

Toulouse, 2001

NOM : LAKHDAR

PRENOM : Amel

ANNEE 2001 THESE : 2001 – TOU 3 – 4117

TITRE : Etude de la fonction venimeuse chez les serpents autochtones et exotiques en France métropolitaine.

RESUME :

La présentation des serpents autochtones et exotiques met en évidence la grande diversité de ces reptiles et la difficulté à établir une systématique définitive. Cependant des critères de diagnose précis sont ici indiqués ainsi que des règles de détention en vivarium.

L'étude des toxines qui font leur dangerosité, révèle un véritable arsenal enzymatique et protéinique capable d'amorcer une exo-digestion des proies, préalablement à leur ingestion.

Lors d'envenimations ophidiennes graves, deux grands tableaux cliniques prédominent : les troubles de la coagulation plasmatique et les symptômes neurologiques. L'utilisation du sérum antivenimeux adéquat permet alors d'éviter une issue fatale. Il est à retenir que dans la majorité des cas d'envenimations, une simple observation médicale de 24 heures ainsi qu'un traitement symptomatique sont les seuls soins nécessaires.

MOTS-CLES : serpent venimeux, France, NAC, toxine, envenimation, sérothérapie

ENGLISH TITLE : The venomous function of the native and exotic snakes in France.

ABSTRACT :

The description of the native and exotic snakes highlights the difficulty to establish a perfect systematic of these reptiles. However precise criteria of diagnosis and rules of vivarium breeding are given in this thesis.

The study of the toxins that make them so dangerous, reveals a real enzymatic and proteinic arsenal able to start an exo-digestion of the preys, before their ingestion.

At the time of the most important envenomations, two main clinical syndroms prevail : the coagulation troubles and the neurological symptoms. The use of the right antivenom will then avoid lethal outcomes. In most of case, we must remember that a simple medical observation of 24 hours and a symptomatic treatment are only necessary.

KEY WORDS : venomous snake, France, NAC, toxin, envenomation, serotherapy

ETUDE DE LA FONCTION VENIMEUSE CHEZ LES SERPENTS AUTOCHTONES ET EXOTIQUES EN FRANCE METROPOLITAINE

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement en 2001
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

Amel LAKHDAR
Né, le 11 août 1975 à DIJON (Côtes d'Or)

Directeur de thèse : **M. le Professeur Guy BODIN**

JURY

PRESIDENT :
M. Henri DABERNAT

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEUR :
M. Guy BODIN
Mme Lydie BRET-BENNIS

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE
Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

ETUDE DE LA FONCTION VENIMEUSE CHEZ LES SERPENTS AUTOCHTONES ET EXOTIQUES EN FRANCE METROPOLITAINE

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement en 2001
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

Amel LAKHDAR
Né, le 11 août 1975 à DIJON (Côtes d'Or)

Directeur de thèse : **M. le Professeur Guy BODIN**

JURY

PRESIDENT :
M. Henri DABERNAT

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEUR :
M. Guy BODIN
Mme Lydie BRET-BENNIS

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE
Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur DABERNAT

Professeur des Universités

Praticien hospitalier

Microbiologie

Qui nous fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse,

Hommage respectueux.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur BODIN

Professeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,

Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie

Qui a eu la générosité d'encadrer et de s'intéresser à notre travail,

Remerciements sincères et respectueux.

Madame le Docteur BENNIS-BRET

Maître de conférences de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,

Physique et Chimie biologiques et médicales

Qui nous a fait l'honneur de juger ce travail,

Sincères remerciements.

A ma mère Fatima qui a toujours cru en moi et que j'admire profondément,

A Nadège qui est la meilleure amie dont on puisse rêver, merci pour tout,

A Fabrice pour son amitié et son soutien logistique,

A mes confrères Jacques et Frédéric pour la confiance qu'ils m'ont témoignée,

A Martial qui n'est plus parmi nous mais qui a été le premier à soutenir ce travail,

Merci au Centre Anti-Poison de Toulouse qui m'a si bien accueilli et orienté dans mes recherches, j'espère avoir respecté ici leur rôle de prévention et d'aide médicale dans le cadres des intoxications par les serpents.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	17
-------------------	----

PREMIERE PARTIE : PRESENTATION DES SERPENTS AUTOCHTONES ET EXOTIQUES EN FRANCE METROPOLITAINE
--

I LES SERPENTS VENIMEUX AUTOCHTONES.....	21
---	-----------

1.1 Systématique.....	21
1.2 Morphologie	21
1.3 Répartition	22
1.4 Biologie	24
1.4.1 Ecologie.....	24
1.4.2 Comportements.....	24
1.4.3 Reproduction	24
1.4.4 Alimentation.....	24
1.5 Anatomie de l'appareil venimeux	24
1.5.1 L'organe sécréteur des vipères	24
1.5.2 L'appareil inoculateur	25

II LES SERPENTS VENIMEUX EXOTIQUES.....	27
--	-----------

2.1 Systématique	27
2.1.1 Les Vipéridés.....	27
2.1.2 Les Elapidés terrestres.....	27
2.2 Morphologie et critères de diagnose	27
2.2.1 Les vipérinés exotiques ou vraies vipères	27
2.2.2 Les crotalinés.....	28
2.2.3 Les Elapidés terrestres.....	28
2.3 Répartition.....	29
2.3.1 Les Vipéridés.....	29
2.3.2 Les Elapidés terrestres.....	29
2.4 Biologie	30
2.4.1 Les Vipéridés.....	30
2.4.2 Les Elapidés terrestres.....	31
2.5 Anatomie de l'appareil venimeux	32
2.5.1 L'appareil sécréteur	32
2.5.2 L'appareil inoculateur	32

DEUXIEME PARTIE : LES VENINS DE SERPENTS ET LEURS TOXINES

I <u>VENINS ET TOXINES CHEZ LES SERPENTS AUTOCHTONES</u>	35
1.1 Composition chimique.....	35
1.1.1 Les enzymes	35
1.1.2 Cas des phospholipases A2	35
1.2 Mécanismes perturbateurs de la coagulation plasmatique	36
1.3 L'envenimation ophidienne et la coagulation intravasculaire disséminée	36
II <u>VENINS ET TOXINES CHEZ LES VIPERIDES EXOTIQUES</u>	37
2.1 Composition chimique	37
2.1.1 Les enzymes.....	37
2.1.2 Les inhibiteurs d'enzymes	37
2.1.3 Les neurotrophines.....	37
2.1.4 Les toxines ophidiennes.....	37
2.2 Mécanismes d'action et structures des toxines	38
2.2.1 Modes d'action et cibles moléculaires	38
2.2.2 Structures moléculaires remarquables.....	38
III <u>VENINS ET TOXINES CHEZ LES ELAPIDES TERRESTRES</u>	41
3.1 Composition chimique	41
3.1.1 Les enzymes	41
3.1.2 Les inhibiteurs d'enzymes.....	41
3.1.3 Les neurotrophines	41
3.1.4 Les toxines.....	41
3.2 Mécanismes d'action et structures des toxines	42
3.2.1 Mode d'action et cibles moléculaires	42
3.2.2 Architectures moléculaires.....	43

**TROISIEME PARTIE : TABLEAUX CLINIQUES ET TRAITEMENTS DES
ENVENIMATIONS OPHIDIENNES**

I	ENVENIMATION PAR LES VIPERES AUTOCHTONES.....	47
1.1	Tableaux cliniques	47
1.1.1	Symptômes locaux	47
1.1.2	Symptômes généraux	47
1.1.3	Les vipères autochtones neurotoxiques.....	47
1.2	Traitements.....	48
1.2.1	Traitement local et premiers soins	48
1.2.2	Traitement général	49
1.2.3	Facteurs jouant sur la gravité de l'envenimation	50
1.3	Prophylaxie.....	51
II	ENVENIMATIONS PAR LES VIPERIDES EXOTIQUES	52
2.1	Tableaux cliniques	52
2.1.1	Symptômes locaux	52
2.1.2	Atteinte systémique	52
2.2	Traitements.....	53
2.2.1	Local.....	53
2.2.2	Systémique	53
III	ENVENIMATIONS PAR LES ELAPIDES TERRESTRES.....	55
3.1	Tableaux cliniques	55
3.1.1	Symptômes locaux.....	55
3.1.2	Atteinte systémique	55
3.2	Traitements.....	56
3.2.1	Local	56
3.2.2	Général.....	56
	CONCLUSION	59
	BIBLIOGRAPHIE	63

LISTE DES CARTES

Carte n°1 : Aire de répartition des serpents de mer	22
Carte n°2 : Répartition des vipères de France.....	23
Carte n°3 : Aire de répartition des vipérinés.....	29
Carte n°4 : Aire de répartition des crotalinés.....	29
Carte n°5 : Aire de répartition des Elapidés terrestres.....	30

LISTE DES FIGURES

Figure n°1 : Ecaillage céphalique archétypique du genre Viper.....	22
Figure n°2 : Coupe schématique de la glande à venin de Vipera aspis	25
Figure n°3 : Implication du muscle temporal dans la fonction venimeuse chez les Vipéridés	25
Figure n°4 : Coupe schématique d'un crochet venimeux canaliculé.....	26
Figure n°5 : Implication du muscle temporal dans la fonction venimeuse chez les Elapidés terrestres	32
Figure n°6 : Repliement tridimensionnel du module phospholipase A2	39
Figure n°7 : Repliement tridimensionnel d'une architecture dite à « trois doigts »	44

LISTE DES TABLEAUX

Tableau : Enquête épidémiologique sur les envenimations ophidiennes en Guyane Française en 1983	52
--	----

INTRODUCTION

Les serpents ont toujours été une source d'étude passionnante pour l'Homme qui oscille entre fascination et répulsion pour ces reptiles. De façon instinctive, nous éprouvons une peur incontrôlable de cet animal filiforme à la langue bifide, au toucher froid et parfaitement lisse, au regard totalement inexpressif et dénué d'humanité.

L'anthropomorphisme ici, n'est pas de mise.

Pourtant, en France métropolitaine, il existe des élevages de spécimens autochtones et exotiques, entretenus par des amateurs ou des professionnels qui vouent un véritable culte à ces reptiles. Ils n'hésitent pas à prendre des risques pour les capturer, les nourrir, les observer. C'est pourtant un amour qui pourrait leur être fatal.

L'engouement pour les serpents venimeux a démarré aux Etats-Unis dans les années 80, ce qui a conduit à les intégrer aux Nouveaux Animaux de Compagnie et la mode s'est ensuite propagée en France.

La passion tout comme la phobie de ces ophidiens masque bien souvent une certaine méconnaissance de leurs mœurs et de leur mode de vie, guère respectés en captivité. Afin de mieux réaliser les exigences qu'implique leur détention, une description des caractéristiques biologiques et éthologiques des deux grandes familles de serpents venimeux du globe terrestre, les Vipéridés et les Elapidés, sera dans un premier temps présentée.

Pour mieux mesurer le danger potentiel que peuvent représenter les serpents venimeux du biotope français et à fortiori les variétés exotiques dont la débauche de couleurs fait l'immense succès, nous analyserons les mécanismes d'action et les cibles moléculaires des toxines ophidiennes.

Enfin, comme les intoxications par les ophidiens peuvent avoir des conséquences dramatiques et que jusqu'alors les structures médicales n'étaient confrontées qu'aux morsures par les vipères autochtones, les deux grands tableaux cliniques provoqués par les Vipéridés et les Elapidés seront dressés ainsi que l'attitude thérapeutique la plus raisonnée et la plus adaptée qui soit.

Cette thèse a été inspirée par trente références bibliographiques qui ont été choisies d'une part pour leur caractère récent et innovant dans ce domaine, et d'autre part pour les témoignages des médecins traitants et pour l'expérience sur le terrain des amateurs de serpents venimeux qu'elles nous livrent.

