



Place de l'immunothérapie dans les envenimations par crotalinae dans l'ouest guyanais

Xavier Heckmann

► To cite this version:

Xavier Heckmann. Place de l'immunothérapie dans les envenimations par crotalinae dans l'ouest guyanais. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017.

HAL Id: dumas-01560643

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01560643>

Submitted on 11 Jul 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

UNIVERSITÉ DES ANTILLES
ET DE LA GUYANE
2017

FACULTÉ DE MÉDECINE
HYACINTHE BASTARAUD
N° 2017ANTI0137

PLACE DE L'IMMUNOTHÉRAPIE DANS LES ENVENIMENTS PAR CROTALINAE DANS L'OUEST GUYANAIS

THÈSE



Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine Hyacinthe BASTARAUD
des Antilles

Et examinée par les enseignants de la dite Faculté

Le 17 mars 2017

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Par Xavier HECKMANN

Examineurs de la thèse

Mme le Professeur	DUEYMES Maryvonne
M. le Professeur	COUPPIÉ Pierre
M. le Professeur	NACHER Mathieu
M. le Docteur	MARTY Christian
M. le Docteur	LEHIDA ANDI Ibrahim

Directeur de la thèse

UNIVERSITÉ DES ANTILLES



FACULTÉ DE MEDECINE HYACINTHE BASTARAUD

Administrateur Provisoire : Jacky NARAYANINSAMY

Doyen de la Faculté de Médecine : Raymond CESAIRE

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine: Suzy DUFLO

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

Rémi NEVIERE

Bruno HOEN

Pascal BLANCHET

André-Pierre UZEL

Pierre COUPPIE

Thierry DAVID

Suzy DUFLO

Eustase JANKY

Michel DE BANDT

François ROQUES

Jean ROUDIE

Jean-Louis ROUVILLAIN

Christian SAINTE-ROSE

André CABIE

Philippe CABRE

Raymond CESAIRE

Philippe DABADIE

Maryvonne DUEYMES-BODENES

Régis DUVAUFERRIER

Annie LANNUZEL

Physiologie

CHU de MARTINIQUE

Maladies Infectieuses

CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES

Chirurgie Urologique

CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES

Chirurgie Orthopédique et Traumatologie

CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES

Dermatologie

CH de CAYENNE

Ophtalmologie

CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES

ORL – Chirurgie Cervico-Faciale

CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES

Gynécologie-Obstétrique

CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES

Rhumatologie

CHU de MARTINIQUE

Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire

CHU de MARTINIQUE

Chirurgie Digestive

CHU de MARTINIQUE

Chirurgie Orthopédique

CHU de MARTINIQUE

Neurochirurgie Pédiatrique

CHU de MARTINIQUE

Maladies Infectieuses

CHU de MARTINIQUE

Neurologie

CHU de MARTINIQUE

Bactériologie-Virologie-Hygiène option virologie

CHU de MARTINIQUE

Anesthésiologie/Réanimation

CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES

Immunologie

CHU de MARTINIQUE

Radiologie et imagerie Médicale

CHU de MARTINIQUE

Neurologie

Louis JEHEL

Mathieu NACHER

Guillaume THIERY

Magalie DEMAR-PIERRE

Vincent MOLINIE

Philippe KADHEL

Jeannie HELENE-PELAGE

Mehdi MEJDOUBI

CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES

Psychiatrie Adulte

CHU de MARTINIQUE

Epidémiologie

CH de CAYENNE

Réanimation

CHU de POINTE-A-PITRE/BYMES

Parasitologie et Infectiologie

CH de CAYENNE

Anatomie Cytologie Pathologique

CHU de MARTINIQUE

Gynécologie-Obstétrique

CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES

Médecine Générale

Cabinet libéral au Gosier

Radiologie et Imagerie

CHU de MARTINIQUE

Professeurs des Universités Associés

Karim FARID

Médecine Nucléaire

CHU de MARTINIQUE

Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

Christophe DELIGNY

Gériatrie et biologie du vieillissement

CHU de MARTINIQUE

Jocelyn INAMO

Cardiologie

CHU de MARTINIQUE

Franciane GANE-TROPLENT

Médecine générale

Cabinet libéral les Abymes

Fritz-Line VELAYOUDOM épouse CEPHISE

Endocrinologie

CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES

Marie-Laure LALANNE-MISTRIH

Nutrition

CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES

Sébastien BREUREC

Bactériologie & Vénérologie

CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES

Narcisse ELENGA

Pédiatrie

CH de CAYENNE

Moana GELU-SIMEON

Gastroentérologie

CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES

Chefs de Clinique des Universités - Assistants des Hôpitaux

Louis DARCHE

Chirurgie Générale et Viscérale

CHU de MARTINIQUE

Julia MARY

Rhumatologie

CHU de MARTINIQUE

Florence MOINET

Rhumatologie et Médecine Interne

CHU de MARTINIQUE

Philippe CARRERE

Médecin Générale

CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES

Benoit DE RIVOYRE

Ophtalmologie

CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES

Mathieu SEVERYNS

Orthopédie

CHU de MARTINIQUE

Cécile NABET

Parasitologie et Mycologie

Nathalie DOURNON

Daphné BORJA DE MOZOTA

Hassan DEBBAGH

Natacha JACQUES-ROUSSEAU

Paul BANCEL

Astrid MONFORT

Eric PARIS

Ana Maria SAJIN

Ali GHASSANI

Aurélie PIERRE-JUSTIN

Paola GALLI-DARCHE

Clément MOUREAUX

CH de CAYENNE

Maladies Infectieuses

CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES

Gynécologie Obstétrique

CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES

Urologie

CHU de MARTINIQUE

Anesthésiologie/Réanimation

CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES

ORL

CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES

Cardiologie

CHU de MARTINIQUE

Réanimation

CHU POINTE-A-PITRE/ABYMES

Psychiatrie

CHU de MARTINIQUE

Gynécologie Obstétrique

CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES

Neurologie

CHU POINTE-A-PITRE/ABYMES

Neurologie

CHU de MARTINIQUE

Urologie

CHU POINTE-A-PITRE/ABYMES

Professeurs EMERITES

Bernard CARME

Aimé CHARLES-NICOLAS

Serge ARFI

Parasitologie

Psychiatrie Adulte

Médecine interne

REMERCIEMENTS

À Madame la Professeure DUEYMES Maryvonne pour l'honneur qu'elle me fait de présider ce jury. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

À Messieurs les Professeurs COUPPIÉ Pierre et NACHER Mathieu ainsi qu'au Docteur MARTY Christian pour avoir accepté de consacrer de leur temps au jugement de ce travail. Je vous prie de trouver là ma respectueuse reconnaissance.

Au Docteur LEHIDA ANDI Ibrahim pour m'avoir confié ce sujet passionnant! Merci de m'avoir accompagné jusqu'au bout et d'avoir cru en moi!

À Anne-Rose et Frédéric mes parents, à ma petite soeur Elise, à Pascaline ma bien-aimée, à mes grands-parents et toute ma famille, pour m'avoir toujours soutenu, tendrement aimé et inspiré courage. Que la grâce du Seigneur et ses bénédictions soient sur vous.

À tous ceux qui ont contribué à enrichir ce travail : Docteur Larréché Sébastien, Monsieur Beneteau Samuel, Docteur Marty Christian, Monsieur Starace Fausto (et sa famille!), Docteurs Jolivet Anne, Perotti Frédérique, Lambert Véronique, Docteur Epelboin Loïc, Docteur Butin Erick, Messieurs Fulgence Myrtho, Kok Philippe, Lamouille Michel, ainsi que Carole et Thierry Lehmann.

Aux peuples de l'Ouest guyanais, « les fleuves sont des bassins de vie avant d'être des frontières. »

RÉSUMÉ

Introduction. En Guyane, la plupart des morsures de serpents sont causées par les Crotalinés, entraînant coagulopathie et nécrose tissulaire aux conséquences parfois sévères. Le traitement recommandé par l'OMS est l'immunothérapie antivenimeuse. Depuis fin 2014, le Centre Hospitalier de l'Ouest Guyanais (CHOG) expérimente un antivenin polyvalent : l'Antivipmyn Tri®, qui serait actif contre les genres *Bothrops*, *Lachesis* et *Crotalus*. Les objectifs de cette étude étaient de comparer la cinétique des troubles de l'hémostase et la survenue de complications sous antivenin par rapport à l'évolution spontanée.

Matériel & Méthodes. Une étude comparative rétrospective a été conduite auprès des patients hospitalisés au CHOG entre janvier 2013 et juin 2016 présentant un tableau d'envenimation de gravité supérieure ou égale à 2 de la classification de Larréché & Mion. Les critères de jugement principaux étaient les délais de correction du TP ($> 50\%$), du TCA ratio ($< 1,5$) et de la fibrinogénémie (> 1 g/L). Les critères secondaires étaient la durée d'hospitalisation, les recours à la chirurgie et à la dialyse.

Résultats. 63 patients ont été inclus : 28 dans le groupe antivenin, 35 dans le groupe témoin. Les deux groupes ne différaient pas en terme d'âge, de sexe ou de gravité. Le temps de correction moyen du TP était de 34,2 heures dans le groupe antivenin contre 37,6 heures dans le groupe témoin ($p=0,40$), pour le TCAr : 21,5 heures contre 24 heures ($p=0,54$) et pour le fibrinogène : 23,2 heures contre 40,5 heures ($p=0,12$) respectivement. Nous n'avons observé aucune différence significative concernant les critères secondaires.

Discussion. Cette étude n'a pas permis de mettre en évidence une efficacité de l'antivenin sur les paramètres biologiques ou cliniques étudiés. Les causes possibles sont discutées, assorties d'alternatives pour la prise en charge de ces envenimations en Guyane.

ABSTRACT

Introduction. In French Guiana most of the snakebites are caused by the Crotalinae causing coagulopathy and tissue necrosis that can lead to severe sequelae. The treatment recommended by the World Health Organization is antivenom immunotherapy. Since the end of year 2014, the *Centre Hospitalier de l'Ouest Guyanais* (CHOG) experiments a polyvalent antivenom, known as Antivipmyn Tri[®], which should be effective against venoms from genera *Bothrops*, *Lachesis* and *Crotalus*. The aim of this study was to compare the timecourse of hemostasis and occurrence of complications in treated patients versus the spontaneous evolution.

Materials & Methods. A comparative, retrospective study was lead among patients hospitalized at the CHOG from january 2013 to june 2016 who suffered an envenomation qualified as « grade 2 or 3 » from the classification established by Larréché & Mion. The primary judgement criteria were the time needed for the PT to reach 50%, for the aPTT ratio to reach 1.5 and for fibrinogenemia to reach 1 g/L. The secondary criteria were the hospitalization length and recourses to surgery and dialysis.

Results. 63 patients were included : 28 in the antivenom group, 35 in the control group. Both groups were statistically equal in terms of age, sex and severity. The mean correction time for PT was 34.2 hours in the antivenom group versus 37.6 hours in the control group ($p=0.40$), for the aPTT ratio : 21.5 hours versus 24 hours ($p=0.54$) and for fibrinogenemia : 23.2 hours versus 40.5 hours ($p=0.12$) respectively. There was no significant difference in the secondary criteria.

Discussion. This study didn't evidence any efficiency of the antivenom on biological and clinical parameters. The possible reasons are discussed, assorted with alternative choices for the handling of these envenomations in French Guiana.

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS.....	11
INTRODUCTION.....	12
1. LES CROTALINAE DE GUYANE.....	13
1. 1. Genre Bothrops.....	15
1. 2. Genre Lachesis.....	19
1. 3. Genre Crotalus.....	19
2. AUTRES SERPENTS VENIMEUX.....	22
3. L'OUEST GUYANAIS : CADRE GÉOGRAPHIQUE ET HUMAIN.....	26
3. 1. Formations végétales et foyers de peuplement ophidiens.....	26
3. 2. Climat, saisons et rythmes d'activité des serpents.....	31
3. 3. Les peuples de Guyane et leur rapport au serpent.....	33
3. 4. L'offre de soins dans l'Ouest guyanais.....	40
4. TOXICITÉ DES VENINS DE CROTALINÉS.....	43
4. 1. Toxicité théorique et expérimentale.....	44
4. 2. Toxicité clinique : le syndrome vipérin et sa physiopathologie.....	50
4. 3. Traitement recommandé.....	61
5. L'IMMUNOTHÉRAPIE ANTIVENIMEUSE.....	63
5. 1. Principe.....	63
5. 2. Bref historique de la sérothérapie.....	63
5. 3. Fabrication des sérums actuels.....	64
5. 4. Pharmacodynamie.....	66
5. 5. Pharmacocinétique.....	67
5. 6. Évaluation de l'efficacité.....	67
5. 7. Effets indésirables.....	68
5. 8. L'Antivipmyn Tri®.....	70
6. CONTEXTE SCIENTIFIQUE ET JUSTIFICATION DE L'ÉTUDE.....	71
MATÉRIEL & MÉTHODES.....	74
1. Type d'étude.....	74
2. Recueil des données.....	74
3. Patients.....	75
Critères d'inclusion.....	75
Critères d'exclusion.....	75
4. Critères de jugement.....	76
5. Représentations graphiques et méthodes statistiques.....	77
RÉSULTATS.....	81
1. Comparabilité des deux groupes.....	81
2. Cinétique du TP.....	86
3. Cinétique du TCA ratio.....	86
4. Cinétique du fibrinogène.....	87
5. Critères de jugement secondaires.....	87
6. Délai d'administration de l'antivenin.....	88
7. Effets indésirables liés à l'immunothérapie.....	88
8. Situations cliniques remarquables.....	88

9. Modèle d'évolution spontanée des paramètres d'hémostase.....	93
DISCUSSION.....	96
1. INEFFICACITÉ DU SÉRUM ? LES RAISONS POSSIBLES.....	96
1. 1. Posologie insuffisante et limites de l'étude.....	96
1. 2. Inadéquation des espèces et para-spécificité infondée.....	97
1. 3. Altérations liées à la captivité.....	98
1. 4. Effet immunomodulateur des co-immunogènes.....	99
1. 5. Sous-populations de Bothrops atrox et faible immunogénicité des venins « ontogénétiques ».....	99
2. PERSPECTIVES POUR LA GUYANE.....	102
2. 1. Le diagnostic d'espèce par dosage immuno-enzymatique (EIA).....	102
2. 2. Analyses protéomiques.....	103
2. 3. Changement de sérum et actualisation du protocole.....	103
2. 4. Changement de modèle animal.....	105
2. 5. Recherches ethnobotaniques. Se tourner vers les plantes ?.....	106
2. 6. Étudier l'immunité naturelle des populations anciennement et régulièrement confrontées aux Crotalinés.....	108
2. 7. Connaître le domaine vital de Bothrops atrox.....	109
2. 8. Urbanisation et impact sanitaire.....	109
CONCLUSION.....	111
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	112
ANNEXES.....	120
FIGURES ET TABLEAUX.....	125
SERMENT D'HIPPOCRATE.....	127

Les pharisiens et les scribes ont pris les clés de la connaissance, ils les ont cachées et ne sont pas entrés. Et ceux qui veulent entrer, ils ne les ont pas laissés. Mais vous, soyez sages comme les serpents et simples comme les colombes.

