face

Immunothérapie antivenimeuse (annexe 3)
- formelle pour les grades 2 et 3
- ou grade 1 selon le terrain (grossesse +++ ou lésion potentiellement hémorragique)

Traitements adjuvants
non spécifiques :
- prise en charge d'une détresse cardio-circulatoire
- antibioprophylaxie selon l'aspect de la morsure (par exemple amoxiciline et acide clavulanique)
- vérification du statut vaccinal antitétanique

en cas de syndrome vipérin :
- analgésie : paracétamol, morphine, néfopam (acupan®), kétamine.
- antifibrinolytiques (non évalué)

en cas de syndrome cobraïque :
- Néostigmine (40 μg/kg) – monitorage de la jonction neuro-musculaire
- Atropine titrée (par bolus de 5 μg/kg) en cas de syndrome muscarinique
- Intubation trachéale et ventilation artificielle en cas de troubles de la déglutition ou de détresse respiratoire.



PROTOCOLE D'IMMUNOTHÉRAPIE ANTIVENIMEUSE

1. Si le bilan initial est normal, le patient est surveillé pendant 24 heures

2. Envenimation de grade 2 ou 3 (examen clinique ou bilan d'hémostase),
ou devant une évolution imprévisible (grossesse, autres terrains, venins très toxiques)

Grade	Action	Immunothérapie	Hospitalisation
0	Pas d'injection de venin	Pas d'indication	Surveillance 24 heures
1	Envenimation minime	Indication potentielle	Jusqu'à disparition des troubles
2	Envenimation de gravité intermédiaire	Indication formelle	En réanimation si possible
3	Envenimation grave, pronostic vital engagé à court terme	Injection en urgence	Réanimation impérative

- posologies identiques quel que soit l'âge, 250 ml de soluté chez l'adulte, quantité de liquide adaptée au poids, chez l'enfant.
- 1 à 2 ampoules d'antivenin (en fait, selon la notice) administrées en 20-30 minutes, dans une perfusion de soluté isotonique salé ou glucosé, ou en IVL en cas de détresse vitale.
- prévoir le traitement d'une éventuelle réaction anaphylactique (adrénaline injectable, matériel de réanimation)

3. Pendant les 24 premières heures
- évaluation clinique et biologique à la 1ère heure, puis toutes les 4 heures au minimum
- en l'absence d'amélioration, 1 à 2 ampoules supplémentaires
- l'immunothérapie antivenimeuse est poursuivie jusqu'à stabilisation des symptômes neurologiques ou arrêt du saignement et normalisation des paramètres d'hémostase

4. Les jours suivants
- évaluation clinique et biologique toutes les 8 à 12 heures
- en l'absence d'amélioration, 1 à 2 ampoules supplémentaires
- poursuite pendant 3 jours en cas de nécrose extensive (discuté)

CONDUITE À TENIR DEVANT UNE PIQÛRE DE SCORPION

Premiers soins
- allonger et rassurer la victime
- immobiliser le membre piqué
- désinfecter la plaie par un produit non coloré (Dakin®, Chlorexidine®) puis confection d'un pansement avec des compresses froides
- poser une vessie de glace à proximité de la piqûre
- avis médical en cas de douleur intense ou de signes généraux
- conserver le scorpion pour identification

A proscrire : garrot et autres mesures iatrogènes (cf. fiche serpents)

Surveillance minimale de 24 heures
- piqûre au niveau de la tête ou du cou
- âges extrêmes
- terrain fragilisé, pathologie cardio-vasculaire, diabète

Traitement en milieu hospitalier

Systématique
- analgésie adaptée : du paracétamol à l'anesthésie locale (lidocaïne)
- vérification du statut vaccinal antitétanique

En cas de complications cardio-vasculaires
- bradycardie sévère : atropine titrée
- HTA prolongée : nicardipine, prazosine, ou hydralazine titrées
- collapsus : remplissage prudent et amines pressives, monitorage
- œdème aigu du poumon : oxygénothérapie, furosémide, dobutamine, ventilation artificielle si nécessaire
- *convulsions* : antiépileptique
- *vomissements* : métoclopramide ou chlorpromazine
- antibiothérapie en cas de *surinfection*