PREMIERE PARTIE :
PRESENTATION DES SERPENTS
AUTOCHTONES ET EXOTIQUES
EN FRANCE METROPOLITAINE

Les serpents appartiennent à la classe des reptiles et au sous-ordre des ophidiens
On recense actuellement entre 2700 et 2900 espèces de serpents sur le globe terrestre dont 550 seulement sont venimeuses.

Les Vipéridés et les Elapidés, comptant respectivement 180 et 170 espèces, représentent les deux familles principales de serpents venimeux (Thireau,1995 [29]; Zug et al.,2001 [30]).

I LES SERPENTS VENIMEUX AUTOCHTONES

1.1 Systématique

En France métropolitaine, les serpents dits venimeux actifs appartiennent tous au genre *Vipera*, famille des Vipéridés, sous-famille des vipérinés. Elles sont au nombre de 4 :

- *Vipera aspis* (Linné,1758) ou vipère aspic. On distingue deux sous-populations : *Vipera aspis aspis* et *Vipera aspis zinnikeri* (Forest,1964 [15]).
- *Vipera berus* (Linné,1758) ou vipère péliade.
- *Vipera ursinii* (Bonaparte,1835) ou vipère d'Orsini.
- *Vipera seoanei* (Lataste,1879) ou vipère de Séoane.

De façon anecdotique, nous pouvons citer la couleuvre de Montpellier (*Malpolon monspessulanus*) qui est la seule couleuvre venimeuse française et dont le venin possède une forte neurotoxicité (De Haro,2000 [12]). Cependant, la position très postérieure de ses crochets ne permet pas une inoculation volontaire, à moins d'enfoncer les doigts au fond de la gueule.

1.2 Morphologie

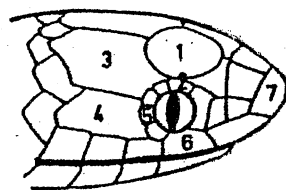
Les quatre vipères autochtones se caractérisent par une allure générale lourde, un corps massif et trapu, une queue courte, une tête grossièrement triangulaire, un cou bien marqué et une pupille elliptique.

Leur taille d'adulte varie de 30 à 85 centimètres, la vipère d'Orsini étant le plus petit représentant des vipérinés du globe.

Leur robe est gris sombre rehaussée de dessins dorsaux noirs en zig-zag ou fractionnés en barres transversales voire en losanges. Il existe des variétés d'Aspic toutes noires ou de couleur rouge cuivrée marquée de noir voire albinos (Duquet,1992 [14]).

La présence de plusieurs rangées d'écailles entre l'œil et la bouche les distingue des couleuvres. L'étude de l'écailleure céphalique permet d'établir une diagnose entre les quatre variétés (Zug et al., 2001 [30]).

Figure n°1 : Ecaillure céphalique archétypique du genre *Vipera* ([20]).

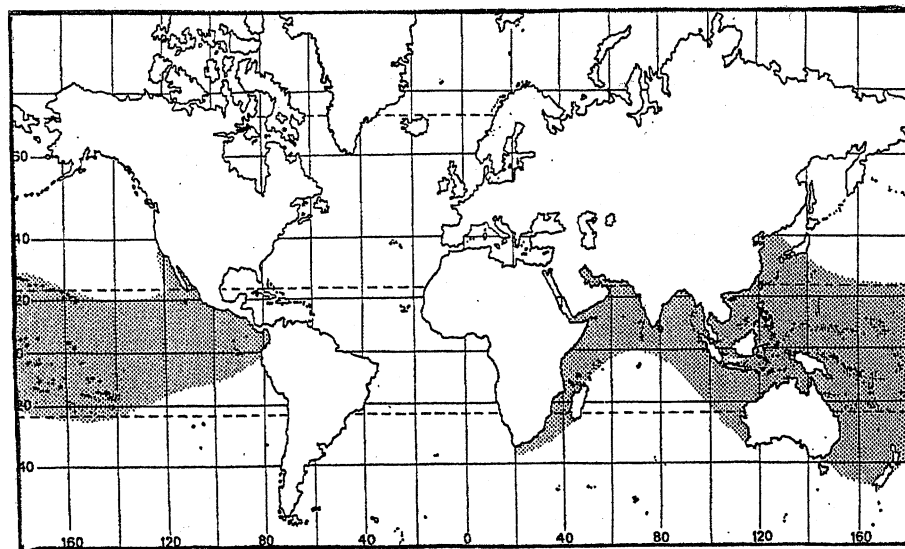


- 1 Plaque frontale.
- 2 Plaque supra-oculaire.
- 3 Plaque pariétale
- 4 Plaque temporale.
- 5 Plaque post-oculaire.
- 6 Plaque supralabiale.
- 7 Plaque rostrale.

- *Vipera berus* possède 3 grandes plaques sur la tête (1 plaque frontale et 2 plaques pariétales), 2 écailles en arrière de la rostrale et une seule rangée de petites plaques entre l'œil et les supra-labiales.
- *Vipera aspis* n'a pas de grande plaque sur la tête. Par contre, on note un net redressement du museau et 2 rangées de petites plaques entre l'œil et les supralabiales.
- *Vipera ursinii* présente 3 grandes plaques sur la tête, 1 écaille en arrière de la rostrale et une seule rangée de petites plaques entre l'œil et les supralabiales.
- *Vipera seoanei* présente une plaque frontale entière voire segmentée, des écailles pariétales souvent divisées et une seule rangée de petites plaques entre l'œil et les supralabiales. Le museau est pointu.

1.3 Répartition

Il est à remarquer qu'il n'y a aucune vipère présente en Corse et qu'aucun serpent marin ne vit autour de la France métropolitaine :

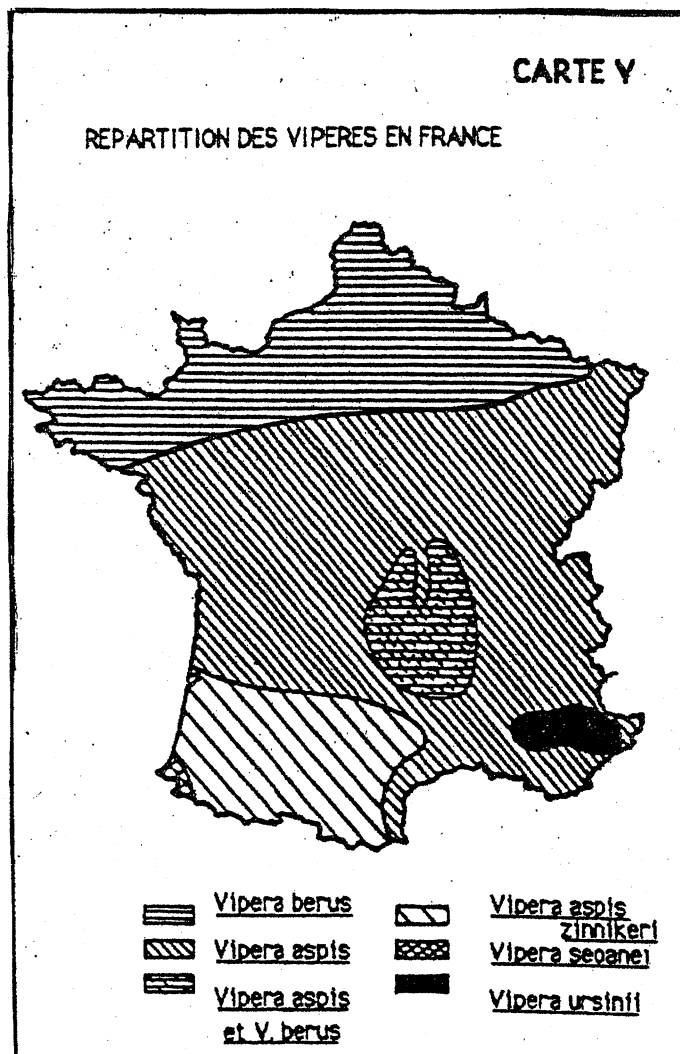


Carte n°1 : Aire de répartition des serpents de mer ([29]).

L'aire de répartition de la vipère aspic correspond à la moitié sud du pays, limitée par la ligne Saint-Nazaire-Paris-Nancy et épargnant la côte du Languedoc-Roussillon (De Haro et al.,1994 [9]). Une population entière de *Vipera aspis zinnikeri* vit dans le Gers (Detrait et Duguy,1966 [14]).

La vipère péliade colonise la moitié Nord-Ouest ainsi qu'un territoire limité dans le Massif Central et le Jura (Lagraulet et Pays,1984 [19]). *Vipera ursinii* occupe le Vaucluse et les Alpes du sud (Orsini et al.,1998 [24]) pendant que *Vipera seoanei* se retrouve au pays basque et à la frontière espagnole (De Haro et Jouglard,1997 [10]).

Carte n°2 : Répartition des vipères en France métropolitaine ([20]).



1.4 Biologie

1.4.1 Ecologie

La vipère aspic recherche les endroits secs et rocaillieux alors que la vipère péliade colonise les lieux humides en plaine et secs en altitude. La vipère d'Orsini quant à elle, affectionne l'habitat steppique d'altitude tandis que la vipère de Séoane vit dans les milieux subarides en altitude mais également dans les landes, les haies et les bordures de bois, (Duquet,1992 [14]).

1.4.2 Comportement

Les vipères fuient devant l'Homme, qui est son principal ennemi, sauf si elles se sentent acculées et n'ont d'autre solution que l'attaque.

Les plus agressives sont *Vipera aspis* et *Vipera berus*, *Vipera seoanei* et *ursinii* étant tout à fait timides et inoffensives. La vipère d'Orsini, par exemple, attaquera très souvent la gueule fermée (Orsini et al.,1998 [24]).

1.4.3 Reproduction

L'accouplement a lieu entre fin Mars et début Mai et 83 à 100 jours plus tard, en moyenne, 5 à 20 vipéreaux naissent. Il peut y avoir un deuxième accouplement en automne chez l'aspic (Duquet,1992 [14]).

Les vipères sont ovovivipares, c'est-à-dire que le développement complet des œufs se fait in utero. Ainsi, la vipère péliade porte de 6 à 24 mois selon les conditions climatiques, (Thireau,1995 [29]).

1.4.4 Alimentation

Elles sont carnivores voire ophiophages. La vipère d'Orsini se nourrit de sauterelles et de criquets (Orsini et al.,1998 [24]), l'aspic, essentiellement de petits rongeurs tout comme la vipère de Séoane. La vipère péliade s'attaque aux lézards et batraciens.

Le régime alimentaire est lié au biotope (Harvey Pough et al.,1998 [17]).

1.5 Anatomie de l'appareil venimeux du genre Vipera

1.5.1 L'organe sécréteur des vipères

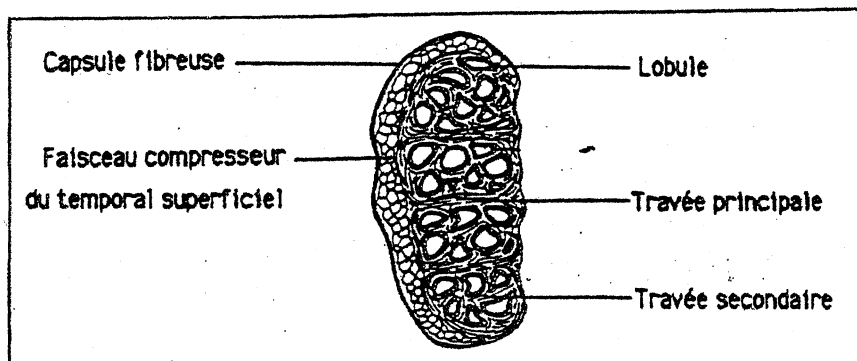
La glande à venin ou glande de Duvernoy se situe derrière les écailles labiales supérieures et serait selon toute probabilité la forme évolutive d'une glande salivaire. Elle se divise en deux structures histologiques :

- La partie antérieure ou glande accessoire est une dilatation du canal excréteur . Elle se divise elle-même en une région antérieure muqueuse et une région postérieure assez semblable au canal excréteur.
- La partie postérieure ou glande venimeuse principale est uniquement séreuse.