AVANT-PROPOS

1. La toxicologie est une médecine au carrefour des disciplines scientifiques. Elle impose notamment de bien connaître la zoologie des animaux venimeux. Les données relatives aux Crotalinae et autres serpents venimeux que nous exposons ici reflètent l'état des connaissances au moment où cette thèse a été rédigée. Les classifications et noms des différents taxons sont susceptibles d'être remaniés dans les années à venir.
2. La majorité des patients dont il est question ici ont été pris en charge par les auteurs de cette thèse lors de leur passage au service des urgences de l'hôpital de Saint-Laurent-du-Maroni. Faute de recommandations officielles spécifiques à la Guyane, notre prise en charge s'est en partie basée sur le travail d'équipes françaises oeuvrant à la coopération internationale et sur celui d'auteurs lusophones et hispanophones des pays voisins.
3. Les données relatives à l'écologie des serpents sont essentiellement reprises du livre « Serpents et amphisbènes de Guyane française » de Fausto Starace.

INTRODUCTION

On estime qu'un peu plus de cinq millions de personnes seraient mordues chaque année dans le monde par des serpents. Parmi elles, on compte entre 100 000 et 125 000 décès par an. Ce sont surtout les pays en voie de développement de l'hémisphère Sud qui déplorent les plus fortes incidence et morbidité, la faute aux fortes densités humaine et ophidienne, à l'agriculture pratiquée selon des méthodes traditionnelles et au système de soins défaillant. Ce triste constat a mené l'OMS à qualifier les envenimations ophidiennes de « maladie tropicale négligée » en 2007 (1). En Guyane française, les dernières statistiques mentionnent une incidence annuelle inférieure à 50 morsures pour 100 000 habitants (2), assez proche de celle observée dans l'état voisin d'Amapá au Brésil (3). Ce chiffre passerait à presque 600 pour 100 000 en forêt primaire (2,4). La surface du département étant recouverte à plus de 90% par ce type d'habitat, on comprend aisément le risque encouru par les populations guyanaises dès lors qu'elles s'y aventurent. Parmi les appels passés au SAMU au motif d'agression par la faune sauvage, la morsure ophidienne tient d'ailleurs la seconde place (15,6% des appels) derrière les piqûres d'hyménoptères (36,9%) (5). Ce sont bien évidemment les Crotalinés qui causent l'immense majorité des cas, avec des séquelles parfois dévastatrices. L'immunothérapie antivenimeuse est le seul traitement spécifique de cette affection officiellement validé par l'OMS. Il y a deux ans, le Centre Hospitalier de Saint-Laurent-du-Maroni a choisi de se doter d'un antivenin : l'Antivipmyn Tri® et est actuellement pilote dans son utilisation en Guyane française. Nous proposons d'évaluer son efficacité avec un an et demi de recul. Avant cela, penchons nous sur le risque d'envenimation. De façon générale, pour qu'un organisme venimeux présente un danger : il faut que son venin soit toxique pour l'homme,

qu'il dispose d'un appareil vulnérant permettant de l'injecter et que les rencontres entre l'homme et cet animal soient fréquentes. Pour estimer le risque d'envenimations par les Crotalinés, il nous faut étudier chacun des trois paramètres de cette triade. L'étude de leur fonction venimeuse passe par la zoologie et la biochimie. Les déterminants de la rencontre entre hommes et serpents sont à rechercher dans l'écologie des ophidiens, la démographie humaine de l'Ouest guyanais et les représentations culturelles en vigueur dans les différentes communautés.

1. LES CROTALINAE DE GUYANE

Les serpents sont classiquement divisés en 18 familles dont quatre seulement détiennent des représentants venimeux : les Lamprophiidae, les Colubridae, les Elapidae et les Viperidae (6). La sous-famille des Crotalinae – également orthographié Crotalinés – comprend les Viperidae d'Amérique et quelques uns présents en Asie. Ils se distinguent des Vipéridés de l'Ancien Monde – c'est à dire les Viperinae – par la présence d'une fossette loréale, organe thermosensible aidant à la détection des proies. Leur aspect général rejoint néanmoins celui des Viperinae : le corps est robuste, la queue courte et la tête triangulaire avec un cou fortement marqué. La pupille est verticale et elliptique. L'écaillure céphalique est généralement constituée de petites écailles identiques aux dorsales. L'appareil venimeux est lui aussi similaire, caractérisant la denture solénoglyphe : portés à l'avant d'un os maxillaire court et mobile autour de l'articulation préfrontale, les crochets – de taille considérable – sont canaliculés et se redressent au moment de la morsure (figure 1). La glande à venin se trouve en région temporale, sa lumière communique avec les canalicules des crochets. Elle est entourée d'une musculature striée propre, assurant une injection volontaire du venin sous pression. Ce

type d'appareil vulnérant est de loin le plus redoutable pour l'homme car particulièrement adapté à l'immobilisation des grosses proies.

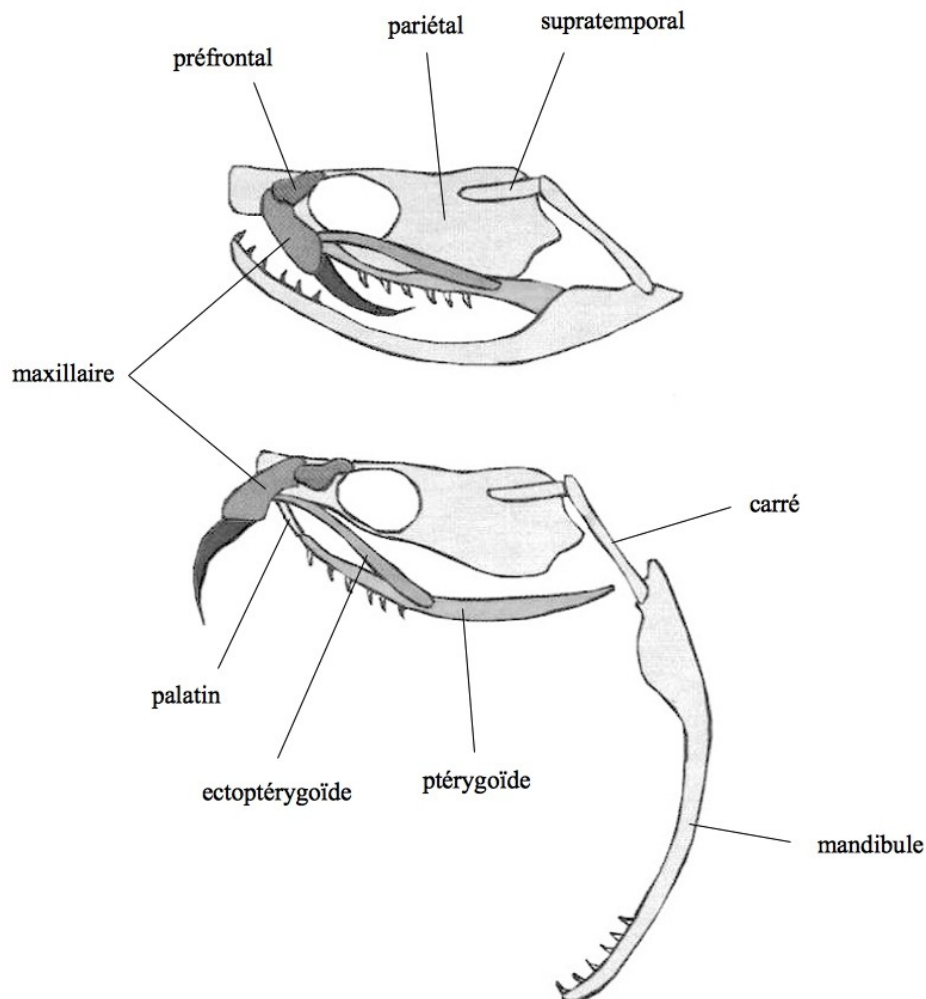


Figure 1. Vue latérale d'un crâne de Vipéridé : bouche fermée (en haut) et bouche ouverte (en bas), illustrant la denture solénoglyphe. (D'après J-C. Rage) (7)

Les Crotalinae guyanais comprennent six espèces réparties en trois genres : *Bothrops*, *Lachesis* et *Crotalus*. La distinction du genre et de l'espèce repose sur des clés de détermination basées sur des caractères morphologiques. La coloration est souvent peu retenue dans ces clés car sujette à de fortes variations individuelles (8). Les clés les plus communément admises s'appuient sur l'écaillure (tableaux 1 et 2).

Tableau 1. Clé de détermination des *Crotalinés* guyanais. (D'après Chippaux J-P. (9) et Starace F. (8))

1	Queue terminée par un bruiteur caudé	<i>Crotalus</i>
–	Absence de bruiteur caudé	2
2	Dernières sous-caudales épineuses, disposées en épis sur 3 rangs ou plus	<i>Lachesis</i>
–	Sous-caudales divisées sur 2 rangs ou moins	<i>Bothrops</i>

1. 1. Genre *Bothrops*

Communément appelés « grages » ou « fers de lances », le carénage¹ de leurs écailles évoque la rugosité des râpes à manioc traditionnelles et la tête – nettement triangulaire – la pointe d'une flèche (figure 2). Quatre espèces sont décrites en Guyane.

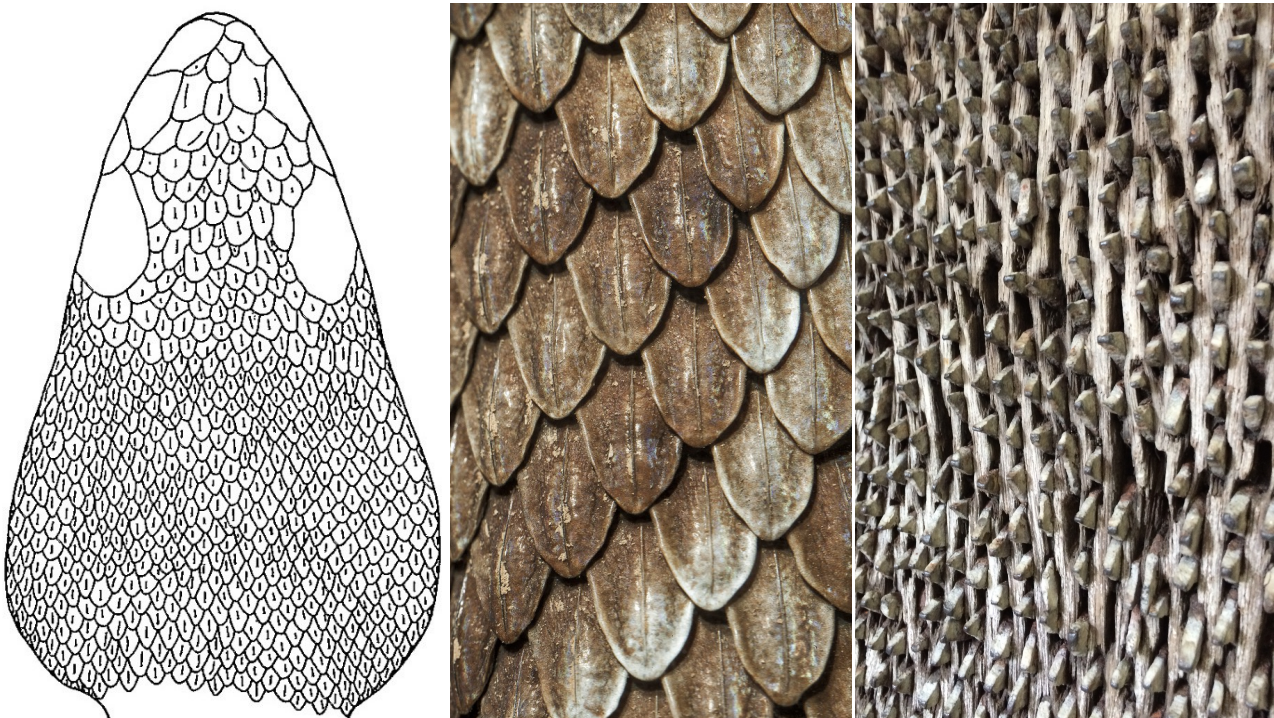


Figure 2. De gauche à droite : Tête d'un grage (face dorsale). (D'après J-P. Chippaux). (9) – Écailles carénées d'un Crotaliné. (Source internet) – Râpe à manioc traditionnelle. (Collection X. Heckmann)

¹ La carène est une crête médiane et longitudinale présente à la surface des écailles.

Bothrops atrox

Espèce la plus commune du territoire, c'est aussi la mieux adaptée aux zones anthropisées et donc la plus fréquemment retrouvée dans les cas d'envenimations (2). Les Indiens Kali'na la nomment *kinodo*, les Wayãpi *yalala*, les Noirs Marrons *owroekoekoe* et les brésiliens *comboia* ou *jararaca*. Largement répartie sur la partie Nord de l'Amérique du Sud, on la retrouve du Venezuela à l'Argentine en passant par la Colombie, l'Équateur, le Pérou, la Bolivie, le Plateau des Guyanes et même Trinidad & Tobago (figure 3). Tout aussi ubiquitaire de par son habitat, *B. atrox* occupe le sol forestier, les savanes, les broussailles, les zones cultivées, les abattis... La présence de l'homme ne lui est nullement répulsive puisqu'on l'observe fréquemment à proximité des habitations en zone péri-urbaine (jardins, terrasses, carbets...). De taille moyenne (700 à 900 mm), sa livrée est généralement gris-marron, terne et fortement homochrome à la litière forestière (figure 4). On peut y distinguer des motifs, faits de taches sombres et de « V » renversés, plus apparents chez les jeunes spécimens. La partie inférieure de la tête et l'extrémité de la queue sont jaunes pâles. Terrestre et essentiellement nocturne, *B. atrox* est actif avant la tombée de la nuit dès 17h30 – 18h. Il se nourrit de petits mammifères, de lézards, d'amphibiens et de reptiles (8). Vivipare, la femelle peut mettre bas jusqu'à 50 petits. De par sa fréquence et sa témérité, *Bothrops atrox* est le premier Crotalinae d'importance médicale en Guyane.

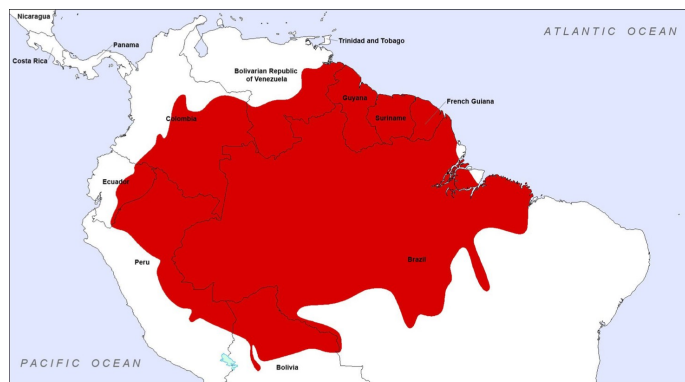


Figure 3. Distribution de *Bothrops atrox* à travers l'Amérique du Sud. (Source OMS) (10)

Bothrops brazili

Appelée *graj ti karo* ou *graj rouj* par les créoles, *topototo* par les Kali'na, *ulukukula* par les Wayãpi, *boesi-owroekoekoe* par les Noirs Marrons et *jararaca vermelha* ou *falsa surucucu* par les brésiliens, cette espèce est beaucoup plus timide que la précédente. Présente dans tout le Bassin Amazonien et les Guyanes, elle affectionne les collines de forêts primaire et anciennement secondarisée. Elle semble s'adapter difficilement aux altérations humaines de son biotope et ne s'observe pas souvent. À peine plus grand en moyenne que *B. atrox* (850 à 1000 mm), sa couleur principale va du marron clair au jaune sable. Des motifs faits de triangles noirs symétriques se dessinent distinctement sur ses flancs, ils sont jointifs sur le sommet (figure 4). La queue est sombre. Ses mœurs et régime alimentaire sont les mêmes que ceux de *B. atrox* (8).