Prévention dans les pays où les piqûres de scorpions sont fréquentes
- éviter de plonger la main dans la végétation ou dans un récipient abandonné
- utiliser des gants pour les travaux de débroussaillage
- lors d'un bivouac, nettoyer les zones de couchage et de repos
- retourner et placer ses chaussures sur des piquets pendant la nuit
- secouer et inspecter ses vêtements le matin avant de s'habiller
- ne pas marcher pieds nus, y compris à l'intérieur des habitations
- éradiquer les gîtes de scorpions proches des habitations : entretien des murs et colmatage des fissures, éliminer les plantes grimpantes qui peuvent servir de refuge aux arachnides et vérifier les arrivées d'eau domestiques.
- évacuer régulièrement les ordures, foyers particulièrement attractifs pour les scorpions
- les insectifuges sont inefficaces contre les scorpions

CONDUITE À TENIR DEVANT UNE PIQÛRE D'HYMÉNOPTÈRE

Réaction locale
- Ablation du dard en évitant d'écraser la poche à venin (pas de pince) : utiliser une lame de couteau, de rasoir, voire une carte de crédit.
- Désinfection de la piqûre par un produit non coloré (Dakin®, chlorexidine®) puis confection d'un pansement avec des compresses froides
- Administration d'antalgiques, d'AINS, d'anti-histaminiques

En cas d'œdème local : corticothérapie per os (2 ou 3 jours)
- Respect des phlyctènes en cas de morsure par *Solenopsis* spp
- Vaporisation d'acide formique vers les yeux ou les muqueuses : rinçage (sérum physiologique, à défaut, eau)
- Piqûre intra-buccale : intubation précoce voire trachéotomie de sauvetage
- A proscrire : la disposition d'un foyer de cigarette à proximité de la piqûre

Réaction anaphylactique
Abord veineux (à défaut, voie IM plutôt que SC)
Adrénaline (0,01 mg/kg IV)
bolus initial : 0,5 mg pour un adulte, 0,3 mg pour un enfant
puis administration au pousse-seringue électrique (0,5 à 3 mg/h chez l'adulte, 0,01 mg/kg chez l'enfant)
Alternatives : voie intra-trachéale : 1 à 3 mg
- Oxygénothérapie ± bronchodilatateurs b2-adrénergiques
- salbutamol ou terbutaline : 5 mg par voie inhalée à renouveler 3 fois au cours de la première heure, puis toutes les 3 heures si nécessaire.
- Ou aérosol d'adrénaline (± lidocaïne) : 1 mg dans 5 mL de salé isotonique
- Intubation précoce en cas d'œdème de Quincke, voire trachéotomie
- Corticoïdes IV
- Remplissage vasculaire : privilégier les cristalloïdes
- en cas de traitement chronique par β-bloquants Glucagon (1 à 5 mg)
- Urticaire, prurit : Anti-histaminiques (telfénadine, astémizole)
- Hospitalisation 24 heures en service de soins intensifs (risque de récidives)
- Vérification du statut vaccinal anti-tétanique
- Consultation d'allergologie à prévoir à la sortie du patient

Envenimation par piqûres multiples
- Réanimation cardio-respiratoire puis hospitalisation en service de soins intensifs
- Analgésie : morphine titrée
- Transfusion sanguine en cas d'anémie hémolytique
- Epuration extra rénale, corticothérapie, échanges plasmatiques à discuter selon le tableau clinique

CONDUITE À TENIR DEVANT UNE MORSURE D'ARAIGNÉE

Premiers soins
- Allonger et rassurer le patient
- Immobiliser le membre mordu avec mise en place d'un bandage non compressif (contre-indiqué en cas de signes locaux importants)
- Désinfecter la plaie par un produit non coloré (Dakin®, Chlorexidine®) puis confection d'un pansement avec des compresses froides
- Poser une vessie de glace à proximité de la morsure
- Avis médical en cas de douleur intense ou de signes généraux

Projection de soies urticantes par les mygales (théraphosidés américains)
- Ne pas frotter les zones touchées
- Rincer à l'eau courante