La glande accessoire renforcerait la toxicité de la production de la glande principale (Lenin,1989 [20]).

En coupe transversale, la glande venimeuse principale, isolée de la glande labiale supérieure par une capsule fibreuse, est compartimentée en lobes et en lobules ménageant de larges lumières susceptibles de recueillir le venin.

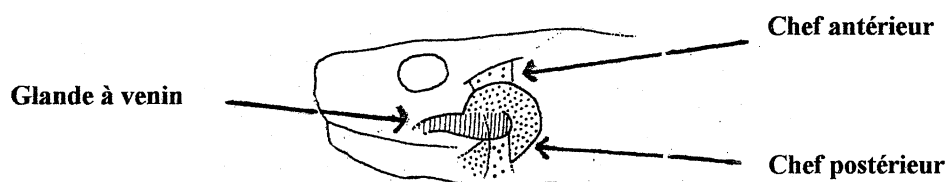
Figure n°2 : Coupe schématique de la glande à venin de *Vipera aspis* ([20]).



Le venin est conduit à la base du crochet autour duquel le canal excréteur s'évase. Une connexion plus intime ne peut être possible à cause de la chute périodique des dents.

Les chefs antérieurs et postérieurs du muscle temporal superficiel se sont agencés autour de la glande de Duvernoy pour former ainsi un système « compressif » afin de décharger le venin dans les tissus de la proie via le système d'inoculation .

Figure n°3 : Le muscle temporal et la fonction venimeuse chez les Vipéridés ([29]).

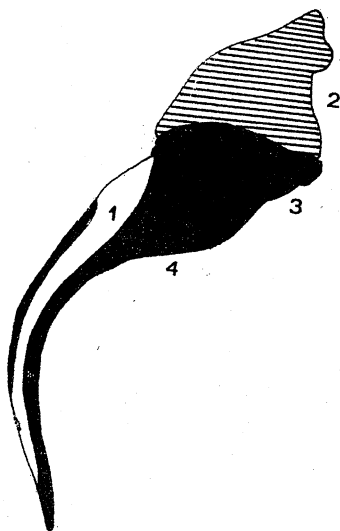


1.5.2 L'appareil inoculateur des vipères

Les vipères sont des serpents opisthogyphes, c'est-à-dire qu'ils possèdent des crochets canaliculés situés sur la partie postérieure de l'os maxillaire.

Etant données leur taille et leur position sur l'articulation maxillo-transverse, les crochets devront être rabattus au repos (**figure n°4**).

Figure n°4 : Coupe schématique d'un crochet venimeux canaliculé ([29]).



Le crochet venimeux s'ancre sur l'os maxillaire (2) au moyen d'un socle (3). Ce crochet présente une cavité pulpaire (4) proche de l'ouverture du canal venimeux (1) qui parcourt le crochet jusqu'au voisinage de son extrémité où il s'ouvre une lumière permettant le passage en force du venin (Thireau ,1995 [29]).

II LES SERPENTS VENIMEUX EXOTIQUES

On considère ici les serpents venimeux exotiques dans le contexte de leur détention en tant que Nouveaux Animaux de Compagnie (NAC).

2.1 Systématique

2.1.1 Les Vipéridés

Les vipéridés dites « vraies vipères » (pitless vipers ou vipères sans fossettes) et les crotalinés ou vipères à fossettes loreales (pit vipers) sont les 2 sous-familles des Vipéridés qui comptabilisent en tout 180 espèces.

Les vipéridés englobent pour l'essentiel les genres *Vipera* , *Bitis* , *Cerastes* , *Echis* et *Eristocophis* (Thireau,1995 [29]).

Les crotalinés quant à eux se répartissent en trois tribus dont les dénominations sont curieusement les suivantes (Thireau,1995 [29]) :

- Les crotalini avec les genres *Crotalus* et *Sistrurus* .
- Les lachesini avec les genres *Lachesis* , *Bothrops* et *Trimeresurus* .
- Les agkistrodontini avec le genre *Agkistrodon* en chef de file.

2.1.2 Les Elapidés terrestres

Les cobras, mambas, bungares, serpents-coraïl composent les 170 espèces de la grande famille des Elapidés terrestres .

L'appellation cobras renvoie aux genres africains *Naja*, *Pseudohaje*, *Paranaja*, *Hemachatus*, *Boulengerina* et *Walterinnesia* , aux genres asiatiques *Naja* et *Ophiophagus* et au genre australien *Pseudonaja* (Aubert et al.,1996 [2]).

Les mambas sont représentés par le genre africain *Dendroaspis* subdivisé en 4 espèces et les bungares par le genre *Bungarus* en Asie associé à douze espèces (Thireau,1995 [29]).

Les serpents-coraïl comprennent 3 genres aux Etats-Unis, *Micrurus*, *Micruroides* et *Leptomicrurus* et 2 genres asiatiques *Calliophis* et *Maticora* (Zug et al.,2001 [30]).

2.2 Morphologie et critères de diagnose

2.2.1 Les vipéridés exotiques ou vraies vipères

Elles ne possèdent pas d'organes thermo-récepteurs (pitless viper), leur allure est massive et lourde, la tête large et la queue courte. Les pupilles sont elliptiques chez la plupart.

Elles mesurent entre 2 mètres pour *Bitis gabonica* à 30 centimètres pour la vipère d'Orsini. La coloration est homogène chez *Vipera* (cf vipères autochtones).

Les autres vipères arborent toutes les couleurs en relation avec le mode de vie qu'il soit

arboricole ou désertique.

Les plaques céphaliques sont souvent grandes. On a un net redressement du museau chez *Vipera aspis* et *Vipera ammodytes*, parfois de véritables cornes kératinisées qui peuvent être nasales chez *Bitis nasicornis*, supra-oculaires chez *Bitis cornuta* ou les deux chez *Cerastes cerastes* (Thireau, 1995 [29]).

2.2.2 Les crotalinés

Ce sont des serpents trapus, à queue courte, à tête fortement aplatie presque triangulaire suivie d'un cou mince. Ils mesurent entre 0,5 et 3,6 mètres.

Ce qui fait leur originalité est d'une part la présence d'une fossette loréale thermo-réceptrice (pit viper) chez tous les crotalinés et d'autre part la possibilité pour *Crotalus sp.* et *Sistrurus sp.* d'émettre des signaux sonores d'où leur surnom de serpents à sonnettes.

2.2.3 Les Elapidés terrestres

Leur taille varie de 6 mètres de long pour le cobra royal qui est le plus grand serpent venimeux au monde, à quelques dizaines de centimètres pour les bungares et les serpents-corail (Gaywood et Spelleberg, 2001 [16]).

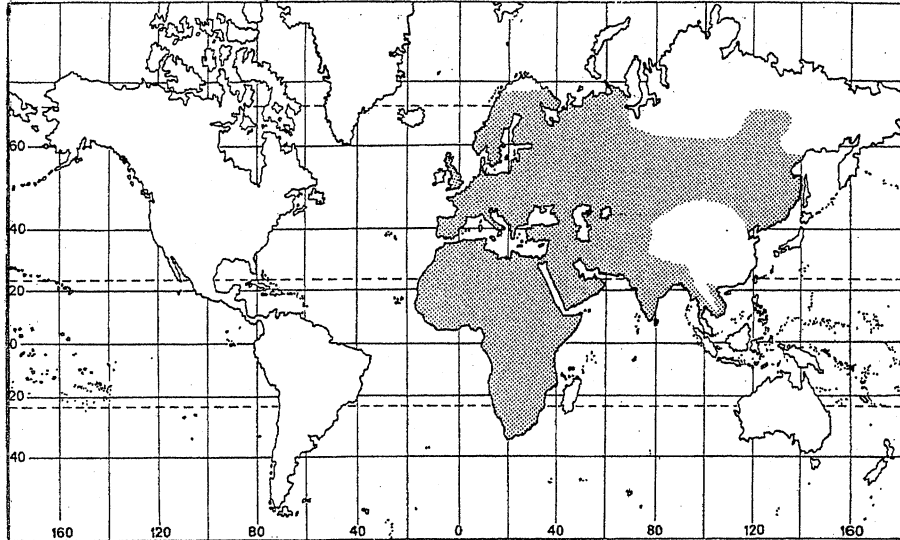
Les morphologies et les robes sont diverses et variées mais il existe des signes distinctifs :

- Les cobras déploient leur coiffe lorsqu'ils sont excités ou alarmés et chez le genre indien *Naja*, on y remarque une paire d'ocelles d'où leur titre de serpents à lunettes.
- Les mambas (*Dendroaspis sp.*) qui mesurent de 2 à 4 mètres, sont de couleur verte pour 3 des 4 espèces recensées et sombre pour la dernière.
- Les bungares se reconnaissent très aisément : tête aplatie avec des petits yeux à iris noirs, absence de cou, un corps de section triangulaire et des écailles dorso-médianes élargies.
- Les serpents-corail ont une tête ovoïde peu distincte du cou, une queue courte et un corps cylindriques et massif. Leur taille varie de 10 centimètres à 1,5 mètre. Ils présentent une succession d'anneaux rouge, orange, jaune, blanc et noir. Les variétés américaines arborent une suite d'anneaux rouge et jaune contigus à l'origine d'une expression célèbre : « *Red on yellow, Kill a fellow* ».

2.3 Répartition

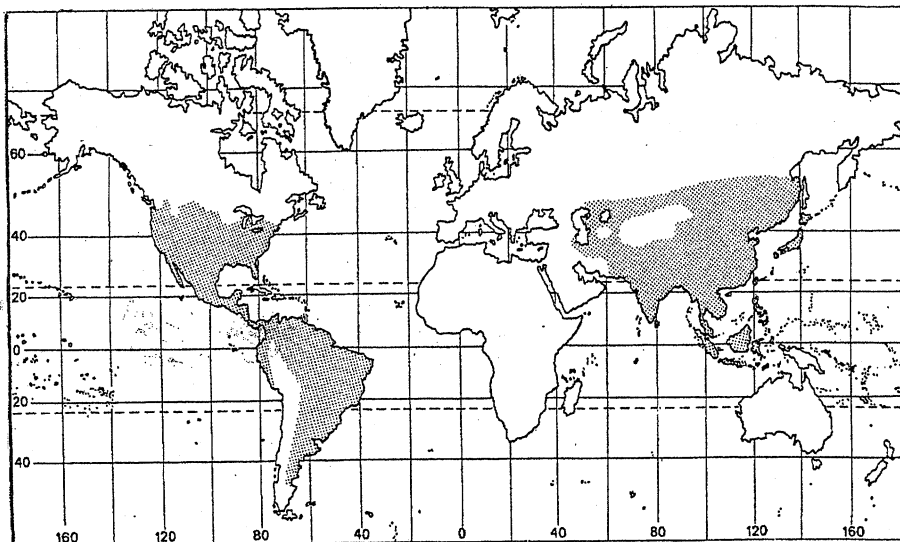
2.3.1 Les Vipéridés

Les vipères exotiques sont importées majoritairement du continent africain ,qui offre la plus grande variété, du reste de l'Europe et du continent asiatique. Il n'y a pas de vipérinés aux USA.



Carte n°3 : Aire de répartition des vipérinés ([29]).