Bothrops bilineatus

Appelé *jako* par les créoles, *kulewako yumo* par les Kali'na, *popokaisneki* par les Noirs Marrons et *jararaca verde* ou *cobra papagaio* par les brésiliens. Il s'agit d'une espèce arboricole à queue préhensile, d'où les noms vernaculaires renvoyant au perroquet. Sa répartition est toujours en cours de précision, on atteste sa présence au Brésil (dans les états de Bahia, Minas Gerais, Espírito Santo, Mato Grosso, Rondônia, Acre, Amazonas, Pará et Amapá), au Vénézuéla, en Colombie, en Équateur, au Pérou et dans les trois Guyanes (6). *B. bilineatus* mesure 600 à 800 mm en moyenne, il est vert clair avec des petits traits dorés disposés en quinconce de part et d'autre de la ligne vertébrale (figure 4). Ses écailles sont mouchetées de minuscules points gris sombres, principalement au niveau de la tête. Le ventre est jaune et délimité des flancs par une ligne longitudinale jaune de chaque côté. La queue est plus claire que le reste du corps et sert de leurre lors de la prédation. *B. bilineatus* est nocturne et ses proies sont essentiellement arboricoles :

oiseaux, lézards du genre *Anolis*, grenouilles des genres *Osteocephalus* et *Hypsiboas* et petits marsupiaux. Il évolue dans les strates arbustive et arborée de forêts primaire et secondaire dès 30 à 60 cm du sol (8). De façon surprenante, le jacquot a causé plus du tiers des envenimations recensées par Smalligan et al. entre 1997 et 2002 dans la province de Pastaza en Équateur (11). Il pourrait donc occuper la deuxième place derrière *B. atrox* en Guyane également.

Bothrops taeniatus

Très peu commune en Guyane, cette espèce est surtout présente à l'Est des Andes : Colombie, Équateur, Pérou, Brésil. Les rares spécimens guyanais ont été collectés dans le sud du département, dans des zones difficiles d'accès. Tout comme *B. brazili*, elle paraît très sensible aux bouleversements écologiques engendrés par l'homme. Les Noirs Marrons la nomment *boomowroekoekoe* et les brésiliens *jararaca tigrina*. Mesurant 500 à 900 mm en moyenne, sa couleur est généralement gris-marron moucheté de taches sombres, l'iris est lui aussi moucheté de points jaunes et noirs ce qui permet d'accroître l'homochromie avec l'écorce ou le lichen (figure 4). Nocturne et arboricole à l'instar de *B. bilineatus*, elle affectionne les mêmes proies (8).

Tableau 2. Clé de détermination des espèces guyanaises du genre *Bothrops*. (D'après Chippaux J-P. (9) et Starace F. (8))

1	Sous-caudales presque toutes simples	<i>B. taeniatus</i>
–	Sous-caudales presque toutes divisées	2
2	Plus de 30 rangs dorsaux. Coloration verte	<i>B. bilineatus</i>
–	Moins de 30 rangs dorsaux. Coloration grise ou marron avec des motifs sombres	3
3	Plus de 175 ventrales	<i>B. atrox</i>
–	Moins de 170 ventrales	<i>B. brazili</i>

1. 2. Genre *Lachesis*

Lachesis muta, seule espèce de ce genre présente en Guyane, est le plus grand serpent venimeux d'Amérique. Son nom vernaculaire de « maître de la brousse » traduit bien cette suprématie et la crainte teintée de respect qu'il inspire. Il est le *graj gran karo* des créoles ; les Kali'na le nomment *ipolipo*, les Wayapi *ulukulu*, les Noirs Marrons *makasneki* et les brésiliens *surucucu*. Sa tête est arrondie et volumineuse. Dépasse habituellement les deux mètres, la teinte de son corps varie peu, approchant le beige-clair orangé. Les écailles dorsales sont fortement carénées, d'où l'appellation « grage ». Leur aspect est plus bombé sur les flancs, évoquant la peau de l'ananas. Les « grands carreaux » sont des losanges noirs réguliers disposés à cheval sur sa ligne vertébrale (figure 4). *L. muta* est nocturne, terrestre et se nourrit de divers mammifères : de petits rongeurs apparentés aux souris et aux rats (*Akodon* sp. et *Oryzomys* sp.) aux agoutis (*Dasyprocta agouti*) en passant par les écureuils (*Sciurus* sp.), les marsupiaux (*Monodelphis brevicauda*), les rats épineux (*Proechimys semispinosus*) et les coendous (*Coendou melanurus*). Il affectionne les sols de forêt primaire et secondaire ancienne des pays suivants : Venezuela, Colombie, Équateur, Pérou, Bolivie, Brésil, Guyane française, Suriname, Guyana et Trinidad & Tobago. Fait unique chez les Vipéridés, la femelle est ovipare et dépose ses œufs (sept à quinze) dans des terriers de pacas ou de tatous (8).

1. 3. Genre *Crotalus*

Ce genre se distingue des précédents par la présence d'un bruiteur caudal couramment nommé « sonnette ». La seule espèce présente en Guyane est *Crotalus durissus* appelée *asakamio* par les Kali'na, *sakasneki* par les Noirs Marrons et *cascabel* par les brésiliens. Son aire de répartition – du Mexique au nord de l'Argentine – est discontinue, souvent

constituée d'îlots de population relictuels. En Guyane, il fréquente exclusivement les savanes littorales, de Kourou à Mana. C'est une espèce de taille moyenne à grande (750 à 1100 mm) au corps cylindrique et massif. La tête est arrondie et surmontée de nombreuses petites écailles irrégulièrement disposées, fortement carénées et granuleuses. Le corps est généralement gris avec des losanges sombres à cheval sur la ligne vertébrale (figure 4). La queue est sombre, terminée par le bruiteur corné de couleur blanc-cassé. Terrestre et diurne, *C. durissus* fait vibrer cette sonnette en guise d'avertissement. Des rongeurs, oiseaux et lézards (*Ameiva ameiva*) font partie de son régime alimentaire (8).



Figure 4. Les six espèces de Crotalinae présentes en Guyane. De gauche à droite, en haut : *Bothrops atrox* (Collection C. Marty), *Bothrops brazili* (Collection C. Marty) et *Bothrops bilineatus* (Collection M. Dewynter). En bas : *Bothrops taeniatus* (Collection P. Kok), *Lachesis muta* (Collection M. Dewynter) et *Crotalus durissus* (Collection M. Dewynter)

2. AUTRES SERPENTS VENIMEUX

Parmi les autres familles trouvables en Guyane et susceptibles de présenter un danger pour l'homme, signalons les Elapidae et les Colubridae opisthoglyphes et aglyphes opisthodontes.

2. 1. Les Elapidae

La denture protéroglyphe caractérise cette famille : les crochets – bien plus petits que ceux des Viperidae – sont fixés à l'avant du maxillaire. L'expulsion de venin se fait par la contraction de fibres musculaires constituées à partir des muscles mandibulaire et temporal, la rendant dépendante de la mastication. Les représentants guyanais de cette famille appartiennent tous au genre *Micrurus*, les serpents-corail. Ces serpents se distinguent par leurs anneaux aux couleurs vives et contrastées, à visée aposématique. Les couleurs habituellement retrouvées sont le rouge, le noir et le blanc. Parmi les 80 espèces décrites sur le continent américain, six sont présentes dans le département ; il s'agit de : *Micrurus lemniscatus*, *Micrurus surinamensis*, *Micrurus hemprichii*, *Micrurus diutius*, *Micrurus psyches* et *Micrurus collaris*. Si les quatre premières possèdent une coloration caractéristique en triade², ce n'est pas le cas des deux dernières. *M. psyches* apparaît bicolore, alternant les anneaux noirs et blanc/jaune. Quant à *M. collaris*, il possède pour tout anneau un collier nuchal rouge, jaune ou blanc ; le reste de son corps est uniformément noir (8).

De mœurs nocturne, semi-fouisseurs ou semi-aquatiques (*M. surinamensis*), les serpents-corail sont discrets et fuient généralement l'homme. Les rencontres sont donc rares et les envenimations exceptionnelles. Signalons néanmoins le cas d'un jeune homme de 15 ans

² Attention à ne pas méconnaître le sens de ce terme, « triade » ne signifie pas « tricolore ». La triade ne concerne que les anneaux noirs et traduit le fait que trois d'entre eux se trouvent entre chaque anneau plus clair, en général rouge ou orange. *M. lemniscatus*, *M. surinamensis*, *M. hemprichii* et *M. diutius* sont donc tricolores et triadiques.

mordu au pouce par un *Micrurus psypes* en avril 2016 dans la forêt des Malgaches et qui développa pour toute atteinte remarquable des troubles électrocardiographiques transitoires (Heckmann et al., en prép.).

2. 2. Les Colubridae

Vulgairement appelées « couleuvres », on distingue suivant la denture : les opisthoglyphes et les aglyphes.

Chez les couleuvres **opisthoglyphes**, les crochets sont situés à l'arrière du maxillaire (sous l'oeil), creusés d'un sillon médian et séparés des autres dents par un diastème.

Clelia clelia

Un grand serpent (1500 à 2000 mm), gris anthracite à noir, aux dorsales lisses. Ophiophage, il peut être vu en forêt, inspectant activement le sol à la recherche de sa nourriture.

Philodryas olfersii

Un serpent vert clair d'environ 80 cm, terrestre ou semi-arboricole et diurne. On le trouve en forêt dégradée et zones cultivées.

Oxybelis fulgidus

Le fameux serpent-liane de Daudin, de couleur vert pomme vif quasi fluorescent. Le ventre est vert plus clair à jaune avec une ligne paraventrals longitudinale presque blanche. Mesurant 1000 à 1600 mm, il est diurne, semi-arboricole et peut se voir en lisière de forêt primaire et secondaire.

Chez les **aglyphes opisthodontes**, il n'y a ni crochets ni glande à venin. La salive toxique produite par la glande de Duvernoy est introduite dans l'organisme par la plaie occasionnée par la dernière paire de dents pleines portées par le maxillaire.

Xenodon merremii

Les serpents du genre *Xenodon* sont assez grands (jusqu'à 1900 mm) avec une tête triangulaire et un corps massif. Importunés, ils se dressent et coiffent comme des cobras. *Xenodon merremii* est marron clair-beige avec des dessins irréguliers plus foncés. Il est diurne, semi-aquatique et se voit dans les savanes littorales chassant à proximité des points d'eau.

Xenodon rhabdocephalus

La livrée de cette espèce est marron à gris avec des dessins plus sombres de forme complexe, souvent en « V » inversés. Cela lui confère un fort mimétisme avec *Bothrops atrox*, attesté par son nom brésilien : *falsa jararaca*. Diurne et terrestre, elle se rencontre dans les forêts primaire et secondaire, chassant dans la végétation basse à proximité des points d'eau.

Xenodon severus

Vert-olive à noir, avec des bandes jaunâtres en « X » disposées le long du corps et un monocle de même teinte à l'arrière du cou, cette grande couleuvre est diurne et terrestre. Elle peut être rencontrée dans les zones humides de bas-fonds en forêts primaire et secondaire.

Hydrodynastes bicinctus et *Hydrodynastes gigas*

Les couleuvres du genre *Hydrodynastes* sont grandes (1000 à 2500 mm) avec une petite tête peu distincte du cou. Le corps est massif et cylindrique, les dorsales sont lisses. Diurnes et aquatiques, elles se rencontrent en zones marécageuses, criques forestières et

savanes inondées, chassant poissons et amphibiens. *H. bicinctus* est marron clair avec 12 à 17 anneaux marron-noir complets mais irréguliers. *H. gigas* est vert foncé avec parfois des anneaux noirs.

Thalesius viridis

Le « faux jacquot » est une couleuvre de taille moyenne (1000 à 1500 mm) très semblable à *Bothrops bilineatus*. La face dorsale est vert feuille, mouchetée de minuscules points gris-noirs. Le ventre est jaune clair. Ce mimétisme est assez singulier vu qu'elle ne partage pas les mœurs du vrai jacquot. Diurne et terrestre, on la retrouve en forêts primaire et secondaire, chassant crapauds et grenouilles. Récemment déplacée du genre *Xenodon*, elle est capable des mêmes parades d'intimidation (8).

3. L'OUEST GUYANAIS : CADRE GÉOGRAPHIQUE ET HUMAIN

La Guyane est découpée administrativement en deux arrondissements : l'Est (préfecture de Cayenne) et l'Ouest (sous-préfecture de Saint-Laurent-du-Maroni). L'Ouest guyanais est délimité de l'Est par une verticale nord-sud passant par la commune d'Iracoubo. À l'ouest, sa frontière est celle du département : le fleuve Maroni. Les communes de l'Ouest comprennent celles du fleuve : Apatou, Grand-Santi, Papaïchton et Maripasoula, celles du littoral : Mana, Awala-Yalimapo et Iracoubo, et Saint-Laurent-du-Maroni, « capitale » de l'Ouest guyanais. Développée avec le bane, Saint-Laurent se trouve actuellement à la croisée de plusieurs mouvements de population, joignant l'intérieur – dit « le fleuve » – au littoral et le Suriname à la France. Depuis 1982, cette ville – deuxième de par sa population – connaît un accroissement démographique considérable qui se fait surtout au profit de la partie noire marronne de la population (12). Selon le dernier recensement INSEE de 2013, Saint-Laurent comptabiliserait 41 515 habitants, majoritairement des enfants de clan Ndjuka.

3. 1. Formations végétales et foyers de peuplement ophidiens (8)

On retrouve à l'Ouest toutes les formations végétales de la Guyane. Outre la forêt qui s'étend sur plus de 90% du territoire, on y trouve les trois types de végétations du littoral. Cette bande argilo-sableuse de 30 km de large concentre, par ailleurs, l'essentiel des infrastructures humaines.

La **mangrove côtière** est une forêt de palétuviers. On distingue les palétuviers blancs (*Avicennia nitida*) et les palétuviers rouges (*Rhizophora mangle*) davantage localisés le long des estuaires où l'eau est moins salée. Au fur et à mesure que l'on remonte le long du fleuve, la végétation s'enrichit d'espèces de forêt marécageuse comme le palmier pinot (*Euterpe oleracea*), le palmier bêche (*Mauritia flexuosa*), des moucou-moucou (*Montrichardia arborescens*) et des moutouchi (*Pterocarpus officinalis*). À cause de la salinité de l'eau, la faune ophidienne y est peu représentée.

Les **marais sublittoraux** ou subcôtiers constituent les zones les plus humides de la région. À l'ouest, la seule qui paraît importante est la Savane Sarcelle, située au nord-est de Mana.

Les **savanes** sont de grandes étendues herbeuses à végétation discontinue, généralement basse. Le tapis herbacé est constitué de touffes de Cypéracées et de Graminées dont émergent quelques arbustes du genre *Byrsonima*. Les savanes couvrent une superficie d'environ 75 000 ha et sont parsemées d'îlots de forêt. Elles abritent quelques espèces de serpents propres à ce milieu comme le crotale cascabelle (*Crotalus durissus*). Au contact de la forêt, la végétation s'agrément de palmiers maripa (*Attalea regia*), d'awara (*Astrocaryum vulgare*) et de bois-canon (*Cecropia oblusa*).

La forêt guyanaise

Elle occupe près de 8 millions d'hectares du département. On distingue les quelques forêts secondaires et la dense forêt primaire, vaste zone humide et intacte, partie de l'immense forêt amazonienne.