A proscrire : garrot et autres mesures iatrogènes (voir fiche serpents)

Traitement médical

1- Traitement symptomatique
- Analgésie
- Antalgiques classiques souvent décevants
- Gluconate de calcium en cas de morsure par *Latrodectes* sp. : 250 mL en 1 heure, à renouveler 12 heures plus tard si besoin
- Anxiolyse par benzodiazépine
- Transfusion sanguine et hémodialyse en cas de forme viscéro-cutanée du loxocélisme
- Réanimation respiratoire et hémodynamique si nécessaire

2 Sérum antivenimeux (difficile à se procurer)
- Indications : formes graves, surtout envenimation de l'enfant et de la personne âgée
- Iatrodectisme causé par *Latrodectes mactans* (Amérique), *L. indistinctus* (Afrique du Sud) et *L. hasselti* (Australie)
- loxocélisme (SAV efficace s'il est administré précocement)
- atraxisme (*Atrax robustus* et *Hadronyche* sp.)
- envenimation par *Phoneutria nigriventer*
- Administration par voie intraveineuse

3 Traitements adjuvants
- Vérification du statut vaccinal
- Antibiothérapie en cas de surinfection
- Chirurgie : «expectative armée» devant les lésions cutanées du loxocélisme. Une reconstruction plastique ne sera envisagée qu'après stabilisation des lésions.

4 Projection de soies urticantes
- Anti-histaminiques oraux contre le prurit
- Dermatocorticoïdes en cas d'atteinte cutanée
- Avis ophtalmologique en cas d'atteinte oculaire

***5*- Surveillance minimale de 12 heures en milieu médical pour les morsures d'*Atrax robustus* et *Hadronyche sp*.**

CONDUITE A TENIR DEVANT UNE ENVENIMATION MARINE GRAVE

Mesures immédiates :
- Eviter le sur-accident (éloigner la victime, la sortir de l'eau, avertir du danger),
- Alerter les secours pour réduire les délais de prise en charge (Evasan Samu),
- Oter les débris d'appareil venimeux s'ils sont mobilisables,
- Laver la plaie à grande eau pour éliminer le maximum de venin,
- Ne pas laisser la victime seule et la rassurer,
- Mettre en œuvre les gestes de secourisme adaptés,
- Conserver ou photographier l'animal sans prendre de risque.

Evaluer les facteurs de gravité :
- Terrain : âge, poids, état général, allergies, antécédents,
- Type d'inoculation : morsure, piqûre, contact,
- Localisation des blessures.

Ralentir la diffusion du venin et éviter un pic de concentration plasmatique trop élevé :
- Allonger le sujet en position demi-assise et lui éviter tout effort,
- Immobiliser le membre atteint et effectuer un bandage de contention (garrot, incision et succion sont à proscrire).

Lutter contre la toxicité du venin :
- par choc thermique (pour les venins thermolabiles de poissons) : mise à proximité de la lésion d'une source de chaleur (braise, briquet, le plus efficace restant l'immersion dans l'eau la plus chaude supportable, 45 à 50°C, pendant 30 à 60 minutes en évitant le suraccident par brûlure) puis refroidissement rapide (glaçage, eau froide…),
- par sérum spécifique ou polyvalent (serpent, poisson-pierre, cubo-méduse),

Instaurer un traitement symptomatique :
- Antalgique voire anesthésique local ou loco-régional,
- Anti-inflammatoire : corticoïdes, antihistaminiques
- Contre l'infection : antibiothérapie à large spectre (anti-anaérobie), sérum antitétanique.

En milieu hospitalier :
- Mise en œuvre ou poursuite de la sérothérapie,
- Réanimation cardio-respiratoire, épuration extra-rénale,
- Repérage radiographique des débris radio-opaques,
- Extraction chirurgicale des débris et parages.

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réserves pour tous pays. Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective,et d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (artî. 122-4, L. 122-5 et L.335-2 du Code de la propriété intellectuelle).

Photographies réalisées par Philippe Gillet, Arnold Dutheil et Sébastien Cocquet, association Inf'Faune.

Imprimé en France.