Les crotalinés proviennent essentiellement des Etats-Unis et plus ponctuellement d'Asie où vivent les genres *Agkistrodon* et *Trimeresurus*.



Carte n°4 : Aire de répartition des crotalinés ([29]).

On ne trouve pas de Vipéridés en Australie.

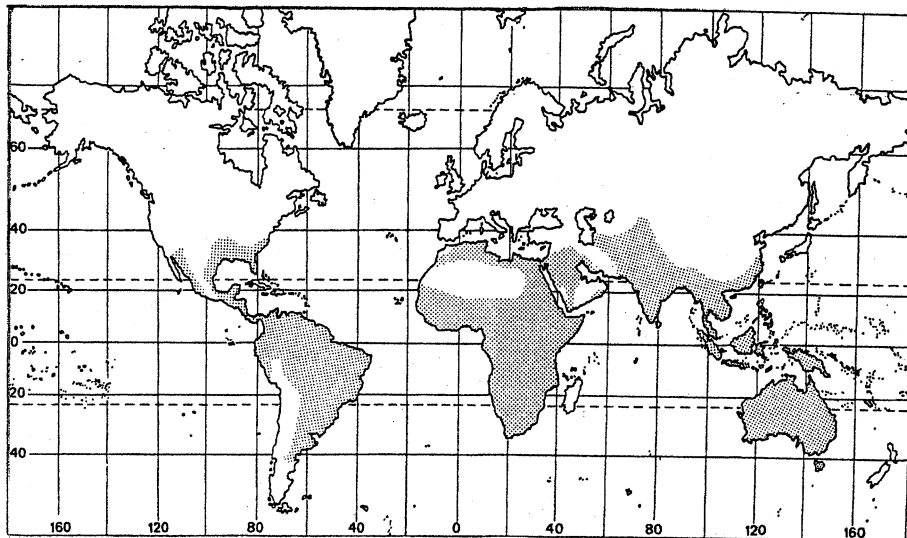
2.3.1 Les Elapidés terrestres

Ils occupent toutes les régions chaudes du globe exceptée l'Europe (carte n°3).

Sur le continent américain, les serpents-coraïl sont les seuls représentants de cette famille.

En Afrique, on retrouve par ordre d'importance numérique, les cobras et les mambas.

Les cobras, les bungares et les serpents-coraïl peuplent le continent asiatique et c'est en Australie et Nouvelle-Guinée que vivent les 3 serpents venimeux les plus redoutables : *Pseudonaja textillis*, *Notechis scutatus* et *Oxyuranus scutellatus* (Aubert et al.,1996 [2]).



Carte n°5 : Aire de répartition des Elapidés terrestres ([29]).

2.4 Biologie

2.4.1 Les Vipéridés

2.4.1.1 Milieu de vie

Il faut moduler le terrarium selon qu'on a affaire à un ophidien terrestre, arboricole (*Trimeresurus sp.*, *Bothrops sp.*), semi-aquatique (*Agkistrodon sp.*) ou encore désertique et fouisseur (*Cerastes sp.*).

2.4.1.2 Ethologie

L'organe thermorécepteur des crotalinés leur permet de chasser activement les animaux homéothermes comme les mammifères et les oiseaux avec une sensibilité de 1/1000°C (différence de température proie / milieu ambiant).

L'utilisation de la sonnette chez les genres *Crotalus* et *Sistrurus* avant tout dissuasive, annonce la frappe imminente si l'ennemi insiste (Zug et al.,2001 [30]).

Les vipères quant à elles sont spécialisées dans le camouflage lorsqu'elles chassent à l'affût. Outre une robe procryptique adaptée à un milieu désertique ou arboricole, certaines ont développé des appendices kératinisés comme les vipères à cornes du Sahara (*Cerastes cerastes*) qui rendent le contour de la tête flou quand elles sont enfouies dans le sable ou comme les vipères du Gabon qui cachées sous le couvert végétal, sont capables de différencier divers stimuli vibratoires (Thireau,1995 [29]).

2.4.1.3 Reproduction

Il existe des espèces ovipares chez les crotalinés comme *Lachesis muta* mais dans l'ensemble, ils sont ovovivipares. Ainsi la vipère fer-de-lance (*Bothrops atrox*) a des portées de 50 à 70 serpenteaux contre 5 à 15 pour la « bouche de coton » (*Agkistrodon piscivorus*) qui met bas au bout de 6 mois (Gaywood et Spelleberg , 2001 [16]).

Les vipérinés sont en majorité ovovivipares : on a des portées de 20 vipéreaux chez le genre *Vipera* contre 50 pour la vipère du Gabon (*Bitis gabonica*). Tous les membres du genre *Causus* sont ovipares (Harvey Pough et al.,1998 [17]).

2.4.1.4 Alimentation

Le régime alimentaire des Vipéridés évolue selon le biotope : *Agkistrodon piscivorus* qui est une variété semi-aquatique se nourrit de poissons et grenouilles tandis que le genre *Bothrops* qui est arboricole s'attaque à des oiseaux et à des anoues arboricoles.

2.4.2 Les Elapidés terrestres

2.4.2.1 Milieux de vie

Il s'agit de reproduire scrupuleusement avant de détenir en captivité un serpent, l'environnement spécifique à celui-ci.

Ainsi, il faut adapter le terrarium, son substrat et son décor, aux fousseurs comme les serpents-corail, aux arboricoles comme les mambas et aux semi-aquatiques que sont les cobras africains du genre *Boulengerina*.

2.4.2.2 Comportements

Les plus remarquables de ce point de vue sont les cobras qui déploient leur coiffe à la moindre agression afin d'intimider l'importun ou le genre *Naja* qui est capable de cracher son venin à près de 2 mètres de distance pour atteindre les yeux de leur adversaire.

On ne peut être que fascinés par la livrée multicolore des serpents-corail qui délivrent ainsi un message de danger aux prédateurs.

2.4.2.3 Reproduction

Hormis la majorité des spécimens Australiens, les Elapidés terrestres sont ovipares. Les cobras indiens du genre *Naja* par exemple s'accouplent de Juillet à Septembre, pondent 10 à 50 oeufs au mois d'Avril de l'année suivante. Après 2 mois d'incubation, les serpenteaux naissent (Zug et al.,2001 [30]).

2.4.2.4 Alimentation

Ils sont carnivores voire cannibales: les cobras se nourrissent surtout de grenouilles et de petits mammifères, les spécimens australiens de lézards et grenouilles, les mambas de lézards arboricoles, de mammifères et d'oiseaux. Les serpents-corail sont essentiellement ophiophages (Gaywood et Spelleberg,2001 [16]).

2.5 Anatomie de l'appareil venimeux

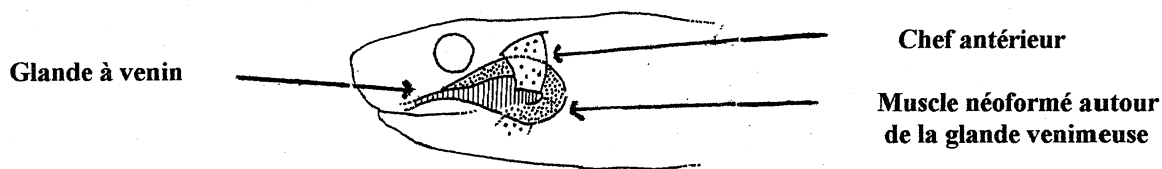
2.5.1 L'appareil sécréteur

L'organe sécréteur appelé encore glande de Duvernoy se situe en arrière des plaques post-oculaires, séparée de la glande labiale supérieure par une épaisse gaine fibreuse.

La glande venimeuse est mixte : il y a une glande principale, de nature séreuse, qui communique au crochet par un canal excréteur et, annexée à la partie dorsale de ce dernier, une glande accessoire de nature muqueuse. Il faut une minute pour synthétiser une toxine. (Ménez, 1987 [21]).

A partir du muscle temporal, un dispositif « compressif » de l'organe de Duvernoy se met en place selon un schéma évolutif distinct chez les Elapidés et les Vipéridés (fig. n°3 et n°5).

Figure n°5 : Implication du muscle temporal chez les Elapidés ([29]).



2.5.2 L'appareil inoculateur

2.5.2.1 Les Vipéridés

Ils entrent dans la catégorie des opistoglyphes puisque leur crochet venimeux s'appuie sur l'articulation maxillo-transverse. La position et la taille de celui-ci font qu'au repos il doit être rabattu contre le palais.

Excepté le genre *Causus* qui possède des crochets cannelés, leur crochet est toujours canaliculé (Thireau, 1995 [29]). C'est la raison pour laquelle les herpétologistes les ont qualifiés de solénoglyphes (= gouttière fermée), pensant qu'ils étaient les seuls à présenter cette particularité anatomique.

2.5.2.2 Les Elapidés terrestres

On les qualifie d'ophidiens protéroglyphes car le crochet venimeux se situe en regard de l'articulation préfrontale et parce qu'il est soit cannelé, soit canaliculé afin de drainer le venin jusqu'à son extrémité (du grec *glyphos* = gouttière).

Dans les deux voies évolutives, protéroglyphes ou opistoglyphes, le crochet permet un passage sous pression du venin dans les tissus des proies.

**DEUXIEME PARTIE:
LES VENINS DE SERPENTS
ET LEURS TOXINES**

I VENINS ET TOXINES CHEZ LES SERPENTS AUTOCHTONES

Le venin est produit continuellement sauf en période d'hibernation (Zug et al., 2001 [30] ; Detrait et Duguy, 1966 [13]).

1.1 Composition chimique

Un venin de serpent est constitué à 75% d'eau, le reste étant en majorité de nature protéinique et enzymatique.

1.1.1 Les enzymes

1.1.1.1 Les L-amino oxydases

Elles catalysent la transformation d'un acide aminé en configuration L dans sa forme alpha-cétonique ce qui se traduit par une action nécrosante.

Elles sont associées à un groupe prosthétique FAD qui confère la couleur jaune ambré caractéristique des venins, excepté *Vipera aspis zinnikeri* qui ne le synthétise pas et dont le venin est blanc (Forest,1964 [15]).

1.1.1.2 Les enzymes qui agissent sur les composés glycosylés

- Hyaluronidases : le sulfate de chondroïtine et l'acide hyaluronique sont hydrolysés ce qui facilite la diffusion du venin dans les tissus sous-cutanés.
- Héparinases : elles lysent l'héparine et contrecarrent son action anticoagulante.

1.1.1.3 Les protéinases

Elles englobent les collagénases et les élastases qui permettent la progression du venin dans les tissus de la victime mais également les activateurs du facteur X, de la prothrombine et les alpha et bêta fibrinogénases qui perturbent la coagulation plasmatique (Ménez,1995 [23]).

Les kininogénases décelées, catalysent la transformation du kininogène inflammatoire en bradykinine qui a une action hypotensive sur les artérioles. Cela entraîne une vasodilatation capillaire et périphérique massive, la formation d'oedèmes et des sensations douloureuses (Lenin,1986 [20]).

1.1.1.4 Les enzymes qui hydrolysent les liaisons phosphoesters

Elles ont pour cibles l'ADN, l'ARN et l'ATP. On peut illustrer leur portée par l'exemple des ADPase 5' nucléotidases qui en présence d'ADP, inhibent l'agrégation plaquettaire (Isard ,1974 [18]).

1.1.2 Cas des phospholipases A2

Elles représentent 10% du poids sec d'un venin et catalysent la transformation des phospholipides en acides gras et lysophospholipides (phénomène d'hémolyse par exemple) mais la barrière entre leur activité enzymatique et leur fonction de toxine reste floue.

Ainsi certaines PLA2 sont myotoxiques pour les tissus proches du lieu de la morsure et d'autres perturbent la coagulation plasmatique.