La forêt de terre ferme et de basse altitude (0 à 500 m) pousse sur les sols argileux et ferralitiques. Sa strate supérieure – la canopée – est formée de la cime jointive des grands arbres qui se situe à une hauteur de 30 à 40 m. Quelques arbres géants émergent parfois, jusqu'à 60 m. Le sous-bois est clairsemé à cause du manque de luminosité. Il s'épaissit parfois au gré d'un « chablis ». Les arbres les plus fréquemment observés appartiennent à la famille des Fabacées, ce sont l'angélique (*Dicorynia guianensis*), l'amarante (*Peltogyne* spp.), le saint-martin rouge (*Andira coriacea*), le saint-martin jaune (*Hymenolobium* spp.), le wapa (*Eperua* spp.), le gaïac de Cayenne (*Dipteryx* spp.), le wacapou (*Vouacapoua americana*), le cœur dehors (*Diplotropis purpurea*) ou le bois serpent (*Zygia racemosa*). Les palmiers (*Astrocaryum* spp., *Bactris* spp., *Socratea* spp., *Jessenia* spp.), plantes épiphytes (Orchidées, Aracées, Broméliacées, etc) et lianes sont également bien représentés. L'air y est toujours très humide (taux supérieur à 80%) et la température constante (environ 26°C le jour et 23-24°C la nuit). Au sol le vent est quasi-nul alors qu'en hauteur il abaisse l'hygrométrie et accroît les variations thermiques.

La forêt marécageuse est localisée le long des cours d'eau ou dans l'eau stagnante. Elle est assez pauvre en espèces. Par endroits, quelques palmiers pinots ou wassaïe (*Euterpe oleracea*) constituent des pinotières. Dans certains bas-fonds humides, des balisiers géants (*Heliconia bihai*) et des fougères dominant et structurent le sous-bois susceptible d'héberger quelque espèce de serpent-corail (*Micrurus* spp.).

La forêt sur sable blanc est comparable à celle de terre ferme quoique moins riche en espèces végétales car poussant sur un sol plus sec et pauvre en humus. Elle est localisée uniquement dans le Nord-Ouest : autour d'Organabo, de Saint-Jean et de l'Acarouany.

La forêt submontagnarde ou de moyenne altitude (plus de 500 m) se développe là où brouillard et rosée persistent longtemps dans la matinée. Les épiphytes, les fougères arborescentes et les mousses y sont très nombreuses et particulièrement développées le long des lianes.

En forêt, la voûte semble peu prisée par les serpents, peut-être à cause des difficultés d'accès. Hoogmoed n'en a ainsi collecté aucun pendant la mission du radeau des cimes en 1989 (13). La strate arborée (10 à 20 m) est plus fréquentée, mais uniquement par des espèces véritablement arboricoles telles que *Bothrops bilineatus*. Le sol et la strate sous-arbustive (50 cm à 2 m) hébergent incontestablement le plus d'espèces de serpents. L'accès aux branches basses est facile même pour les espèces terrestres et le sol offre des caches et une nourriture abondante (arthropodes, lombrics, lézards, amphibiens, rongeurs...). Les espèces de petite et moyenne tailles se réfugient dans des végétaux tels que troncs en décomposition ou palmiers épineux (*Astrocaryum paramaca*), les grands Crotalinae comme *Lachesis muta* s'abritent parfois dans les terriers de tatous ou de pacas.

Aujourd'hui, la zone Nord de la forêt accueille les principales activités économiques : production de bois et tourisme. Le territoire Sud est intégralement protégé par le Parc Amazonien de Guyane (PAG) créé en 2007. Sur le reste du département, un réseau de réserves biologiques est en place, destinées à préserver la biodiversité. Leur avenir est menacé par l'installation récurrente de sites d'orpaillages illégaux, surtout le long des fleuves de l'intérieur.

Les **végétations secondaires** sont celles qui présentent certainement la plus grande variété de faciès (figure 5). Partout où l'homme est intervenu, se développe une végétation

de repousse qui envahit les zones dégradées. Elle n'offre pas de réelle unité et peut se présenter tantôt comme une végétation basse, broussailleuse comme celle que l'on aperçoit le long des routes, tantôt comme une forêt de repousse où domine le bois-canon. L'abattis est l'altération anthropique la plus largement répandue à travers la Guyane. Il s'agit d'une surface forestière défrichée, brûlée, puis plantée et cultivée pendant 2 à 5 ans avant d'être abandonnée. Les cultures attirent une micro-faune variée qui draine à elle toute une série de prédateurs dont des serpents. Répulsives pour certains, d'autres semblent bien s'accommoder de ces modifications du milieu et les investissent. C'est notamment le cas pour *Bothrops atrox*, le grage commun.



Figure 5. Abattis (à gauche) et camp d'orpaillage clandestin (à droite), deux altérations anthropiques du milieu selvatique qui sont fréquemment le théâtre d'envenimements. (Source internet)

Enfin, le **milieu urbain** et ses alentours proposent des champs et d'innombrables petits jardins qui connaissent un processus de colonisation par certains serpents, dits anthropophiles. Parmi eux, citons le boa de Cook (*Corallus hortulanus*) – mordeur mais non venimeux – et toujours *B. atrox*. Cette cohabitation est rendue possible par l'état actuel du tissu urbain ouest guyanais : peu dense et faiblement développé. Il faut aussi savoir que la plupart des communes de l'Ouest s'insèrent directement dans la forêt, particulièrement celles du fleuve. Dans ce contexte, la transition forêt/habitations n'est pas

franche et il arrive donc que des serpents se retrouvent à l'intérieur même des maisons.

La densité en Crotalinés – définie par le nombre de spécimens par unité de surface – n'est pas connue avec précision sur l'Ouest guyanais. Il s'agit d'un indice écologique difficile et coûteux à obtenir. Les différents inventaires menés par Gasc et Rodrigues (1980), Chippaux (1987), Hoogmoed et Avila-Pires (1991), Vidal (1995), de Massary (1998), Born et Gaucher (2001), Dewynter (2008) et surtout Starace (collectes régulières menées depuis 1998 dans le secteur de Saint-Laurent) ont permis de préciser qu'elle variait avec la longévité de l'espèce, sa fécondité, l'étendue de son domaine vital, ses déplacements quotidiens (motivés par la chasse) et ses déplacements saisonniers (rythmés par la reproduction). À l'avenir, des initiatives collaboratives telles que le site faune-guyane.fr qui recense les observations naturalistes, permettront d'avoir une meilleure idée de cette densité (14).

3. 2. Climat, saisons et rythmes d'activité des serpents (8)

Le climat guyanais est de type sub-équatorial, caractérisé par une saison sèche et une saison des pluies inconstamment interrompue par le « petit été de mars ». Les saisons se succèdent donc ainsi :

- la petite saison des pluies de mi-novembre à février.
- la petite saison sèche : sa durée varie d'une à quelques semaines et a lieu en février ou mars, selon les années.
- la grande saison des pluies d'avril à juillet. Les maximums de précipitations s'observent en mai et juin, il y pleut parfois plusieurs jours sans interruption. La

forte nébulosité alors présente contribue à une chute importante de la luminosité.

- la grande saison sèche de fin juillet à mi-novembre. Les mois de septembre et octobre sont les plus chauds et secs. En fin de saison sèche, les dernières heures de l'après-midi sont souvent ponctuées d'orages.

La pluviométrie n'est pas uniforme sur tout le territoire guyanais. Elle suit un gradient qui décroît grossièrement d'Est en Ouest. Les régions de Cayenne, Kaw et Régina sont les plus arrosées de Guyane (jusqu'à plus de 4000 mm/an). Saint-Laurent-du-Maroni connaît en revanche des précipitations annuelles moyennes aux alentours de 2500 mm (figure 6).

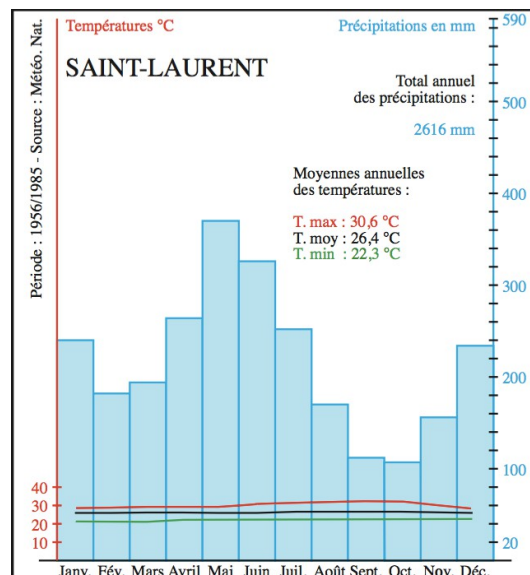


Figure 6. Diagramme ombrothermique de Saint-Laurent-du-Maroni. (8)

Du fait de la proximité avec l'équateur, la durée des journées est assez constante et égale à celle des nuits. Le jour se lève entre 6:15 et 6:45, la nuit tombe entre 18:10 et 18:45.

La grande majorité des serpents de Guyane est nocturne, y compris les Crotalinae. Leur activité commence peu avant le coucher du soleil, dès que la lueur décroît. Elle connaît un pic dans les premières heures de la nuit lorsqu'ils chassent. Elle semble continuer jusqu'aux environs de minuit puis ralentit ensuite nettement pour reprendre

sporadiquement en fin de nuit. En saison des pluies, lorsque la luminosité est au plus faible, il est fréquent d'observer les serpents en activité dès 17h. L'essentiel des accouplements a lieu à cette période, surtout à la fin de celle-ci, entre juin et août. La recherche d'un partenaire sexuel est susceptible d'augmenter la fréquence de rencontre homme/serpent. Les pluies abondantes favorisent de plus la dissémination de certaines proies, notamment les grenouilles. À l'opposé en saison sèche, on assiste à un net ralentissement de l'activité ophidienne, essentiellement en septembre et octobre, comparable à une période d'estivation. En toute fin de saison sèche, les quelques orages de fin de journée viennent relancer cette activité momentanément ralentie ; la prudence est donc de rigueur. Après six à huit mois de gestation, les naissances ont lieu, coïncidant avec le début de la nouvelle saison des pluies. La conquête d'un nouveau domaine vital par les juvéniles contribue alors à une brusque augmentation des effectifs.

Le seul Crotalinae diurne est le crotale cascabelle (*C. durissus*). Il déploie le plus d'activité dans les premières heures de la matinée et les dernières de l'après-midi (16 heures). Son rythme saisonnier est évidemment à l'inverse de celui des nocturnes : intense en saison sèche, ralenti en saison des pluies.

3. 3. Les peuples de Guyane et leur rapport au serpent

Il nous paraît important d'en parler, tant les représentations et les opportunités de rencontre varient à ce sujet. Par souci de clarté, nous ne décrirons que les populations ayant intégré le serpent dans leur culture ou susceptibles d'y être confrontées.

Les **Amérindiens** sont les plus anciens habitants de Guyane, qu'ils peuplaient avant l'arrivée des colons aux 16^{ème} siècle. Ils appartiennent aujourd'hui à six groupes répartis en

trois familles linguistiques : karib (Kali'na et Wayana), arawak (Arawak et Palikur) et tupi-guarani (Wayãpi et Teko).

Ceux qui vivent dans l'ouest guyanais sont les Wayana (bords du Litani, cours supérieur du Maroni), les Teko (anciennement Émerillons, Haut-Maroni), les Arawak (Saint-Jean et Saut-Sabbat) et les Kali'na (Awala-Yalimapo, Saint-Laurent et Iracoubo) (figure 7).

Ces groupes ont chacun leur cosmogonie propre. Ils ont cependant en commun certains mythes fondateurs décrivant l'état d'harmonie dans lequel hommes et animaux vivaient à l'origine des temps. Ces mythes attribuent la cause de la rupture à un homme – ancêtre du groupe – qui aurait commis une faute à l'égard d'un des animaux, souvent un serpent. Irréparable, cette faute conduit à un état de mésentente entre hommes et animaux³ (8). Il en résulte une véritable angoisse métaphysique chez les premiers qui tentent grâce à un réseau de pratiques quotidiennes, de maintenir un équilibre entre leur communauté et la forêt habitée par l'esprit lésé des seconds, capables d'infliger des maladies⁴. L'usage ritualisé des plantes médicinales répond à cet impératif de pénitence et de réconciliation. Chaque groupe dispose de plusieurs centaines d'espèces végétales entrant dans la composition de divers remèdes. Ils sont préparés par décoction ou macération, le plus souvent administrés oralement ou par application cutanée (frictions, emplâtres...) en prise unique, dans les deux jours qui suivent la cueillette. Quelques dizaines d'entre eux sont utilisés contre les morsures de serpents, événements très fréquents (15).

Le peuple amérindien est sans conteste celui qui jouit des meilleures connaissances vis-à-vis des serpents ; ils les côtoient de façon régulière et ancienne et ont en commun une partie de l'habitat dont ils font un usage pérenne des ressources.

3 C'est ainsi que chez les Kali'na, la langue du *Boa constrictor* devint fourchue, la rendant inapte au dialogue avec les hommes (8).

4 Chez les Wayãpi, le monde est conçu en cercles concentriques disposés autour de leur village. Lorsqu'un homme s'y aventure, la colère des *ayã*, esprits maîtres des animaux, peut être déclenchée et causer la maladie.

Les **Noirs Marrons** sont les descendants des esclaves d'origine africaine enfuis des plantations de Guyane hollandaise – actuel Suriname – entre le milieu du 17^{ème} et la fin du 18^{ème} siècle. Ils se réfugient dans le sanctuaire de l'épaisse forêt où ils constituent des communautés autonomes. Devant leur nombre croissant, le gouvernement alors en place se voit contraint de signer, à partir de 1760, des accords de paix qui leur accordent un statut légal et des territoires en forêt. En échange, ils s'engagent à ne pas accueillir, voire à livrer les nouveaux fugitifs. Ils se répartissent aujourd'hui en six groupes : Saramaca, Ndjuka, Boni (ou Aluku), Matawai, Paramaka et Kwinti. Seuls les trois premiers vivent en Guyane (figure 7).

Les Boni sont le groupe le plus récemment constitué. À la fin du 18^{ème} siècle, chassés de Guyane hollandaise tant par les Hollandais que par les Ndjuka, ils se réfugient sur la rive française du Maroni. Les Français leur reconnaissent en 1860 le statut de protégés et leur ont accordés progressivement depuis, la nationalité française.

L'arrivée des Ndjuka en Guyane est beaucoup plus récente. En 1986, le conflit qui les oppose au pouvoir militaire créole surinamien fait fuir 6000 d'entre eux sur la rive française du Maroni. Les autorités françaises en placent une partie dans des camps à Saint-Laurent et Mana et leur attribuent le statut de PPDS : populations provisoirement déplacées du Suriname. L'administration française considérant que leur installation en Guyane est temporaire, rien n'est fait pour leur intégration. La guerre au Suriname s'achève en 1992, la plupart des Ndjuka décident de rester. Ils s'enfoncent alors en forêt pour y défricher des abattis clandestins et se cacher des gendarmes. Certains ont été régularisés depuis, et se sont établis à Grand-Santi, le long des routes (Mana-Cayenne et Mana-Saint-Laurent) et à Saint-Laurent où ils représenteraient un tiers de la population.

Les Saramaca n'ont fait que des incursions en Guyane française, les premières datant de la ruée vers l'or (1880-1930). Pour les orpailleurs créoles, le réseau des fleuves et des

rivières représente le seul moyen de déplacement dans l'épaisseur de la forêt. Ils recrutent alors des Saramaca du Suriname, réputés pour leur grande expérience en navigation fluviale (12).

Les serpents occupent une part importante dans le système de croyances noir marron. On retrouve le *Boa constrictor* – appelé *papa gadu* ou *dagwe*⁵ – qui a révélé le secret de la reproduction sexuée à Adam et Ève. Particulièrement redouté, une offense qui lui est faite – même involontaire – entraînera une malédiction sous forme de maladie. Dans le cas d'une femme, l'esprit vexé pénètre en elle et y exerce sa vengeance qui cause stérilité ou grossesse pathologique⁶. Intimement lié à l'enfant qui naîtra, l'esprit géniteur peut aussi imprimer à ce dernier une marque invisible sous forme de *kina* (tabou), vulnérabilité inhérente à un reptile, un amphibien, un poisson de consommation courante qu'il ne pourra jamais manger sous peine de voir « sa chair pourrir »⁷. Fort heureusement, la malédiction peut être contrée aux diverses étapes de sa manifestation (16). Outre les offrandes destinées à calmer l'esprit en colère, signalons l'existence de remèdes contre les envenimations, préparés à partir de diverses espèces végétales dont *Psychotria ulviformis* (Rubiaceae, nommée *zāzā patu* par les Saramaca) et *Dracontium polyphyllum* (Aracée, nommée *sineki taya* par les Boni) (15).

Les **Créoles** sont les descendants des esclaves émancipés suite à l'abolition de 1848. Peu nombreux, ils vivent surtout sur la partie la plus occidentalisée du département (figure 7) et ont particulièrement bien investi le système politique local (12). Leurs habitudes de vie les exposent donc peu à la menace des serpents. Notez toutefois que les immigrants antillais de la ruée vers l'or (Sainte-Luciens, Martiniquais, Dominicais et Guadeloupéens)

5 Pour Vernon, le lexème *dagouwé* serait d'origine dahoméenne (16) et pour Starace, le culte du boa serait inspiré de celui pratiqué au Bénin pour le python royal (8).

6 Vernon signale le cas d'une femme affligée par l'esprit d'un *Boa constrictor* qui avait été accidentellement brûlé lors de la mise à feu d'un abattis (16).

7 On devine là les symptômes cutanés d'une allergie alimentaire.

se sont intégrés à ce groupe et ont conservé de l'époque une peur pragmatique ainsi que la faculté de guérir des envenimations par des remèdes traditionnels. C'est ainsi que les plantes *Mikania guaco* (Asteracée), *Psychotrias ulviformis* et *Dracontium polyphyllum* apparaissent dans la pharmacopée créole, sous les noms de *radié graj*, *radié serpan* et *serpantè*. Dérivant du vieux français *halliers* qui désigne les lieux anciennement défrichés recouverts de broussailles, les *radiés* sont les plantes immédiatement accessibles autour des cases ou des abattis, ils peuvent être utilisés pour se prémunir d'une morsure de serpent ou comme alexitères (15).

Les **Métropolitains** sont un groupe aux composantes très hétéroclites. Difficile d'en faire une synthèse, surtout que l'appellation n'en émane pas. Elle a été lancée par les Créoles pour distinguer les Français *blancs* non originaires des Antilles arrivant avec la départementalisation de 1946. Elle s'est depuis élargie à tous les Européens de « type caucasien », francophones et venant en Guyane pour raisons essentiellement professionnelles. La plupart des gens ciblés par ce terme ne se définissent – heureusement – pas par lui, préférant s'identifier par leur nationalité ou leur groupe linguistique. Aujourd'hui, le terme « *Métros* » a pour seul avantage de regrouper les participants à la dernière vague migratoire volontaire, plutôt élitique et imprégnés de mentalité européenne. Loin de ce que pensent les Créoles, les Français de métropole sont susceptibles d'appartenir à plus d'une dizaine de groupes autochtones (17) répartis en sept familles linguistiques : gallo-roman (langues d'oïl dont le français, franco-provençal), occitano-roman (occitan et catalan), germanique (alsacien, lorrain et flamand), celtique (breton), italo-roman (corse et ligurien), basque et indique (romani et manouche). Cette grande diversité culturelle se reflète dans la symbolique du serpent : les représentations judéo-chrétiennes et hellénistiques côtoient le bestiaire folklorique⁸ et certains mythes

⁸ Vouivre, basilic, lindwurm, coulobre... sont toutes des créatures serpentiformes.

datés de la Préhistoire, notamment basques⁹.

Dans la culture européenne de l'Antiquité et du Moyen Âge, le serpent était symbole de sagesse, de gnose, de mesure, de patience et de destin. Il figure ainsi parmi les attributs divins remis à Moïse : le *serpent d'airain*. L'objet de guérison miraculeuse est ensuite repris par les grecs dans le *bâton d'Asclépios* et la *coupe d'Hygie*, devenus symboles des médecins et des pharmaciens. C'est donc en cohésion avec cette tradition que Linné nomma le plus grand Crotaliné du continent américain : *Lachesis muta*, en l'honneur d'une des Moires, déesses grecques du destin. Comme chez les Amérindiens, le serpent est au cœur du récit judéo-chrétien de l'origine des temps – la Genèse – mais là à sa défaveur, puisque tentateur.

Dans la société actuelle, le serpent est largement dépossédé de sa dimension mystique et n'évoque rien de particulier – tout au plus une peur pragmatique tantôt exacerbée en phobie. Les savants des siècles précédents l'ont intellectualisé et intégré la menace qu'il représentait dans leur système nosologique, au même titre que les épidémies. Les médecins actuels usent, à l'encontre de son venin, de thérapeutiques dédiées selon les strictes recommandations de sociétés savantes – l'argument d'autorité ayant supplanté la pensée magique. Les sérums antivenimeux jouissent en général d'une réputation hautement favorable, à l'instar des autres thérapeutiques à base d'immunoglobulines (vaccins, anticorps monoclonaux, IgG polyvalentes...) qui incarnent le fer de lance de la biomédecine et sa compréhension du système immunitaire. Fort de cette aura, le produit que nous testons ici a été grandement encensé par divers professionnels de santé et notre démarche d'évaluation objective est parfois restée incomprise¹⁰.

⁹ Voir à ce sujet le mythe de la déité *Sugaar* et la légende du monstre *Herensuge*.

¹⁰ Citons à ce titre, les propos du Dr Boels responsable du centre antipoison d'Angers et coordonnateur de la banque de sérums antivenimeux pour la Métropole : « c'est inutile, des laboratoires sud-américains ont dû faire ça avant vous et mieux que vous. » au sujet de notre étude.

Les **Garimpeiros brésiliens** ont commencé à venir en Guyane à la fin des années 60 pour travailler sur les chantiers de la base spatiale de Kourou et du barrage de Petit-Saut. Dans les années 90, les besoins sur ces chantiers se sont considérablement réduits et les brésiliens se sont notamment tournés vers l'or. On estime qu'environ 20 000 d'entre eux vivent en situation irrégulière en Guyane, dont une grande partie sur les sites d'orpaillage clandestins (12). Plus que de simples « étrangers de nationalité brésilienne », les *garimpeiros* sont – chez eux au Brésil – une communauté autochtone d'ascendance mixte : amérindienne et portugaise, assurant les travaux pénibles que délaissent volontiers les brésiliens plus aisés. Leur incursion en forêt vierge étant récente, leur connaissance des serpents demeure balbutiante. Ils sont hélas la population la plus concernée par le risque d'envenimation à l'heure actuelle.

Les **Hmong** sont un peuple montagnard originaire du nord du Laos et du Viêt Nam persécuté depuis la fin de la guerre du Viêt Nam par l'idéal déculturant des gouvernements communistes en place. Entre 1977 et 1979, l'État français a accueilli un millier d'entre eux en Guyane et les a répartis dans deux villages : Javouhey à l'ouest et Cacao à l'est (figure 7). Ils pratiquent là une activité maraîchère intensive qui assure leur réussite économique et approvisionne le département en fruits et légumes frais. Cette vie agricole les expose hélas aux morsures de serpents.

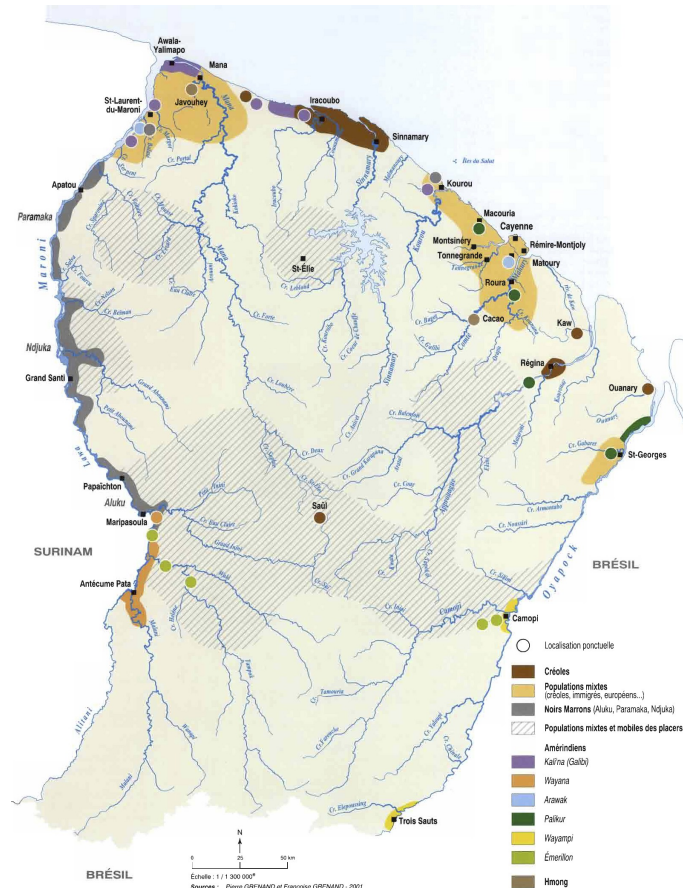


Figure 7. Distribution des groupes humains en Guyane. (D'après Grenand P. et F.) (18)

3. 4. L'offre de soins dans l'Ouest guyanais

L'Hôpital de Saint-Laurent-du-Maroni

Le premier hôpital de Saint-Laurent a été érigé par les bagnards. Aujourd'hui vétustes, les bâtiments de style colonial gisent toujours à côté des récents locaux construits en 1995. Certains, rénovés, accueillent encore l'EHPAD ou l'HDJ tandis que d'autres, laissés à l'abandon, servent à loger les internes. Le Centre Hospitalier de l'Ouest Guyanais (CHOG) dispose aujourd'hui de 180 lits répartis dans les services de chirurgie, gynécologie-obstétrique, urgences, pédiatrie et médecine. Il est le principal employeur de la ville.

Outre l'hôpital, l'offre de soins à Saint-Laurent est constituée de 17 médecins généralistes de ville, un pédiatre, un échographiste, une gynécologue, 8 infirmières libérales, 4 sages-

femmes libérales, 6 kinésithérapeutes, deux ostéopathes, deux dentistes et une PMI. Enfin, les tradipraticiens noirs marrons seraient nombreux et tous « spécialisés ». Ceux de clan Saramaca sont notamment réputés en orthopédie (12).

Les Centres délocalisés de prévention et de soins (CDPS)

Le reste de l'offre de soins dans l'Ouest est représentée par les centres de médecine collective : 10 CDPS dans les communes d'Apatou, Grand-Santi, Javouhey, Awala-Yalimapo, Iracoubo, Maripasoula, Papaïchton, Saül, Antécume-Pata, Talhuen et 7 consultations délocalisées à Mofina, Apagui, Providence, Organabo, Loca, Élahé et Kayodé (figure 8). Sur le fleuve, les communes de Grand-Santi et Maripasoula sont les seules à bénéficier de vols directs vers Cayenne par la compagnie Air Guyane (30 mn de vol). Leur centre de santé avec celui de Papaïchton ont donc pour référent l'hôpital de Cayenne (CHAR). Celui d'Apatou reste dépendant de Saint-Laurent. Sachez qu'il faut trois heures de route pour joindre Saint-Laurent depuis Apatou.

L'offre de soins sur la « rive d'en face »

À Albina qui totalise 6000 habitants, il existe un centre de santé rattaché au Service régional de Santé (RGD) surinamien. Son activité est assurée par un médecin, trois infirmières, une sage-femme, des aides soignantes et une technicienne de laboratoire. Il compte neuf lits. Des efforts de coopération franco-surinamienne ont été déployés pour tenter de réduire le fossé entre Saint-Laurent et Albina, mais ils se heurtent à la lourdeur voire à la corruption de la bureaucratie surinamienne¹¹.

En amont, la rive surinamienne du Maroni est ponctuée de centres de santé, d'ailleurs plus nombreux que du côté français (12).

¹¹ La RGD n'autorise pas le centre d'Albina à recevoir directement du matériel de l'étranger, il doit d'abord transiter par Paramaribo. Une partie du matériel acheté par le CHOG a ainsi été retrouvée sur le marché noir et le reste, dispatché dans d'autres centres de santé que celui d'Albina (12).

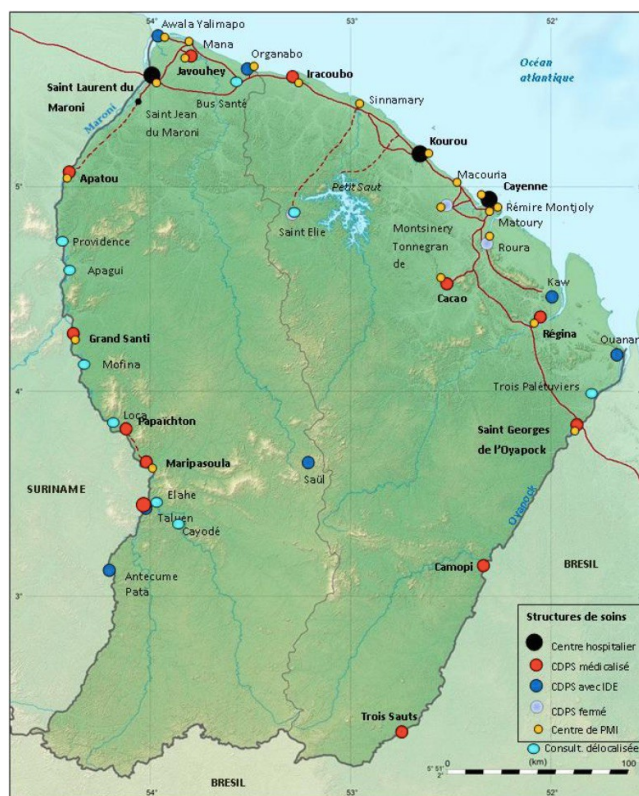


Figure 8. Répartition des structures de soins en Guyane. (D'après Ville M. et Brousse P.) (19)

En 2001, 52% des entrées au CHOG et 49% des journées d'hospitalisations étaient le fait de patients étrangers, majoritairement surinamais. Ces derniers sont fortement représentés depuis la destruction de leurs structures sanitaires (qui dataient de la période hollandaise) pendant la guerre civile de 1986. Mais les raisons de leurs venues à Saint-Laurent dépassent la simple sécurité médicale. L'offre de soins est également réputée pour son efficacité, sa relative gratuité et les bénéfices sociaux qui peuvent en découler (à la suite par exemple d'un accouchement en France). Ces allées-venues de part et d'autre du fleuve peuvent aussi relever de l'initiative d'un médecin surinamais qui adresse les patients à l'hôpital de Saint-Laurent quand il a fait le diagnostic mais ne dispose pas des traitements nécessaires (12).

Par conséquent, l'attractivité générée par les structures de soins ouest guyanaises fait que le CHOG draine une patientèle bien au-delà des frontières de son arrondissement. Son périmètre d'influence réel s'étendrait sur une bonne partie de l'est du Suriname.