Aucune neurotoxine n'a été détectée dans le venin des vipères autochtones (De Haro et al.,1994 [9]; Antonini et al.,1991 [1]).

1.2 Mécanismes perturbateurs de la coagulation plasmatique

Plusieurs processus pathologiques surviennent simultanément (Lenin,1986 [20]) :

- inhibition de l'agrégation plaquettaire due à l'ADPase 5' nucléotidase.
- activité anticoagulante de certaines PLA2 venimeuses qui s'attaquent aux phospholipides plaquettaires du système hémostatique.
- action procoagulante des protéinases qui activent le facteur X (facteur de Stuart) et la prothrombine.
- Action fibrinolytique et fibrinogénolytique des alpha et bêta fibrinogénases.

1.3 L'envenimation ophidienne et la coagulation intravasculaire disséminée

Même si sa réalité dans le cadre de l'envenimation ophidienne reste discutable et même si les quelques hémorragies observées sont restées discrètes et limitées aux muqueuses (Isard,1974), il est nécessaire d'en connaître les mécanismes qui obscurcissent le pronostic vital.

Elle consiste en la formation de microthrombus fibrinoplaquettaires dans les vaisseaux de petits diamètres donc en la consommation importante des plaquettes et des facteurs de coagulation, ce qui conduit à un phénomène hémorragique amplifié par la production physiologique des Produits de Dégradation de la Fibrine (PDF) aux propriétés anticoagulantes (Cotard et Créspeau,1981).

La C.I.V.D peut se résumer ainsi :

- Le venin provoque une première phase d'hypercoagulabilité plasmatique.
- Les plaquettes et les facteurs de coagulation étant consommés massivement, on passe à une phase d'hypocoagulabilité du sang de la victime. On parle de coagulopathie de consommation.
- Déclenchement d'une fibrinolyse réactionnelle avec libération des PDF aux propriétés anticoagulantes.

II VENINS ET TOXINES CHEZ LES VIPERIDES EXOTIQUES

2.1 Composition chimique

2.1.1 Les enzymes

On retrouve pour l'essentiel le même équipement enzymatique que chez les vipères autochtones (Harvey Pough et al.,1998 [17]) :

- Les phosphodiesterases ou exonucléases comme l'ADPase 5' nucléotidase et les endonucléases telles les ADNases et les ARNases.
- Les hyaluronidases, les collagénases et les héparinases.
- Les L amino-acide oxydases.
- Les protéinases.
- Les phospholipases A2.

2.1.2 Les inhibiteurs d'enzymes

Les chercheurs ont isolé, entre autres, des inhibiteurs de phospholipases A2 ainsi que des inhibiteurs de protéinases, comme la trypsine ou la chymotrypsine (Ménez,1995 [23]).

On citera le rôle pathogène d'une carboxypeptidase qui bloque la conversion enzymatique de l'angiotensine I en angiotensine II ce qui amplifie l'action des bradykinines inflammatoires (Aubert et al.,1996 [2]) . Cela provoque une vasodilatation capillaire et périphérique massive, la formation d'oedèmes et des sensations douloureuses.

2.1.3 Les neurotrophines

Appelées également NGF ou *Nerve Growth Factor*, elles régulent physiologiquement la survie des neurones. Elles sont présentes en quantités substantielles chez les Vipéridés (Ménez,1995 [23]). Leur rôle pathogène échappe encore aux spécialistes.

2.1.4 Les toxines ophidiennes

Une toxine est une protéine ou un peptide qui directement ou indirectement, seul ou en association avec d'autres composants du venin entraîne des troubles majeurs du système cardio-vasculaire, du tissu musculaire ou des nerfs. La finalité semble être l'immobilisation de la proie.

2.1.4.1 Les phospholipases A2

Elles peuvent tour à tour être cytotoxiques, myotoxiques, inhiber l'agrégation des plaquettes et bloquer la transmission de l'influx nerveux au niveau pré-synaptique de la jonction neuromusculaire (Zug et al.,2001 [30]). Leur activité enzymatique et leur toxicité sont absolument indissociables (Ménez,1987 [21]).

2.1.4.2 Les polypeptides myotoxiques

En perturbant les échanges ioniques au niveau des canaux sodium du tissu musculaire, ils causent sa nécrose (Ménez,1995 [23]).

2.1.4.3 Les désintégrines

Elles inhibent l'agrégation plaquettaire.

2.2 Mécanismes d'action et structures des toxines

2.2.1 Modes d'action et cibles moléculaires

2.2.1.1 Les toxines perturbant l'hémostase

Les cibles sont multiples et restent bien souvent hypothétiques :

- les toxines fixées à la surface des hématies, perturbent leur perméabilité membranaire ce qui cause une hémolyse assez importante (Isard,1974 [18]).
- Les phospholipases A2 lysent les phospholipides plaquettaires associées au facteur X et inhibent par conséquent la coagulation plasmatique (Cotard et Créspeau,1981 [8]).
- Les thrombocytes , sous l'action de l'ADPase 5' nucléotidase, ne peuvent pas s'agglomérer en clou plaquettaire.
- Les désintégrines , qui sont constituées de 47 à 83 acides aminés, ont pour cible la glycoprotéine IIb-IIIa , une protéine à la surface des plaquettes. L'agrégation des thrombocytes se trouve ainsi perturbée (Ménez,1995 [23]).

2.2.1.2 Les polypeptides myotoxiques

Ils sont formés de 43 à 45 acides aminés et 3 ponts disulfure (Ménez,1995 [23]). Ils agissent sur les canaux sodium de la membrane musculaire ce qui induit la dilatation du réticulum sarcoplasmique et de l'espace périnucléaire des cellules et macroscopiquement la nécrose tissulaire.

2.2.1.3 Les neurotoxines

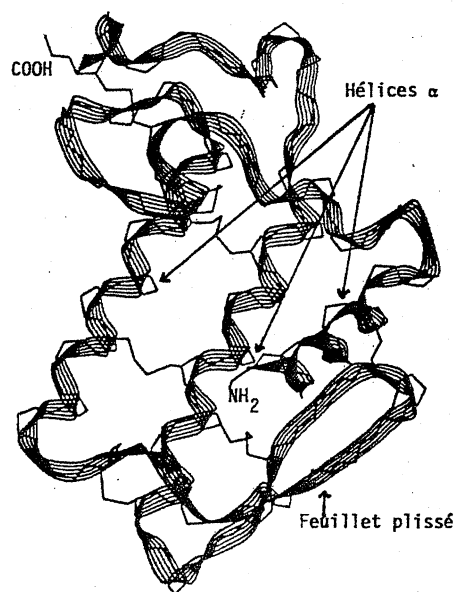
On citera l'action de la crototoxine de *Crotalus durissus terrificus* qui empêche la libération de l'acétylcholine au niveau de la membrane présynaptique et donc la transmission de l'influx nerveux au niveau de la jonction neuro-musculaire .

Les muscles squelettiques sont ainsi paralysés et notamment le diaphragme ce qui conduit à l'asphyxie de la victime par arrêt respiratoire (Aubert et al.,1996 [2]).

2.2.2 Structures moléculaires remarquables

Chez les Vipéridés, on pense aux phospholipases A2 qui adoptent toutes un module commun (Ménez,1993 [22]).

Figure n°6 : Repliement tridimensionnel du module phospholipase A2 [23].



En étudiant les toxines présynaptiques, des chercheurs en cristallographie ont pu mettre en évidence le module PLA2 seul dans le cas de l'ammodytoxine (*Vipera ammodytes*) ou un module PLA2 associé à trois fragments moléculaires, résultats de la digestion d'une PLA2, pour la crototoxine. Les associations moléculaires augmentent en général le pouvoir toxique selon des mécanismes inconnus (Ménez,1995 [23]).

III LES VENINS ET TOXINES CHEZ LES ELAPIDES TERRESTRES

3.1 Composition chimique

3.1.1 Les enzymes

On retrouve les mêmes enzymes que chez les Vipéridés plus des acétylcholinestérases (sauf pour les mambas), des métalloprotéinases qui inhibent la voie alterne du système du complément ainsi que des polypeptides chez les cobras qui bloquent de façon plus spécifique le complément, appelés facteurs des venins de cobras (CVF), (Ménez, 1995 [23]).

Le complément intervient dans les réactions inflammatoires non immunes (voies non spécifiques) et immunes (voies spécifiques). Le rôle des CVF reste insoluble.

3.1.2 Les inhibiteurs d'enzymes

Mis à part les inhibiteurs de protéinases déjà cités, on remarque de façon originale la présence d'inhibiteurs d'acétylcholinestérases ou fasciculines et d'inhibiteurs de la trypsine telles les dendrotoxines chez le genre *Dendroaspis* ou mambas (Aubert et al., 1996 [2]).

3.1.3 Les neurotrophines

Dans 1 g de venin de cobra, on dose jusqu'à 1,5 mg de ces protéines dimériques (Ménez, 1995 [23]) mais leur action pathogène n'a pas été élucidée par les chercheurs.

3.1.4 Les toxines

3.1.4.1 Toxines adoptant la conformation PLA2

On citera entre autres la bêta bungarotoxine du genre *Bungarus*, toxine présynaptique et la notexine de *Notechis scutatus scutatus* qui est à la fois une myotoxine et une toxine présynaptique (Zug et al., 2001 [30]).

Les symptômes nerveux dominant le tableau clinique de l'envenimation par les Elapidés et les perturbations de l'hémostase sanguine sont rares (Harvey Pough et al., 1998 [17]). On peut retrouver des PLA2 qui inhibent l'agrégation plaquettaire.

3.1.4.2 Toxines adoptant une architecture à « trois doigts »

Spécifiques aux Elapidés, elles n'ont pas d'activité enzymatique (Ménez, 1993 [22]).

- Toxines curarisantes ou postsynaptiques : elles provoquent une paralysie flasque des muscles squelettiques à l'origine du syndrome cobraïque.
- Toxines neuronales : chez *Bungarus sp.*, elles se fixent aux récepteurs cholinergiques nicotiques des ganglions cervicaux du rat qui sont insensibles aux toxines curarisantes (Ménez, 1995 [23]). Leur toxicité est méconnue.
- Toxines muscariniques : présentes dans le venin des mambas, elles sont agonistes des récepteurs cholinergiques de type muscarinique (sous-types de récepteurs dits M1) que

l'on retrouve au niveau des muscles lisses et du muscle cardiaque. Elles sont à l'origine du syndrome muscarinique (Aubert et al., 1996 [2]).

- Les fasciculines et les dendrotoxines des mambas sont de puissantes neurotoxines qui agissent en synergie sur la jonction neuro-musculaire (Ménez, 1987 [21]).
- Les cardiotoxines de cobras : elles provoquent un arrêt du cœur en systole (Harvey Poughet al., 1998 [17]).
- La calciseptine qui bloque de façon spécifique les canaux calcium de type L et la mambine qui est une désintégrine inhibant l'agrégation plaquettaire, ont été détectées chez les mambas.

3.2 Mécanismes d'action et structures des toxines

3.2.1 Mode d'action et cibles moléculaires

3.2.1.1 Les toxines présynaptiques

Leur dose létale (DL 50) varie entre 0,02 µg et 1 µg pour une souris de 20 g. Dans le cas de la bêta-bungarotoxine qui est de loin la neurotoxine la plus étudiée, leur DL 50 est de 0,3 µg (Ménez, 1995 [23]).

Elles ont pour cibles les canaux potassium sensibles au voltage avec lesquels elles se lient de façon spécifique. De façon directe ou indirecte, elles bloquent le phénomène d'exocytose des vésicules présynaptiques et donc la transmission de l'influx nerveux au niveau de la jonction neuromusculaire des muscles squelettiques (Ménez, 1987 [21]).