4. TOXICITÉ DES VENINS DE CROTALINÉS

On l'a vu, la denture solénoglyphe des Crotalinae est particulièrement redoutable pour l'homme car adaptée aux grosses proies. Qu'en est-il de leur venin ? Si l'on en croit Nicolas Vidal et Bryan Fry, la fonction venimeuse serait apparue précocement chez les reptiles, il y a 170 millions d'années (20,21). De nos jours, environ 20% des espèces de serpents la partagent encore avec quelques rares sauriens¹². La glande à venin se serait différenciée à partir des glandes salivaires, permettant de commencer la digestion de la proie avant sa déglutition. Les constituants du venin permettant l'immobilisation de la proie seraient apparus secondairement. Le venin semble donc dévolu à l'alimentation des serpents plus qu'à leur défense. La vulnérabilité de leurs prédateurs à son égard a pu constituer un argument sélectif supplémentaire pour son maintien au cours de l'évolution. Chez les Vipéridés, la contraction volontaire du muscle compresseur de la glande à venin leur permet de contrôler la quantité de venin injectée. Ainsi, lors d'une morsure défensive, certains crotales injectent deux à trois fois plus de venin que lors d'une morsure alimentaire. Cette quantité dépasse cependant rarement 50% de la capacité totale de la glande. De plus, elle décroît graduellement en cas de morsures successives. Il arrive parfois qu'une morsure ne s'accompagne d'aucune injection de venin et sera dite « sèche » (22). La proportion de ces morsures sèches n'est pas connue pour nos Crotalinés guyanais et leur éventualité ne doit pas faire minimiser le risque qu'ils représentent. Les enzymes lytiques, initialement destinées à la digestion des proies, s'attaquent aux tissus humains avec une inquiétante efficacité.

¹² Les varans (*Varanus* spp.), le lézard perlé (*Heloderma horridum*), le monstre de Gila (*Heloderma suspectum*) et le dragon barbu de l'Est (*Pogona barbata*) sont notoirement venimeux.

4. 1. Toxicité théorique et expérimentale

Composition des venins de Crotalinae

Différentes techniques existent pour déterminer la composition protéique du venin d'une espèce : électrophorèse sur gel de polyacrylamide (SDS-PAGE), chromatographie liquide à haute performance (HPLC), Western blot, spectrométrie de masse... Les analyses protéomiques sont à préférer à celles dites « transcriptomiques » car elles offrent un aperçu fidèle de ce qui sera effectivement sécrété dans le venin (23). Pour l'instant, seules les espèces d'importance médicale en ont bénéficié.

Chez *B. atrox*, ces analyses ont révélé la présence d'une quinzaine de catégories de protéines (24) dont six sont très majoritaires et représentent plus de 94% de l'ensemble. Ce sont les *snake venom metalloproteinases* (SVMPs), les phospholipases A₂ (PLA₂), les sérine protéases (SP), les *cystein-rich secretory proteins* (CRISP), les L-aminoacide oxydases (LAAO) et les *C-type lectins* (CTL) (figure 9).

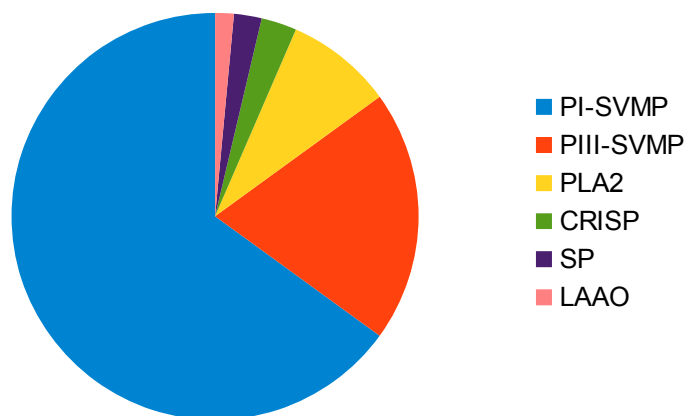


Figure 9. Composition protéique du venin des spécimens de *Bothrops atrox* vivant au nord du Bassin Amazonien. Établie à partir des données de Calvete et al. (25)

Les SVMPs sont des métalloprotéases de 20 à 100 kDa qui hydrolysent les liaisons peptidiques grâce au cation métallique de zinc présent dans leur site actif. On distingue trois classes selon la masse moléculaire : P-I, P-II et P-III (26).

Les **PIII-SVMP** sont les plus volumineuses (60-100 kDa) et donc les plus complètes. Elles possèdent un pro-domaine, un domaine protéase, un domaine *disintegrin-like* et un domaine riche en cystéine. Les hémorragines appartiennent à cette classe, notamment les HIII-2, -3, -4, -5, -6 et -7 isolées par Petretski et al. (27) et la batroxrhagin (28).

Les **PI-SVMP** sont les plus petites (20-30 kDa) et ne possèdent que le pro-domaine et le domaine protéase. Des exemples de cette classe sont la batroxase (29), l'atroxlysine-I (30), la Batx-I (31) et le *Bothrops atrox prothrombin activator* découvert par Hofmann et Bon (32). Le venin des *B. atrox* guyanais serait majoritairement constitué d'éléments de cette classe (25) (jusqu'à 65% de l'ensemble des protéines).

Les PII-SVMP ont une taille intermédiaire (30-60 kDa), il ne leur manque que le domaine riche en cystéine de la classe P-III.

Les **PLA₂** sont des enzymes qui hydrolysent les phospholipides libres ou membranaires au niveau du carbone 2 de leur résidu glycérol, libérant ainsi un acide gras et un 2-lysophospholipide. Divers exemples ont été isolés chez *B. atrox* : les BaPLA₂I et BaPLA₂III (33), la *Bothrops atrox myotoxin* (34) , la BatroxPLA₂ (35) et la myotoxine I (36). Chez les grages, les PLA₂ s'attaquent plutôt aux phospholipides membranaires et entraînent une destruction des bicouches lipidiques.

Les **SP** hydrolysent les liaisons peptidiques à l'aide d'une sérine au sein de leur site actif. La plupart des enzymes thrombiniques isolées du venin de *B. atrox* appartiennent à cette famille : la batroxobine (37), la BaIII-4 (38), les TLE1 et TLE2 (39), la thrombocytine (40) et le *Bothrops atrox factor X activator* (41).

Les **CRISP** sont des protéines capables de bloquer des canaux ioniques contrôlés par les nucléotides cycliques (*CNG channels*). Leur présence est avérée chez *B. atrox*, mais elles n'ont pas encore été caractérisées individuellement.

Les **LAAO** provoquent la désamination puis l'oxydation des acides aminés. Selon

Chippaux, la traduction clinique en serait négligeable (22). Le groupement prosthétique flavine-adénine-dinucléotide de ces enzymes donne sa couleur jaune au venin. La BatroxLAO est, pour l'instant, la seule enzyme du genre isolée chez *B. atrox* (42).

Les CTL sont des protéines requérant du calcium pour se lier spécifiquement à certains glucides. Elles semblent jouer un rôle dans l'inflammation, la mort cellulaire et l'agrégation plaquettaire. La galatrox et la thrombolectine sont des exemples de lectines C isolées chez *B. atrox* (43,44).

D'autres éléments protéiques ont été retrouvés en quantités infimes, sans qu'on ne sache très bien pour le moment quels rôles ils jouent en pathologie humaine : ce sont des phosphodiesterases (PDE), hyaluronidases, phospholipases B, *vascular endothelial*- et *nerve growth factor* (VEGF et NGF), ecto-5'-nucléotidase, glutaminy cyclase... et même de l'actine !

Le venin de *Crotalus durissus* a lui aussi bénéficié d'analyses protéomiques et ce sont des spécimens de Guyane française qui ont servi pour cela (45) (figure 10). Parmi les classes déjà décrites précédemment, on retrouve les PLA₂, constituants majoritaires de son venin et quasi-exclusivement représentées par la crotoxine (68% de l'ensemble). Contrairement aux PLA₂ du grage, celle-ci assure ici une fonction de neurotoxicité. Elle se lie à l'élément présynaptique de la jonction neuromusculaire et inhibe le recyclage d'acétylcholine (Ach). À côté de cela, on retrouve des sérine protéases, des L-aminoacide oxydases, des PIII-SVMP et des lectines C, qui ne semblent pas différer fonctionnellement de celles rencontrées chez *B. atrox*. Les deux protéines qu'il nous reste à décrire sont le peptide inhibant la bradykinine (BIP) et la crotamine. Le premier n'est présent qu'en quantité infime et semble limité à une inhibition de la principale kinine. La crotamine par contre, représente 18% des protéines du venin. Il s'agit d'un peptide non enzymatique présentant

de fortes analogies structurelles avec les β -défensines humaines, elle se lie aux canaux sodiques voltage-dépendants à la surface des rhabdomyocytes et provoque leur lyse (46,47).

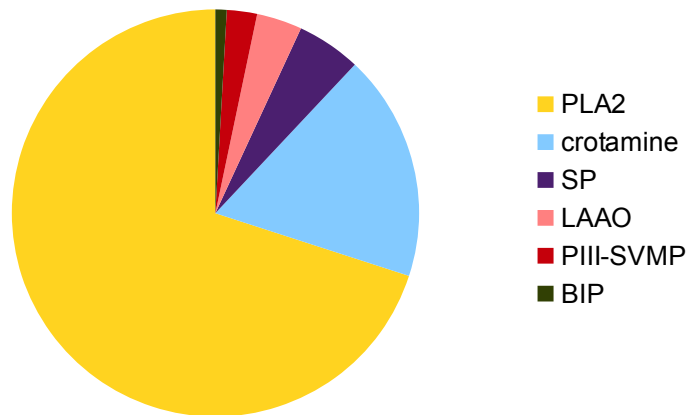


Figure 10. Composition protéique du venin de spécimens guyanais de *Crotalus durissus*. (D'après Calvete et al.) (45)

Enfin, le venin de *Lachesis muta* a été soumis aux mêmes analyses et contient : des SVMPs, des sérine protéases, un peptide potentialisant la bradykinine (BPP), des PLA₂, des lectines C, des LAAO, des CRISP et du NGF (23) (figure 11). La seule entité non encore décrite est le **BPP**. Ce peptide a été découvert initialement dans le venin de *Bothrops jararaca* en 1965 (48) et a conduit à l'élaboration du premier antihypertenseur de la famille des IEC, le captopril. Le BPP est un puissant vasoplégique, qui agit en inhibant directement l'enzyme de conversion de l'angiotensine et en potentialisant l'hypotension induite par la bradykinine (49). Il représente 15% des constituants du venin de *L. muta*, où il est couplé au peptide natriurétique C (**C-NP**). Ce dernier a des effets natriurétique et diurétique qui accentuent encore les effets hypotenseurs du BPP.

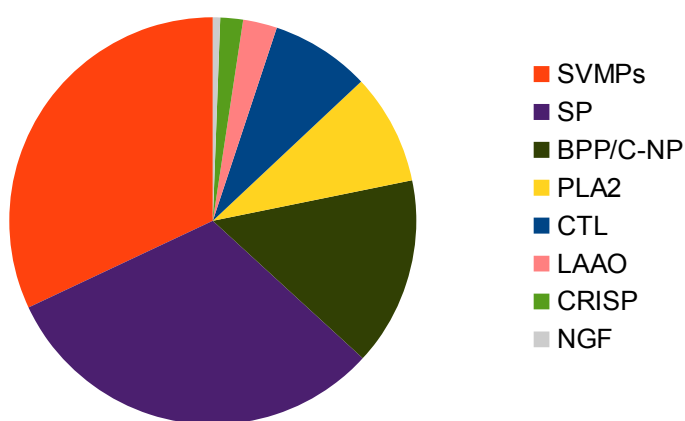


Figure 11. Composition protéique du venin de *Lachesis muta*. (D'après Sanz et al.) (23)

Il faut garder à l'esprit que ces schémas de composition ne sont que des instantanés, valables pour le moment précis et le petit échantillon de spécimens avec lesquels ils ont été établis. Les facteurs suivants sont connus pour faire varier la composition du venin chez une même espèce :

- l'âge (50)
- le sexe (51)
- l'origine géographique (25,52,53)
- la captivité (54)

Ces variations se répercutent chez l'homme par des tableaux cliniques différents et par une réponse différente au traitement entrepris.

Toxicité expérimentale

La toxicité expérimentale des venins est évaluée à l'aide de modèles animaux. On utilise le plus souvent des souris blanches (*Mus musculus*) auxquelles on injecte des quantités croissantes de venin. La dose causant la mort de 50% de l'effectif de départ est nommée dose létale médiane ou DL_{50} , elle s'exprime en milligrammes de matière active (venin) par kilogramme d'animal (souris). Plus la DL_{50} est donc faible, plus le produit testé sera

toxique. Cet indicateur varie fortement avec la voie d'administration du venin¹³ et, comme on peut s'y attendre, avec l'âge, le sexe et l'origine géographique des serpents dont il est extrait. De plus, il s'agit là de données expérimentales brutes difficilement extrapolables à l'homme. Comme vu plus haut, les rongeurs font partie du régime alimentaire des Crotalinés. Leur venin contient donc très certainement des constituants qui leur sont dédiés, très susceptibles de provoquer une mort rapide avec une haute spécificité. Ce qui cause la mort des souris de laboratoire n'est donc peut-être pas ce qui cause les principales atteintes chez l'homme. Ce biais a conduit l'OMS à encourager l'évaluation de la toxicité des venins par d'autres moyens (55), beaucoup plus orientés sur ce qu'on rencontre en pathologie humaine. Ainsi, l'activité hémorragique s'évalue après injection du venin par voie intradermique puis mesure de l'hématome induit à la face interne de la peau des souris. La dose suffisant à produire un hématome de 10 mm de diamètre est appelée dose minimale hémorragique (MHD), exprimée en µg de venin sec. L'activité nécrosante est appréciée de façon très similaire : la dose minimale nécrosante (MND) est celle qui suffit à induire une lésion nécrotique de 5 mm de diamètre. L'activité myotoxique est déterminée en injectant 50 µl de solution dans le muscle gastrocnémien droit de deux groupes de souris : les premières reçoivent uniquement de la solution saline, les deuxièmes reçoivent de la solution saline dans laquelle des doses croissantes de venin sont diluées. La dose minimale myotoxique (MMD) est la quantité de venin injectée aux deuxièmes qui suffit à entraîner une élévation des CPK égale à quatre fois celle observée dans le groupe contrôle. Enfin, l'activité neurotoxique reste difficilement évaluable car les méthodes expérimentales décrites (héli-diaphragme de souris et muscle semi-épineux de la tête de poulet) sont coûteuses et très techniques.

13 La voie intraveineuse est la plus souvent retenue, par la veine caudale.

Tableau 3. DL_{50} , MHD et capacités glandulaires moyennes des Crotalinés guyanais. (56–59)

Espèce	DL_{50} intraveineuse (mg/kg)	MHD (μ g/souris)	Capacité glandulaire moyenne (mg de venin sec)
<i>Bothrops atrox</i>	2,835	1,6 - 5 - 24	80 - 200
<i>Bothrops brazili</i>	1,8	24	?
<i>Bothrops bilineatus</i>	?	?	?
<i>Bothrops taeniatus</i>	1,55	?	?
<i>Lachesis muta</i>	4,51 - 6,25	57	200 - 1200
<i>Crotalus durissus</i>	0,262	?	150 - 500

4. 2. Toxicité clinique : le syndrome vipérin et sa physiopathologie

Classiquement, on distingue les atteintes locales observées au voisinage de la morsure, des atteintes systémiques consécutives à la diffusion du venin.