3.2.1.2 Les toxines postsynaptiques dites curarisantes

Elles se fixent aux récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine sur la face post-synaptique de la jonction neuro-musculaire et empêchent la fixation de l'ACTH libérée par le nerf sur ce récepteur : l'ouverture de ce dernier ne se réalisant pas, aucun potentiel d'action ne se propage le long de la fibre musculaire. Cela aboutit à une paralysie flasque des muscles squelettiques dont le diaphragme, et par conséquent à l'asphyxie (Chippaux, 1995 [7]).

Leur dose létale est de 1 à 4 µg par souris et on sait que la mangouste et certains serpents sont insensibles à ces toxines du fait de la mutation probable de leurs récepteurs nicotiniques (Ménez, 1995 [23]).

3.2.1.3 Les dendrotoxines

En synergie avec les fasciculines, elles ont pour cibles les canaux potassium des terminaisons nerveuses et provoquent la libération massive des neuromédiateurs (ACTH).

Cela déclenche des myoclonies incessantes et incoordonnées chez la proie aussitôt suivies d'une paralysie musculaire flasque (Aubert et al., 1996 [2]).

3.2.1.4 Les cardiotoxines des cobras

Plusieurs hypothèses sont en cours d'étude quant à leurs cibles moléculaires : on pense notamment aux phospholipides membranaires même si les cardiotoxines n'ont pas d'activité PLA2, à une protéine réceptrice ou encore à des canaux spécifiques du calcium.

On sait juste qu'elles dépolarisent les membranes de nombreuses cellules excitables et que ce sont de puissantes cytotoxines qui sont responsables des ulcères cornéens provoqués par les cobras cracheurs. Elles provoquent un arrêt du cœur en systole.

Les autres toxines citées dans la composition chimique du venin des Elapidés terrestres ne sont pas suffisamment connus pour proposer une pathogénie cohérente.

3.2.2 Architectures moléculaires des toxines

3.2.2.1 Les toxines à activité PLA2

Comme nous l'avons déjà signalé dans le cas des Vipéridés, l'association du module PLA2 de base avec d'autres molécules augmente la toxicité.

C'est le cas des toxines présynaptiques. Ainsi le module de base de la béta-bungarotoxine dont la dose létale est de 0,3 µg par souris, est relié par un pont disulfure à une protéine de 59 acides aminés tandis que le module de la taipoxine (*Oxyuranus scutellatus scutellatus*) est uni de façon non covalente à deux sous-unités PLA2 et que sa dose létale est de 0,04 µg par souris (Ménez, 1995 [23]).

Il est à remarquer également que deux activités toxiques distinctes sont portées par des acides aminés au sein d'un même module de base PLA2. C'est le cas de la notexine qui est à la fois une myotoxine et une toxine présynaptique (Ménez, 1987 [21]).

Exceptée la nigexine qui est une cytotoxine présente dans le venin des cobras cracheurs, l'activité enzymatique des PLA2 est indissociable de leur activité toxique (Ménez, 1995 [23]).

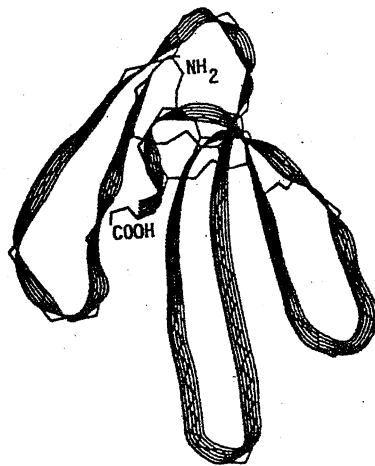
L'architecture des PLA2 des Elapidés est identique à celle des PLA2 pancréatiques des Mammifères tandis que dans le cas des Vipéridés, on a une structure analogue aux PLA2 extra-cellulaires des Mammifères (Ménez, 1993 [22]).

3.2.2.2 Les toxines dites à « trois doigts »

Dépourvues d'activité enzymatique, on apparente leur architecture à celle des toxines curarisantes qui sont dites « courtes » dans le cas des fasciculines, des toxines muscariniques et des cardiotoxines car elles comptent 60-62 acides aminés et 4 ponts disulfure contre 66-74 acides aminés et 5 ponts disulfure pour celles dites « longues » comme les toxines neuronales (Ménez, 1993 [22]).

Au sein des toxines curarisantes qui peuvent être « courtes » comme « longues », on sait distinguer les acides aminés qui portent la fonction curarisante de ceux qui assurent la cohésion moléculaire (Ménez , 1993 [22]).

Figure n°7 : Repliement tridimensionnel d'une architecture dite à « trois doigts » [23].



L'étude des toxines met en évidence d'une part que la fonction digestive est assurée en grande partie avant l'ingestion des proies et d'autre part que leur structure moléculaire et leur rôle pathogène sont loin d'être totalement cernés, malgré des moyens performants comme la cristallographie ou la résonance magnétique nucléaire.

**TROISIEME PARTIE:
TABLEAUX CLINIQUES ET TRAITEMENTS
DES ENVENIMENTS OPHIDIENNES**

I ENVENIMATION PAR LES VIPERES AUTOCHTONES

On compte environ 2000 morsures de vipères par an en France métropolitaine entre fin Mars et fin Septembre (Chippaux et Goyffon, 1989 [6]). Les victimes sont essentiellement des chasseurs, des randonneurs (Lagraulet et pays, 1984 [19]) mais également des animaux de rente ou de compagnie (Richez, 1978 [25]).

1.1 Tableaux cliniques

1.1.1 Symptômes locaux

Autour des traces des crochets, distantes l'une de l'autre de 6 à 8 mm, on remarque la formation d'un œdème 15 minutes à deux heures après la morsure, rarement extensif, qui régresse au bout de 3 à 10 jours (Lagraulet et Pays, 1984 [19]). Une sensation douloureuse peut se manifester car l'œdème comprime les terminaisons nerveuses (Chippaux, 1995 [7] ; Orsini et al.,1998 [24]).

On observe beaucoup plus fréquemment une petite ecchymose autour des points de morsure et rarement une infiltration hémorragique (Isard, 1974 [18]).

Un éventuel phénomène de nécrose peut se produire ainsi qu'une surinfection locale due à la présence de germes dans la cavité buccale des vipères comme *Pseudomonas aeruginosa*, *Clostridium sp.*, *Corynebacterium sp.*, *Staphylococcus sp.* et *Streptococcus sp.* (Lenin, 1986 [20]).

1.1.2 Symptômes généraux

Les troubles cardio-vasculaires sont fréquents comme l'hypotension et les formations oedémateuses dus aux kininogénases venimeuses. Les signes cliniques les plus sombres sont le choc hypovolémique ou collapsus et l'œdème aigu du poumon (Antonini et al.,1991 [1] ; Blettery et al.,1984 [4] ; Chippaux et Goyffon,1989 [6] ; De Haro et Jouglard,1997 [10]).

On peut observer également les manifestations d'un grand stress comme des vomissements, des vertiges, une tachycardie et une hyperthermie n'excédant pas les 48 heures, des états de choc ainsi que des phénomènes de lymphangite et d'adénopathie (De Haro,2000 [12] ; Orsini et al.,1998 [24]).

Les troubles de la coagulation conduisent à la formation de microthrombus localisés et rarement à un phénomène de coagulation intravasculaire disséminée (Lagraulet et Pays, 1984 [19]).

Chez le chien, par exemple, les hémorragies restent circonscrites aux muqueuses, qui sont de couleur porcelaine, et les extrémités des membres sont froides (Isard ,1974 [18]).

1.1.3 Les vipères autochtones neurotoxiques

On a pu répertorier en France métropolitaine, et plus particulièrement dans l'arrière pays niçois, quelques cas exceptionnels de troubles nerveux avec description du faciès

neurotoxique caractéristique de l'atteinte des IIIème, IVème et Vème paires de nerfs crâniens. L'importance de ces manifestations contrastaient alors avec les faibles signes locaux qui ont vite régressé, un peu à l'image des Elapidés terrestres (Antonini et al.,1991 [1] ; De Haro et al.,1994 [9]).

Jusqu'alors, *Vipera aspis aspis* n'a jamais été considérée comme une variété potentiellement neurotoxique contrairement à *Vipera ursinii* et *Vipera aspis zinnikeri* (Detrait et Duguy,1966 [13] ; De Haro et al.,1994 [9]) mais certains cas cliniques décrits remettent en question cette certitude.

En effet, les victimes se plaignaient de photophobie intense accompagnée d'un ptosis bilatéral, d'une ophtalmoplégie totale, de difficultés d'accommodation, d'un diplopie ainsi que d'une perte du goût, d'une atonie musculaire faciale et d'une impossibilité à mâcher.

Des troubles plus généraux sont apparus comme la somnolence et l'asthénie, une faiblesse musculaire des quatre membres, de la dysesthésie et de la paresthésie.

Des symptômes comme la difficulté d'accommodation et le ptosis ont même perduré plusieurs jours alors que tous les autres signes cliniques ont rapidement régressé (De Haro, 2000 [12]).

On a constaté que même si ces spécimens de *Vipera aspis aspis* différaient morphologiquement de *Vipera aspis zinnikeri* (Forest,1964 [15] ; Duquet,1992 [14]), elles avaient le même profil électrophorétique quant aux protéines constitutives de leur venin (De Haro et al., 1994 [9]).

Aucune neurotoxine n'a été isolée jusqu'à aujourd'hui (Antonini et al.,1991 [1] ; Ménez,1987 [21]).

On a décrit chez les chiens envenimés par *Vipera aspis zinnikeri* , une paralysie des quatre membres (Forest,1964 [15]). Les troubles nerveux et les C.I.V.D ont été rarement observés en même temps (Antonini et al.,1991 [1]) ce qui exclut la C.I.V.D comme cause favorisante de l'atteinte du système nerveux central (Schwartzman et Hill,1982 [27]).

1.2 Traitements

Il faut avant toute chose immobiliser la victime et la tranquilliser (on administrera des anxiolytiques non hypotensifs comme l' « Atarax » par exemple), ce qui ralentira la diffusion du venin puis effectuer les premiers soins locaux en attendant une prise en charge médicale suivie d'une mise en observation de 24 heures (Chippaux, 1995 [7]).

1.2.1 Traitement local et premiers soins

Il faut désinfecter la plaie, apposer une vessie de glace près de la plaie, et non sur cette dernière, pour obtenir un effet antalgique non négligeable, enrouler le membre mordu avec une bande de crêpe de la racine du membre vers la périphérie afin de freiner le retour lymphatique du venin (De Haro,2000 [12] ; Rivière et al.,1998 [26]).

Les gestes à proscrire absolument au stade des seuls signes cliniques localisés sont l'incision et l'aspiration buccale de la plaie, la pose d'un garrot veineux qui ne peuvent qu'empirer les troubles cardio-vasculaires, l'utilisation systématique et précoce d'héparinate de calcium censée inhiber la formation de microthrombus in situ sans que ce soit prouvé, de corticoïdes en intra-musculaire, dont le bien fondé n'est pas démontré et qui peuvent retarder la cicatrisation, ainsi que celle du sérum antivenimeux sans surveillance médicale qui peut causer des chocs anaphylactiques (Chippaux et Goyffon,1989 [6] ; De Haro et Jouglard, 1997 [10] ; Orsini et al.,1998 [24]).

Même si la seule indication de l'« Aspivenin » est l'envenimation par les hyménoptères, il ne faut pas en négliger l'effet apaisant chez l'Homme.

Si on est en présence d'une surinfection locale grave, on peut recourir au sérum anti-gangreneux (cf germes présents dans la cavité buccale des serpents).

1.2.2 Traitement général

En cas de collapsus cardio-vasculaire, on place la victime (Homme ou animal de compagnie) sous perfusion afin de rétablir la volémie et de soutenir la fonction rénale ; il sera donné de la morphine en cas de douleur (De Haro,2000 [12]).

L'héparine doit être administrée au maximum 2 heures après la morsure pour être efficace et au-delà de ce délai, il faut faire appel à des fractions sanguines (Isard,1974 [18]).

Cependant, l'indication thérapeutique de l'héparine devrait rester la coagulation intravasculaire disséminée biologiquement diagnostiquée : numération des plaquettes, temps de Quick, temps de céphaline activée, taux de prothrombine, fibrinogène et PDF.

Des tests chimiques systématiques permettent de détecter précocement des troubles de l'hémostase qui peuvent se décompenser plusieurs jours après l'envenimation (Chippaux, 1995 [7]).

Si on est en présence d'une manifestation oedémateuse extensive ou de troubles neurologiques, on aura alors recours au sérum hétérologue antivenimeux sous surveillance médicale étant donnés les risques de véritables maladies sériques aiguës (fièvre, protéinurie, douleurs articulaires) et dans une moindre mesure de choc anaphylactique (Chippaux,1995 [7]). Dans le deuxième cas on injectera en intraveineuse de l'adrénaline. Les maladies sériques peuvent se déclencher 5 à 10 jours après la sérothérapie (Lagraulet et Pays,1984 [19]).

Remarque : le choc anaphylactique qui conduit à la mort suite à un collapsus cardio-vasculaire est une hypersensibilité de type I, alors que la maladie sérique est une hypersensibilité de type III.

L'idéal thérapeutique serait de bénéficier que ce soit en médecine humaine ou vétérinaire de tests ELISA afin de connaître la quantité de toxines injectées et d'adapter la quantité de sérum réellement nécessaire (Aubert et al.,1996 [2]).

La gradation clinique suivante permet de raisonner l'utilisation du sérum antivenimeux (**grade 2 précoce, 2 et 3**) en l'absence de tests ELISA (De Haro,2000 [12]) :

- **grade 0** : pas de symptômes locaux, la morsure est dite blanche car il n'y a pas eu injection du venin.
- **grade 1** : on a uniquement des signes cliniques locaux et pas de manifestations systémiques.
- **grade 2 précoce** : diarrhée et hypotension artérielle résistante au remplissage macromoléculaire.
- **grade 2** : œdème extensif et/ou signes généraux modérés et/ou morsure facial.
- **grade 3** : œdème étendu au-delà du membre atteint et/ou signes généraux graves que sont la constitution d'un 3^{ème} secteur avec troubles de l'équilibre hydro-électrolytique, atteintes rénales ou pulmonaires, troubles de l'hémostase ainsi que les troubles neurotoxiques.

Le sérum sera administré en perfusion lente, une seule dose suffit puisque le sérum *Ipser Europe* des laboratoires Pasteur Mérieux (**cf Annexe**) agit jusqu'à 3 jours consécutifs ce qui correspond à la durée d'action du venin des vipères autochtones (Rivière et al.,1998 [26] ; Audebert et al.,1994 [3]).

La dose est fonction de la quantité de venin injectée et non pas du poids de la victime. Ainsi un enfant recevra la même dose qu'un adulte mais on admet qu'on peut l'augmenter quand le délai entre la morsure et l'administration est important voire la doubler en cas de manifestations neurologiques, de troubles respiratoires graves ou de l'hémostase (Aubert et al.,1996 [2]).

1.2.3 Facteurs jouant sur la gravité de l'envenimation

1.2.3.1 Facteurs liés à la victime

L'âge, la taille, le poids, l'état de santé, l'espèce concernée et le lieu de la morsure interviennent dans le pronostic vital (Richez,1978 [25]).

Ainsi les personnes âgées, les femmes enceintes et les enfants sont plus sensibles qu'un homme adulte de même qu'un chien aura des symptômes plus importants qu'une vache.

Il est arrivé que de nombreuses personnes ayant des troubles cardiaques décèdent alors que la morsure était blanche (Simonnet et Duche,2000 [28]) .

Plus le lieu de la morsure est vascularisé et plus le risque de troubles systémiques est grand (Isard,1974 [18]).

1.2.3.2 Facteurs liés aux vipères

La gravité de l'envenimation ophidienne dépendra de l'espèce, de l'âge de la vipère, de la taille de ses crochets, de son agressivité et donc du nombre de morsures, de la quantité de

venin injecté et de sa toxicité qui sont fonction de la taille du reptile et de la date à laquelle il a effectué son dernier repas (Detrait et Duguy,1966 [13]). L'inoculation du venin est un acte contrôlable par le serpent qui peut en faire l'économie pour une proie réelle (Gaywood et al., 2001 [16]).

Dans le cas des vipères « neurotoxiques » de l'arrière pays niçois, les symptômes locaux sont très modérés alors que les signes cliniques généraux sont forts.

1.3 Prophylaxie

Il est préférable de porter des chaussures hautes lors des randonnées et marcher bruyamment pour que les vipères ne soient pas surprises. Les espèces autochtones ne sont pas très agressives comparées à leurs cousines exotiques et les séquelles sont plus que rares (Duquet,1992 [14] ; Chippaux,1995 [7]).

II ENVENIMATION PAR LES VIPERIDES EXOTIQUES

L'attaque des Vipéridés exotiques est très rapide, de l'ordre de quelques 100^{ème} de secondes, ce qui suffit largement à inoculer leurs toxines dans l'organisme de leur proie, de la relâcher afin d'éviter toute blessure infligée par cette dernière, et d'attendre qu'elle agonise tandis que ses tissus sont littéralement liquéfiés pour faciliter l'ingestion ultérieure et la digestion. On parle d'ailleurs d'exo-digestion (Zug et al.,2001 [30]).

On comprendra aisément que dans le cas d'une morsure infligée à un Homme ou à un animal, le traitement ne laisse aucune place à l'improvisation.

2.1 Tableaux cliniques

2.1.1 Symptômes locaux

On a immédiatement un œdème compressif, extensif accompagné de douleurs insupportables et dans le cas des vipères exotiques, on dénote la présence de phlyctènes à distance des points de morsure et d'une importante nécrose tissulaire (Aubert et al.,1996 [2]).

Les surinfections locales sont systématiques et invalidantes selon le lieu de la morsure (Chippaux,1995 [7]).

2.1.2 Atteinte systémique

Les troubles de la coagulation sont constants avec de fortes hémolyses et des hémorragies ainsi que des déséquilibres hydro-électriques dus aux oedèmes extensifs, ce qui compromet fortement la survie des victimes (Harvey Pough et al.,1998 [17]).

Dans le venin du genre *Crotalus* , on a mis en évidence un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine qui entraîne un important choc hypovolémique, potentiellement fatal et chez *Crotalus durissus terrificus*, on a décrit un toxine présynaptique à l'origine d'un véritable syndrome cobraïque, avec mort par asphyxie (Ménez,1995 [23]).

Dans la nature et plus précisément en Guyane Française, une enquête épidémiologique a conclu en 1983 au bilan suivant, pour une prise en charge médicale de 100 personnes ([5]):

SYMPTOMES	FREQUENCE
Nuls	48
Œdème discret	27
Œdème important	25
+ troubles hydro-électriques	7
Nécrose locale	6
dont séquelles	1,5
Syndromes hémorragiques	6
dont C.I.V.D	2
Soins après hospitalisation	0
Décès	2

Trois cas d'envenimations par ces NAC ont été observés en 1997 au centre anti-poison de Marseille avec un tableau clinique caractéristique : douleurs, oedèmes extensifs, troubles hémostatiques et cardio-vasculaires (De Haro,1998 [11]).

2.2 Traitements

Il n'existe aucun chiffre précis quant aux envenimations par ces NAC.

Les premiers soins apportés ainsi que les gestes à proscrire sont identiques au cas des vipères autochtones en attendant le transfert des victimes vers un service médicalisé, (Chippaux, 1995).

2.2.1 Traitement local

Une désinfection consciencieuse et des bains bi-quotidiens permettront de stabiliser les plaies, pour éviter une chirurgie plastique qui est coutume dans les pays d'origine de ces serpents où les règles d'hygiène sont difficilement respectées (cf tableau ci-dessus).

2.2.2 Traitement systémique

Dans la mesure où il est possible de se procurer le sérum antivenimeux, le traitement doit toujours être spécifique sous surveillance médicale stricte afin de parer à tout choc anaphylactique.

Parmi les trois cas du centre anti-poison de Marseille qui ont guéri sans séquelles, un homme a reçu l'antivenin et les deux autres ont été traités symptomatiquement (De Haro et al.,1998 [11]).

Il sera complété par une médicalisation symptomatique immédiate : mise sous perfusion pour lutter contre le collapsus cardio-vasculaire et préserver la fonction rénale, apport de fractions sanguines plutôt que d'héparine qui pourrait aggraver des troubles de la coagulation déjà très complexes, utilisation d'antibiotiques à large spectre pour prévenir les phénomènes septicémiques et recours systématique au sérum antitétanique. On donnera de la morphine pour soulager les sensations douloureuses qui sont toujours sources d'agitation et par conséquent de plus grande diffusion des toxines (Aubert et al.,1996 [2] ; Chippaux,1995 [7] ; Gaywood et al.,2001 [16]).

Dans le cas du syndrome cobraïque, on fera appel à l'assistance respiratoire dont la durée sera réduite si on utilise le sérum spécifique (Chippaux,1995 [7]).

Des dosages biologiques réguliers seront effectués pour contrôler les fonctions hémostatiques et rénales.

Nous envisageons ici les serpents exotiques en tant que Nouveaux Animaux de Compagnie dont les propriétaires éleveurs ou/et amateurs sont censés posséder le sérum anti-venimeux adéquat qui n'est pas toujours disponible en France (**cf Annexe**). Mais très fréquemment ils détiennent ces serpents en toute illégalité et l'obtention de ces sérums très spécifiques risquerait de leur attirer des ennuis (Simonnet et Duche, 2000 [28]).

Dans la nature, les Vipéridés exotiques sont peu agressifs et une fois sur deux, leur morsure est blanche, mais en captivité où le stress est intense et la malnutrition fréquente, les risques sont incommensurables (Gaywood et al.,2001 [16]).

III ENVENIMATION PAR LES ELAPIDES TERRESTRES

3.1 Tableaux cliniques

3.1.1 Symptômes locaux

Les signes locaux sont paradoxalement mineurs par rapport aux répercussions systémiques, sauf pour les Elapidés d'Australie et de Nouvelle-Guinée (Aubert et al.,1996 [2]).

Les cobras cracheurs (*Hemachatus sp.*, *Naja sp.*) sont tout à fait particuliers : ils visent les yeux de l'agresseur avec une portée de 2 mètres ce qui déclenche une conjonctivite immédiate, un œdème palpébral, un blépharospasme, un phénomène de mydriase et un ulcère cornéen. Ce cortège de symptômes est accompagné de douleurs vives. Les cytotoxines en cause ne passent pas dans la circulation sanguine générale (Zug et al., 2001 [30]).

3.1.2 Atteinte systémique

Les Elapidés d'Australie et de Nouvelle-Guinée font à nouveau exception car leurs toxines provoquent de forts troubles de la coagulation alors que pour les autres Elapidés, ils restent infra-cliniques (Ménez,1995 [23] ; Chippaux,1995 [7]).

Par contre, tous les Elapidés sans exception, sont à l'origine du syndrome cobraïque qui assombrit redoutablement le pronostic vital des victimes (Gaywood et al.,2001 [16]).

Cela se manifeste d'abord par une atteinte des nerfs crâniens avec ptosis, diplopie, ophtalmoplégie, dysphonie, absence de mimique puis une paralysie ascendante se développe avec aréflexie. Au stade le plus alarmant, on note de la dyspnée par paralysie diaphragmatique ce qui met l'organisme en anoxie d'où les troubles de la conscience et les convulsions qui s'ensuivent.