La **douleur** est immédiatement ressentie à la pénétration des crochets. Elle est très vive, transfixiante, parfois syncopale. Son origine est d'abord mécanique : conséquence d'une effraction tissulaire et d'une injection du venin visqueux en profondeur. Elle irradie ensuite le long du membre mordu et persiste plusieurs jours, traduisant la mise en jeu des mécanismes inflammatoires, notamment ceux impliquant les kinines. En effet, en détruisant les membranes cellulaires, les PLA_2 du venin libèrent de l'acide arachidonique, précurseur de diverses substances fortement inflammatoires telles que les leucotriènes qui potentialisent l'action de la bradykinine (22).

L'**oedème** apparaît dans les cinq minutes qui suivent la morsure. Il est tendu, rouge, chaud et s'étendra progressivement le long du membre mordu. Son volume se stabilise entre la deuxième et la sixième heure. Son importance est proportionnelle à la quantité de

venin injectée et donc à la sévérité de l'envenimation, ce qui en fait un bon paramètre à utiliser dans les échelles de gravité. En revanche, du fait de sa grande inertie (il décroît très lentement) c'est un mauvais indicateur de guérison (22). On retrouve les mécanismes inflammatoires précédemment dépeints dans la formation de l'oedème. La destruction des endothéliums et l'action fortement vasodilatatrice de la bradykinine vont induire une extravasation de liquide vers le secteur interstitiel. La stimulation du système du complément par le venin entraîne la formation d'histamine qui déclenche le relâchement des fibres lisses artériolaires et la contraction des veinules ; la stase induite majeure encore l'extravasation. Enfin, l'incoagulabilité sanguine va elle aussi favoriser cette extravasation.

Le **syndrome hémorragique** débute souvent par un écoulement sanguin discret et intarissable à travers les perforations de la morsure (figure 18) (22). Des phlyctènes hémorragiques peuvent se voir en périphérie dans les heures qui suivent (21). Ces signes locaux traduisent principalement l'action des **hémorragines**, métalloprotéases zinc-dépendantes du groupe PIII qui détruisent les membranes basales de l'endothélium vasculaire, entraînant la fuite de sang.

La coagulopathie se décline ensuite plus diffusément, sous forme de :

- saignements superficiels : ecchymoses, purpura...,
- saignements extériorisés : gingivorragies, hématurie, épistaxis, hémoptysie, hématomèse, hématochézie, méléna...,
- hémorragies internes : hématomes profonds, hémarthrose, saignement intracrânien, choc hémorragique...

Les mécanismes de l'incoagulabilité sanguine n'ont pas tous été élucidés, de nombreux facteurs pathogéniques demeurent dans l'ombre. Tout au moins sait-on désormais qu'il ne s'agit pas d'une CIVD comme anciennement suggéré, mais plutôt d'une coagulopathie de

consommation induite par le venin (CCIV)¹⁴ (22,60). Selon ce modèle, une des protéines du venin analogue à l'un des facteurs de coagulation, prend sa place et entraîne une activation dérégulée de la cascade de coagulation. Celle-ci persiste jusqu'à l'épuisement d'un des facteurs limitants, en général le fibrinogène. Lorsque l'organisme voudra déclencher pour lui-même cette cascade de coagulation, il en sera empêché par la pénurie induite en fibrinogène. Divers constituants du venin de *Bothrops atrox* sont capables d'une telle atteinte (figure 12). Les *Bothrops atrox factor X activator 1* et *2* activent, comme leur nom l'indique, le Facteur X (61). L'*activateur de la prothrombine* isolé par Hofmann et Bon hydrolyse cette dernière uniquement au niveau de sa liaison (Arg₃₂₀-Ile₃₂₁), libérant ainsi la meizothrombine qui a les mêmes effets activateurs que la thrombine naturelle mais n'est sous la dépendance d'aucun co-facteur (FV, Ca⁺⁺, phospholipides) (32). La *thrombocytine* est une enzyme *thrombin-like* qui joue le rôle d'activateur polyvalent des Facteurs V, VIII, XIII, II et I (40). D'autres enzymes thrombiniques, telles que la *batroxobine*, induisent une polymérisation exclusivement longitudinale du fibrinogène par libération du fibrinopeptide A (37). Le caillot obtenu sera aberrant et donc instable. Enfin, le venin de *B. atrox* contient encore des enzymes fibrinolytiques, telles que la *batroxase*, l'*atroxlysine-I* et la *Batx-I* qui dégradent les éventuels caillots de fibrine viables qui parviendraient malgré tout à se former (29–31).

14 La frontière entre ces deux entités n'est toutefois pas très nette. Des manifestations thrombotiques peuvent côtoyer les manifestations hémorragiques comme dans une CIVD. En revanche le traitement classique de cette dernière échoue systématiquement.

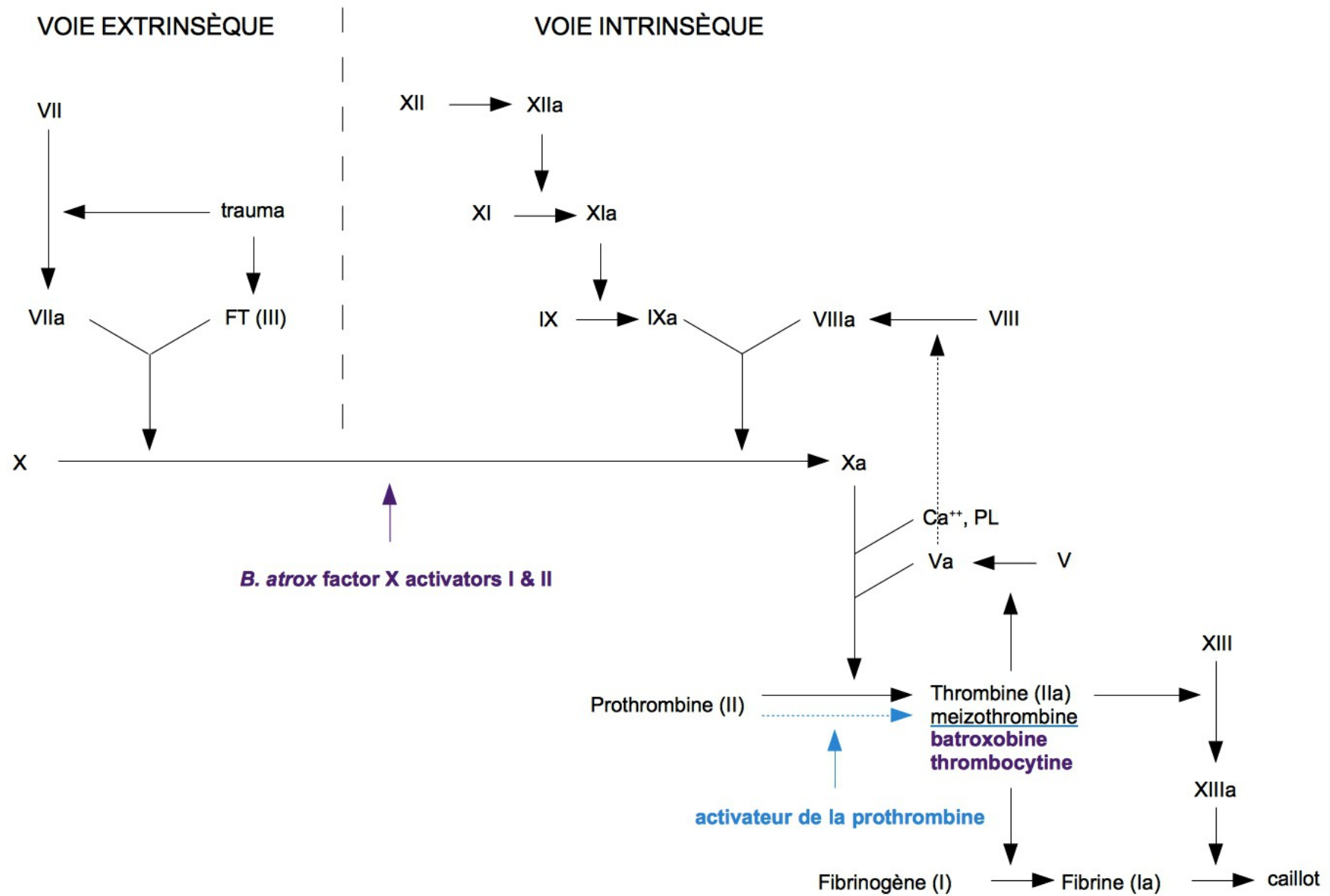


Figure 12. Action du venin de *B. atrox* sur l'hémostase secondaire : serine protéases (en violet) et métalloprotéases (en bleu).

Après une envenimation bothropique, il y a donc très vite une afibrinogénémie de consommation responsable d'un état d'incoagulabilité sanguine. Ce trait est objectivable par dosage du fibrinogène – effondré – et par mesure des temps de Quick (TQ) et temps de céphaline activée (TCA) – allongés.

Il existe des critères pour établir le diagnostic de coagulopathie à partir des paramètres d'hémostase (cf. infra) mais rien dans la littérature sur leur vitesse d'évolution. La plupart des auteurs s'accordent à dire que les sérums les corrigent très efficacement en 12 à 24h (11,62) et confrontent ceci à quelques cas bien particuliers qui n'ont pas bénéficié de sérum et où la coagulopathie semble avoir été prolongée (63). Il y a donc un biais dans le choix des situations comparées. De plus, le critère d'efficacité utilisé n'est pas le dosage sanguin quantitatif de ces paramètres (TP, TCA, fibrinogène...) mais le test de coagulation de 20 minutes sur tube sec (11,64). Ceci est très surprenant vu qu'il s'agit d'un test peu fiable (65), peu reproductible¹⁵ et dont le résultat – binaire – n'est généralement pas archivé. Ils en justifient l'usage par son faible coût.

À la surface de l'oedème, l'épiderme distendu perd son élasticité, se tend et se craquelle entraînant des fissures superficielles sources d'éventuelles surinfections.

L'atteinte des tissus sous-jacents est liée à l'action lytique des **PLA₂** sur les phospholipides des membranes cellulaires et des hyaluronidases qui hydrolysent les mucopolysaccharides responsables de la cohésion des tissus conjonctifs. Le volume de tissu ainsi lésé sera encore noyé par la suffusion produite par l'extravasation, aggravant l'anoxie. Le résultat sera une **nécrose humide**, ayant l'aspect clinique d'une nappe

15 Le test s'effectue ainsi : ponctionner au pli du coude, purger les deux premiers millilitres pour éliminer le facteur tissulaire et prélever 1 à 2 ml de sang dans deux tubes en verre. Déclencher immédiatement le chronomètre et placer les deux tubes au bain-marie à 37°C. Après cinq minutes, retourner régulièrement (toutes les 30 s) le dernier tube rempli jusqu'à l'obtention d'un caillot. À partir de ce moment, commencer à retourner le premier tube de la même façon. Le temps de formation du caillot est normalement inférieur à 15 minutes à 37°C. À température ambiante, il est beaucoup plus long et rien ne garantit que « 20 minutes » est un seuil adapté... Une ponction traumatique, l'absence de purge, des tubes mal lavés, un retournement trop énergique et les écarts de température faussent les résultats. Il en va de même pour l'aspect de « caillot », difficile à cerner et soumis à la subjectivité de l'opérateur.

noirâtre ou cyanique suintante. Par la suite, cette nécrose se dessèche et se momifie.

Les mécanismes responsables de l'**atteinte musculaire** ne diffèrent pas de ceux décrits juste au-dessus. La rhabdomyolyse induite pourra s'objectiver par une myoglobinurie et une élévation des CPK.

L'**hypotension** et l'état de **choc** sont des manifestations inconstantes dans les envenimations bothropiques. Leur causes peuvent être multiples : réaction inflammatoire non spécifique, choc hémorragique, sepsis sévère, anaphylaxie... Dans les envenimations lachétiques en revanche, l'état de choc serait beaucoup plus fréquent et semble lié à la quantité considérable de **BPP/C-NP** qui entraînent vasoplégie et fuite hydrosodée.

Le venin de *Crotalus durissus* contient des éléments neurotoxiques qui provoquent un syndrome cobraïque en plus du syndrome vipérin. La **crotoxine** diminue la libération d'Ach au niveau de l'élément présynaptique de la plaque motrice. La **crotamine** détruit les rhabdomyocytes. Le résultat est une **paralysie flasque descendante**. Elle s'annonce par un ptosis bilatéral et peut mener au décès rapide par défaillance respiratoire.

Diagnostic différentiel

Peu d'affections semblent pouvoir simuler une envenimation par Crotalinae. Les morsures/piqûres par les autres vertébrés ou les insectes se distinguent par l'anamnèse et l'empreinte de la mâchoire ou du dard. Une seule fois il nous est arrivé de confondre l'oedème chaud d'une morsure de *Bothrops* avec un érysipèle de la jambe. Il n'y avait aucune trace de morsure et la patiente – une noire marronne âgée – ne s'exprimait pas. Chez les vieilles générations de Noirs Marrons, les modalités de la consultation médicale

sont encore celles traditionnellement en vigueur dans leur clan. Le malade se couche, reste muet et amorphe devant le tradipraticien. Ce dernier va mobiliser le corps et deviner tout seul ce dont souffre son patient. Enfin, sachez que le venin des couleuvres opisthoglyphes et aglyphes opisthodontes est capable des mêmes atteintes – à minima – que celles infligées par les Crotalinés. Un tableau d'envenimation bénigne où le serpent n'a pas été identifié et où la morsure n'est pas caractérisable a donc autant de chances d'être imputable à un Colubridé venimeux qu'à un Crotaliné.

Complications possibles

Hémorragies internes sévères

Les plus graves sont les saignements intracrâniens, fréquemment mortels. Tous les types peuvent se voir : extra-dural, sous-dural, méningé et intra-parenchymateux. Ils peuvent être spontanés ou faire suite à un traumatisme minime. Il faut y penser devant tout signe neurologique apparaissant dans les suites d'une envenimation bothropique ou lachétique. Le diagnostic repose sur le scanner cérébral non injecté qui visualise le saignement sous forme d'hyperdensité spontanée.

D'autres hémorragies graves ont été décrites : hémopéritoine, hématome sous-capsulaire du foie, suffusion hémorragique du poumon, hémarthroses... le diagnostic repose à chaque fois sur l'imagerie appropriée.

Syndrome des loges

Si les crochets ont pénétré le muscle, l'inflammation peut être majeure et y causer un syndrome des loges. Il faut l'évoquer devant des myalgies intenses associées à un déficit sensitivo-moteur du membre oedématié. La mesure d'une pression intracompartimentale supérieure à 45 mmHg (30 mmHg chez l'enfant) pose le diagnostic (62).

Surinfection

Des germes de la cavité buccale du serpent tels qu' *Aeromonas hydrophila*¹⁶ peuvent être inoculés lors de la morsure (66,67). Certains germes opportunistes peuvent aussi profiter de la plaie pour y proliférer. L'infection des tissus mous peut revêtir l'aspect d'une cellulite, d'un abcès, d'une fasciite nécrosante, d'une gangrène gazeuse... et se compliquer de septicémie. Les prélèvements locaux sont un bon moyen d'identifier le germe impliqué.