La victime décède par arrêt respiratoire (Aubert et al.,1996 [2]).

Les mambas se caractérisent par des neurotoxines tout à fait particulières (fasciculines, dendrotoxines et toxines muscariniques) qui provoquent dans un premier temps un syndrome muscarinique : hypersécrétion généralisée, broncho-constriction, vomissements et trémulations. Cela dure 30 minutes en général et un syndrome cobraïque s'installe aussitôt, du à la saturation des récepteurs post-synaptiques par l'acétylcholine d'une part présente en grande quantité dans leur venin et d'autre part libérée massivement grâce aux dendrotoxines par la membrane pré-synaptique, et protégée des acétylcholinestérases par les fasciculines, (Aubert et al.,1996 [2]).

Le cobra à cou noir (*Naja nigricollis*) possède des cardiotoxines responsables d'arrêts cardiaques en systole (Zug et al.,2001 [30]).

3.2 Traitements

3.2.1 Traitement local

On applique les mêmes pratiques et soins que pour les Vipéridés. Il est à noter que dans le cas des cobras cracheurs, l'instillation in situ du sérum est inefficace contrairement à un lavage abondant et répété à l'eau physiologique. Un collyre anesthésique soulagera la douleur (Chippaux,1995 [7]).

3.2.2 Traitement général

On peut se contenter du paracétamol pour lutter contre la douleur. Dans la mesure du possible , l'injection du sérum se fera dans les heures qui suivent l'envenimation pour stopper la progression des symptômes : une dose suffit pour stopper les phénomènes oedémateux et nécrosants et une double dose est recommandée en présence de troubles hémostatiques, neurologiques et tout particulièrement respiratoires (Chippaux,1995 [7]).

Le reste du traitement sera symptomatique sans oublier une assistance respiratoire systématique dans le cadre du syndrome cobraïque qui pourra être nécessaire plusieurs jours si on a pas de sérum. Il peut rester utile à la réduction de la durée de la ventilation respiratoire 2 à 3 jours après l'envenimation (Aubert et al.,1996 [2]).

Une chirurgie plastique est parfois nécessaire pour réparer les tissus nécrosés et il est à rappeler que l'apport de fractions sanguines conjointement à la sérothérapie est toujours préférable à une héparinisation à l'aveugle qui peut aggraver des troubles de la coagulation déjà fort complexes (De Haro,2000 [12]).

Les victimes feront très régulièrement des bilans sanguins et neurologiques.

L'Institut d'Aménagement et d'Urbanisme de la région Ile-de-France a publié en 1998 un rapport intitulé : « Les animaux dans la cité ; sécurité et santé publique ». Il mentionne les intoxications dus aux serpents venimeux ainsi que les crises cardiaques provoquées, répertoriés par les pompiers de Paris et la brigade cynotechnique dirigée par le lieutenant-colonel vétérinaire sapeur-pompier, Dominique Grandjean.

D'après les statistiques de ce rapport, les pompiers sont intervenus en 1997, rien que dans la petite couronne à Paris, pour deux cents serpents dont un tiers était venimeux, (Simonnet et Duche, 2000 [28]).

CONCLUSION

Chaque jour, les herpétologistes découvrent de nouvelles espèces venimeuses alors même que la systématique des ophidiens reste encore obscure et les familles de serpents imparfaitement définies. C'est là tout le paradoxe de ces animaux qui vivaient déjà au temps des Dinosaures.

L'étude des toxines est chose tout à fait passionnante pour les chercheurs avides d'outils de dissection biologique des nombreux récepteurs membranaires qui composent un être vivant. Certains exploitent la conviction selon laquelle, grâce aux protéines venimeuses, une meilleure connaissance des structures moléculaires des récepteurs nicotiques sera possible et permettra entre autres dégénérescences nerveuses, d'apporter une solution thérapeutique à la maladie d'Alzheimer.

Pour l'heure, les applications médicales de l'analyse des mécanismes pathogènes et les utilisations palliatives des toxines sont nombreuses. On pense notamment aux traitements contre les arythmies cardiaques qui découlent de la découverte de l'action venimeuse sur le système cardio-vasculaire.

AGREMENT ADMINISTRATIF

Je soussigné, M. BONNES, Directeur par intérim de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, certifie que
M. LAKHDAR Amel
a été admis(e) sur concours en : 1995
a obtenu son certificat de fin de scolarité le : 17 septembre 1999
n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.

AGREMENT SCIENTIFIQUE

Je soussigné, G. BODIN, Professeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,
déclare que j'ai lu la thèse de :
M. LAKHDAR Amel
intitulée :
"Etude de la fonction venimeuse chez les serpents autochtones et exotiques en France métropolitaine"
et que je prends la responsabilité de l'impression.

**Le Professeur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse**



Professeur Guy BODIN

**Vu :
Le Directeur par intérim
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse**



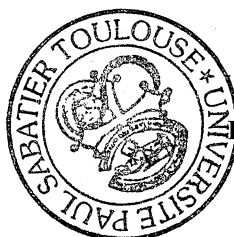
Professeur GUY BONNES

**Vu :
Le Président de la thèse :**



Professeur Henri DABERNAT

**Vu le : 13 novembre 2001
Le Président
de l'Université Paul Sabatier**



Professeur Raymond BASTIDE

BIBLIOGRAPHIE

- 1- Antonini G., Rasura M., Conti G., Mattia C. : Neuromuscular paralysis in *Vipera aspis* envenomation : pathogenetic mechanisms. *J. Neurol. Neurosurg. Psy.*, 1991, **54**, p187.
- 2- Aubert M., de Haro L., Jouglard J. : Les envenimations par les serpents exotiques. *Med. Trop.*, 1996, **56**, 384-392.
- 3- Audebert F., Urtizbera M., Sabouraud A. et al. : Pharmacokinetics of *Vipera aspis* venom after experimental envenomation in rabbits. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1994, **268**(3), 1512-1517.
- 4- Blettery B., Copeaux M., Viroc C. et al. : Les morsures de vipères , étude épidémiologique et thérapeutique. *Concours Méd.*, 1984, **106**(14), 1243-1246.
- 5- Chippaux J.P., Gautier J., Lefait J.F. : Epidémiologie des envenimations en Guyane française. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 1984, **77**, 206-215.
- 6- Chippaux J.P., Goyffon M. : Les morsures accidentelles en France métropolitaine. *Presse Méd.*, Avril 1989, **18**(16), 794-795.
- 7- Chippaux J.P. : Envenimation humaine par les morsures de serpents. In : Goyffon M., Heurtault J., la fonction venimeuse, Paris, éditions Masson, 1995, 221-227.
- 8- Cotard J.P., Créspeau F. : Hémostase et troubles de la coagulation plasmatique. *Rec.Méd. Vét.*, 1981, **157**(5), 395-405.
- 9- De Haro L., Choumet V., Robbe A. et al. : Des vipères neurotoxiques dans les Alpes-maritimes ? *Rev. Prat. Méd. Gén.*, 1994, **8**(265), 20-23.
- 10-De Haro L., Jouglard J. : Morsure de vipères en France métropolitaine. *Rev. Prat. Méd. Gén.*, Juillet 1997, **11**(388), 35-38.
- 11-De Haro L., Arditti J., David J.M., Jouglard J. : Risques toxiques des nouveaux animaux de compagnie. *Presse Méd.*, Septembre 1998, **27**(26), 1327-1328.
- 12-De Haro L. : Intoxications par les venins. *Rev. Prat.*, 2000, **50**, 401-406.
- 13-Detrait J., Duguy R. : Variations de la toxicité du venin au cours du cycle annuel chez *Vipera aspis*. *Ann. Inst. Pasteur*, 1966, **111**(1), 93-99.
- 14-Duquet M. : Inventaire de la faune sauvage de France. Vertébrés et principaux invertébrés. Paris : éditions Nathan et M.N.H.N, 1992. 415 p.
- 15-Forest J. : Le venin blanc des vipères du Gers. Thèse de Doctorat Vétérinaire. Alfort, 1964. 53 p.
- 16-Gaywood M., Spelleberg I. : Serpents. 1^{ère} édition. Paris : éditions Nathan, 2001. 72p.

- 17- Harvey Pough F., Andrews R.M., Cadle J.E. et al. : Herpetology. Prentice Hall, 1998. 577 p.
- 18- Isard P. : Contribution à l'étude des C.I.V.D. L'envenimation ophidienne par les viperidae chez le chien. Thèse de Doctorat Vétérinaire. Lyon, 1974. 57 p.
- 19-Lagraulet J., Pays J.F. : Problèmes posés par le traitement des morsures de vipères en France. *Bull. Soc. Méd. Paris*, 1984, **4**, 103-108.
- 20-Lenin S. : Contribution à l'étude des morsures de vipères et de leur traitement chez les animaux domestiques. Thèse de Doctorat Vétérinaire. Nantes, 1986. 80 p.
- 21-Menez A. : Les venins de serpents. *Recherche*, Juillet-Août 1987, **18**(190), 888-893.
- 22-Ménéz A. : Les structures des toxines des animaux venimeux. *Pour la science*, 1993, **190**, 34-40.
- 23-Menez A. : Les venins et toxines de serpents. *In*: Goyffon M., Heurtault J., la fonction venimeuse, Paris, éditions Masson, 1995, 200-220.
- 24-Orsini P., De Haro L., Arribas O.J. et al. : Envenimations par la vipère d'Orsini, huit observations. *Presse Méd.*, Septembre 1998, **25**(27), 1277-1278.
- 25-Richez P. : Toxicité aiguë du venin de vipère (*Vipera aspis*). Etude expérimentale d'une thérapeutique symptomatique. Thèse de Doctorat Vétérinaire. Toulouse, 1974. 44 p.
- 26-Rivière G., Choumet V., Saliou B. : Absorption and elimination of viper venom after antivenom administration. *J. Pharm. Ther. Exp.*, 1998, **285**(2), 490-495.
- 27-Schwartzman R.J., Hill J.B. : Neurologic complications of disseminated intravascular coagulation. *Neurology*, August 1982, **32**, 791-797.
- 28-Simonnet E., Duche E. : Les N.A.C sont entrés dans la ville. *Science et nature*, Juillet-Août 2000, **98**, 26-43.
- 29-Thireau M. : Les serpents. *In*: Goyffon M., Heurtault J., la fonction venimeuse, Paris, éditions Masson, 1995, 170-200.
- 30-Zug G.R., Vitt L.J., Caldwell J.P. : Herpetology. An introductory biology of Amphibians and Reptiles. Academic Press, 2001. 630 p.

Annexe

Laboratoire producteur	Nom du sérum antivenimeux	espèces venimeuses concernées	autres espèces
Pasteur Vaccin 3 Avenue Pasteur 92430 Marnes-La-Coquette France	a. Ipser Europe	<i>Vipera aspis</i> <i>V. berus</i> <i>V. ammodytes</i>	<i>Vipera ursinii</i>
	b. B.E.N.	<i>Bitis gabonica</i> <i>B. arietans</i> <i>Echis carinatus</i> <i>Naja haje</i> <i>N. nigricollis</i> <i>N. melanoleuca</i>	<i>Bitis nasicornis</i> <i>Echis coloratus</i> Other African <i>Echis</i> spp. Other African <i>Naja</i> spp.
	c. Ipser Afrique	B.E.N. plus <i>Dendroaspis viridis</i> <i>D. jamesoni</i>	
	d. Antirept Pasteur	<i>Bitis arietans</i> <i>Echis carinatus</i> <i>Cerastes cerastes</i> <i>Vipera lebetina</i> <i>Naja haje</i>	

Les sérums venimeux produits en France et les espèces ciblées