Insuffisance rénale aiguë (IRA)

Elle peut être fonctionnelle (suite à un état de choc) ou organique. La lésion histologique la plus fréquemment retrouvée est la nécrose tubulaire aiguë (NTA), mais des glomérulonéphrites et des nécroses corticales ont aussi été décrites (68). L'origine de cette atteinte semble multifactorielle et impliquerait : une précipitation intratubulaire de myoglobine suite à la rhabdomyolyse, une microangiopathie thrombotique par dépôt de fibrine dans les capillaires glomérulaires, une toxicité rénale directe de certains éléments du venin, le tout aggravé par une ischémie rénale secondaire à une éventuelle hypovolémie (68). L'atteinte rénale apparaît généralement dans les heures qui suivent la morsure et jusqu'à 4-5 jours après. Elle se manifeste par une oligo-anurie avec hématurie et protéinurie, dépisables à la bandelette urinaire. L'élévation de la créatininémie, retardée, ne doit pas être attendue pour poser le diagnostic. Le ionogramme urinaire est un bon moyen de départager IRA fonctionnelle et NTA. Cette dernière s'accompagne en effet d'une natriurèse élevée (supérieure à 40 mmol/L) suite au défaut de réabsorption de Na⁺ par les tubules. Le N-acétyl-β-D-glucosaminidase urinaire s'est révélé un bon moyen de prédire l'IRA dans les morsures par vipère de Russell en Birmanie (*Daboia siamensis*) (69) et mériterait d'être évalué dans les envenimations par Crotalinés également.

¹⁶ Ce bacille Gram négatif, hydro-tellurique, anaérobie facultatif a récemment causé une fasciite nécrosante avec septicémie chez un patient brésilien d'une quarantaine d'années qui rapportait avoir été mordu par un groupe de trois *Bothrops atrox* emmêlés sur la berge d'un îlot de l'Oyapock.

Évènements thrombotiques

Les AVC ischémiques par thrombose artérielle sont courants en Martinique dans les envenimations par *Bothrops lanceolatus* (70,71) mais restent exceptionnels pour *B. atrox* (72).

Complications gravidiques

Des atteintes ont été signalées chez les femmes enceintes mordues : fausse couche spontanée, mort foetale *in utero*, hématome rétroplacentaire... Peu fréquentes mais graves, elles imposent de rechercher une grossesse chez toute femme envenimée en âge de procréer. Si la grossesse se déroule normalement, le nouveau-né devra faire l'objet d'une évaluation complète (62).

Examens complémentaires et score de gravité

Après une morsure, il est urgent d'entreprendre un bilan paraclinique qui doit comporter :

- une numération formule sanguine (NFS) avec numération plaquettaire
- un bilan d'hémostase : TP, TCAr, fibrinogène
- un ionogramme sanguin
- une urémie et une créatininémie
- un dosage des CPK
- une bandelette urinaire
- éventuellement un ionogramme urinaire, une recherche de myoglobinurie, des prélèvements locaux pour examen bactériologique et un test de grossesse
- si disponible : une détection des antigènes du venin par test ELISA¹⁷

¹⁷ Le test ELISA détecte les antigènes du venin d'une espèce donnée par immuno-enzymologie. Il est la méthode de référence pour identifier le serpent responsable de l'envenimation. À défaut, on pourra toujours se baser sur des photographies ou sur le cadavre que les gens ramènent parfois.

Ce premier bilan permet de confirmer l'envenimation, d'en apprécier la sévérité et d'orienter vers l'espèce ophidienne impliquée. Les six premiers éléments sont à répéter toutes les 6 heures pendant les 24 premières heures.

Les données clinico-biologiques rassemblées permettent ensuite d'évaluer la gravité de l'envenimation selon la classification de Larréché & Mion ci-dessous :

*Tableau 4. Gravité du syndrome vipérin.
(D'après Larréché et al., 2008 (73))*

Grade	Syndrome local	Hémorragies	Signes généraux	Biologie
0	Traces de crochets Douleur modérée	0	0	Normale
1	Douleur marquée Oedème ne dépassant pas le genou ou le coude	0	0	45% < TP < 70% 1 < FI < 2 g/L 80 < plq < 150 G/L
2	Oedème dépassant le genou/coude Nécrose mineure	Saignement modéré : de la morsure, hématurie, gingivorragie...	Tachycardie hypotension	TP < 45% FI < 1 g/L TCAr > 2 plq < 80 G/L Créat. > 120 µmol/L
3	Oedème atteignant la racine du membre Nécrose étendue	Hémorragie grave : Épistaxis, Hémoptysie, Hémorragie digestive...	État de choc	Hb < 9 g/dL

Le grade est à majorer d'1 point en cas de :

- grossesse
- âge inférieur à 11 ans
- âge supérieur à 60 ans
- poids inférieur à 25 kg

- morsure au visage ou au cou
- antécédent d'ulcère digestif, patient coronarien, traitement anticoagulant, hémophilie...

La coagulopathie est synonyme de perturbations biologiques de grade 2 : TP inférieur à 45%, TCA ratio supérieur à 2 fois le témoin, fibrinogénémie inférieure à 1g/L et plaquettes inférieures à 80 000 éléments par mm³. L'intérêt d'une telle échelle est d'en dégager un pronostic et des indications thérapeutiques. Ses auteurs recommandent l'administration d'un sérum antivenimeux à partir du grade 2 (73,74).

Alternativement, les brésiliens et les colombiens utilisent l'échelle de gravité suivante, prenant en compte la circonférence mesurée de l'oedème :

Tableau 5. Gravité des envenimations bothropiques. (D'après Otero-Patiño (62) et Ministério da Saúde, Brasil (75))

Grade	Signes locaux	Signes généraux
Morsure sèche	Douleur légère Oedème et saignement négligeables	0
Bénin	Oedème ne dépassant pas 2 segments de membre, augmentation de circonférence < 4 cm par rapport à l'autre coté Saignement léger de la morsure ou ecchymose	Coagulopathie sans hémorragie manifeste
Modéré	Oedème de 2 ou 3 segments de membre, augmentation de circonférence > 4 cm par rapport au membre indemne Phlyctènes hémorragiques	Coagulopathie avec saignement systémique (gingivorragies, hématurie...)
Sévère	Oedème dépassant la racine du membre Nécrose Syndrome des loges	Coagulopathie avec hémorragies systémiques multiples, saignement intracrânien, choc, insuffisance rénale ou défaillance multiviscérale

4. 3. Traitement recommandé

Traitement symptomatique

Les premiers secours se limitent à l'immobilisation du membre mordu et au transfert rapide du patient vers une structure hospitalière proche. Ni garrot, ni incision, ni succion de la plaie ne doivent être pratiqués.

À l'hôpital, le bilan doit être prélevé immédiatement. Les cas graves seront pris en charge en unité de soins intensifs. Les cas bénins et modérés seront surveillés aux urgences pendant 24h minimum.

Il faut mettre en place une voie veineuse périphérique, surveiller les paramètres vitaux et quantifier la diurèse. Un remplissage est indiqué en cas d'hypovolémie. Le membre mordu est mis au repos à l'horizontale.

La douleur se traite par antalgiques de pallier adapté à son intensité. Otero-Patiño déconseille l'usage de la morphine en raison du risque d'hypotension (62). Notre expérience personnelle suggère néanmoins que cet effet n'est pas fréquent dans les envenimations bothropiques et que l'utilisation de morphine est possible si l'on s'accommode d'une surveillance tensionnelle adéquate. Cet interdit est donc à réserver aux envenimations lachétiques, pour les raisons déjà décrites plus haut. Les AINS sont formellement contre-indiqués en raison de leur effet anti-agrégant plaquettaire.

La coagulopathie n'est pas sensible à l'héparine ni à l'antithrombine. Le traitement des hémorragies se limite aux gestes d'hémostase lorsqu'ils sont possibles. Un choc hémorragique impose la transfusion de concentrés érythrocytaires.

La plaie peut être nettoyée quotidiennement avec du sérum physiologique et un antiseptique non agressif. Le contenu des phlyctènes doit être aspiré car il contient de grandes quantités de venin qui peuvent être soustraites. On peut recouvrir le tout de

compresses humides sans bandage. Lorsqu'un parage ou une amputation sont indiquées, elles doivent se faire à froid, au bloc opératoire et s'accompagner de prélèvements locaux (figure 20).

Le syndrome des loges se traite classiquement par une fasciotomie en urgence. Ce geste chirurgical s'avère très délicat tant que la coagulopathie est présente. L'injection intraveineuse de mannitol hypertonique pourrait constituer une alternative efficace.

La prévention antitétanique s'entreprind après normalisation des paramètres d'hémostase en raison du risque d'hématome lié à l'injection intramusculaire.

La surinfection se traite par antibiothérapie probabiliste à large spectre¹⁸ secondairement ajustée au germe retrouvé.

Lorsqu'une anurie s'installe malgré hyperhydratation parentérale, on peut tenter de la corriger par un bolus de furosémide (1 à 2 mg/kg max. 5 mg/kg/jour) suivi d'une perfusion de dopamine sur 6 heures (2,5 à 5 µg/kg/min). Si l'anurie persiste et que les critères suivants sont présents : acidose métabolique, hyperkaliémie supérieure à 6 mmol/L et élévation de la créatinine supérieure à 5 mg/dL (~ 442 µmol/L) alors la dialyse est indiquée. On estime que 20% des patients avec insuffisance rénale aiguë suite à une morsure de *Bothrops* nécessiteront une dialyse (62).

Traitement étiologique

L'injection d'immunoglobulines antivenimeuses est le seul traitement spécifique des envenimations validé par l'OMS. Le chapitre suivant lui est entièrement dédiée.

¹⁸ Otero-Patiño recommande les associations : clindamycine + ceftriaxone, clindamycine + ciprofloxacine ou sulbactam + ampicilline. Les équipes françaises utilisent plutôt l'Augmentin® (amoxicilline + acide clavulanique) en première ligne.

5. L'IMMUNOTHÉRAPIE ANTIVENIMEUSE

5. 1. Principe

Les anticorps d'un animal immunisé contre le venin sont transférés au patient victime d'envenimation afin de l'en guérir. Ce principe est celui de l'immunité passive.

5. 2. Bref historique de la sérothérapie

Peu après la découverte des toxines diphtérique et tétanique, von Behring et Kitasato découvrent que le sang d'animaux immunisés contre ces toxines protège les animaux naïfs. En 1894, le premier sérum antidiphtérique est administré avec succès par Roux à des enfants souffrant de diphtérie sévère. Le concept d'immunité passive émergeant, Phisalix et Bertrand du MNHN et Calmette de l'Institut Pasteur, se mettent à travailler sur son application aux envenimations, de façon totalement indépendante. Toujours en 1894, les deux équipes présentent simultanément leur découverte des sérums antivenimeux à la Société de Biologie. Phisalix et Bertrand ont obtenu leur sérum anti-vipérin par inoculation à des cobayes de venin atténué par la chaleur. Calmette a élaboré son sérum anti-cobraïque en injectant à des lapins du venin de cobra mélangé à de la soude ou de la chaux. Un an plus tard, ce dernier élabore le premier sérum antivenimeux équin et l'administre avec succès pour le traitement d'une envenimation humaine par cobra indien. Suite à cela, Calmette se fait le promoteur de la sérothérapie antivenimeuse à travers le monde. De nombreux médecins établiront des sérums dans leurs propres pays selon ses protocoles¹⁹. La façon d'obtenir les sérums n'a que peu changé depuis leur découverte et

¹⁹ Mc Farland à Philadelphie en 1899, Brazil à São Paulo en 1901, Fitzsimmons à Johannesburg en 1903, Lamb à Bombay et Semple à Kasauli en 1904, Lister à Londres en 1905, Tidswell à Sydney en 1906 et Ishizaka à Tokyo en 1907 fabriquèrent des sérums en se basant sur les protocoles d'Albert Calmette.

fait toujours appel à l'immunisation d'animaux. Les fabricants ont surtout innové sur les procédés de purification. Les premiers sérums étaient dits « bruts » car non purifiés, ils comprenaient – outre les anticorps – de nombreuses protéines hétérologues dont l'injection causait de graves effets secondaires.

5. 3. Fabrication des sérums actuels

Les immunoglobulines antivenimeuses proviennent d'animaux immunisés contre un ou plusieurs venins. Pour ceci, on injecte à l'animal des doses répétées de venin, on vérifie qu'il produit un titre suffisant d'anticorps et on prélève son sang.

L'animal le plus utilisé pour l'immunisation est le cheval mais d'autres modèles existent (chèvre, mouton, mule...) ou ont été suggérés (chameau, lama, chien, poule...). Les moutons retraités de l'industrie textile peuvent être utilisés. Dans le cas de chevaux, les individus de grande taille, âgés de 3 à 10 ans sont préférés en raison de leur grande masse sanguine. Avant son utilisation, l'animal doit faire l'objet de contrôles vétérinaires et d'une quarantaine de 6 à 12 semaines à cause du risque d'encéphalopathie spongiforme transmissible à l'homme. Plusieurs venins d'espèces différentes de serpents peuvent être injectées ensemble au même animal pour obtenir un sérum polyvalent. Pour éviter que l'animal ne subisse la toxicité du venin, on lui injecte un anavenin, détoxifié par formol, glutaraldéhyde, hypochlorite, ultraviolets, chaleur ou rayons gamma. On administre cet anavenin conjointement à un adjuvant²⁰ afin de potentialiser la réponse immunitaire. Les sites d'injection privilégiés sont ceux à proximité des grands nœuds lymphatiques comme le cou ou l'arrière-train (figure 13). La préparation s'injecte par voie sous-cutanée pour y rencontrer un grand nombre de cellules présentatrices d'antigène. On répète généralement les injections toutes les deux semaines. Le titre d'anticorps anti-venin

²⁰ Adjuvant de Freund, bentonite, hydroxyde d'aluminium ou alginat de sodium sont les plus courants.

produits est vérifié avant chaque injection par méthode immuno-enzymatique (EIA). Lorsqu'un titre suffisant est atteint, le sang de l'animal est collecté par saignée au niveau de la veine jugulaire externe. Le volume sanguin recueilli lors d'une session est de 13 à 15 ml/kg. Le plasma est ensuite séparé des cellules sanguines par centrifugation. Les globules rouges peuvent être réinjectés à l'animal pour lui éviter un choc hémorragique.

L'immunoglobuline G (IgG) est une protéine de 150 kDa composée de deux fragments Fab (*fragment antigen binding*) porteurs de la fonction immunologique et d'un fragment Fc (fragment cristallisable) réagissant avec le complément et permettant la précipitation du complexe antigène-anticorps.

Le plasma subit différentes méthodes de purification selon le produit final souhaité : IgG entières, fragments Fab ou fragments $F(ab')_2$ (figure 13). Pour obtenir les IgG entières, une simple précipitation au sulfate d'ammonium ou à l'acide caprylique suffit. L'inconvénient des IgG entières est de provoquer très fréquemment des réactions allergiques liées aux fragment Fc. Il faut donc préférer les anticorps clivés de ce fragment. Les fragments Fab sont formés de la chaîne légère entière de l'IgG et d'une partie de la chaîne lourde. Ils sont monovalents et s'obtiennent par digestion à la papaïne. Les fragments $F(ab')_2$ sont formés de deux fragments Fab reliés par la région charnière. Ils sont divalents et s'obtiennent par digestion à la pepsine. Les fragments Fc clivés sont ensuite éliminés de la préparation par ultrafiltration sur membrane. Certains fabricants ajoutent une chromatographie à échange d'ions ou une chromatographie d'affinité. Les éventuels microorganismes et pyrogènes résiduels peuvent être éliminés par pasteurisation ou nanofiltration. Des conservateurs (phénols et isomères de crésol) sont parfois ajoutés pour garantir la stérilité du produit final. Les contrôles microbiologiques et physico-chimiques entrepris doivent respecter les normes de qualité internationales. Enfin, le produit sera conditionné soit sous forme liquide, soit sous forme lyophilisée. Dans les

régions tropicales où la chaîne du froid ne peut être garantie, la forme lyophilisée l'emporte (55).

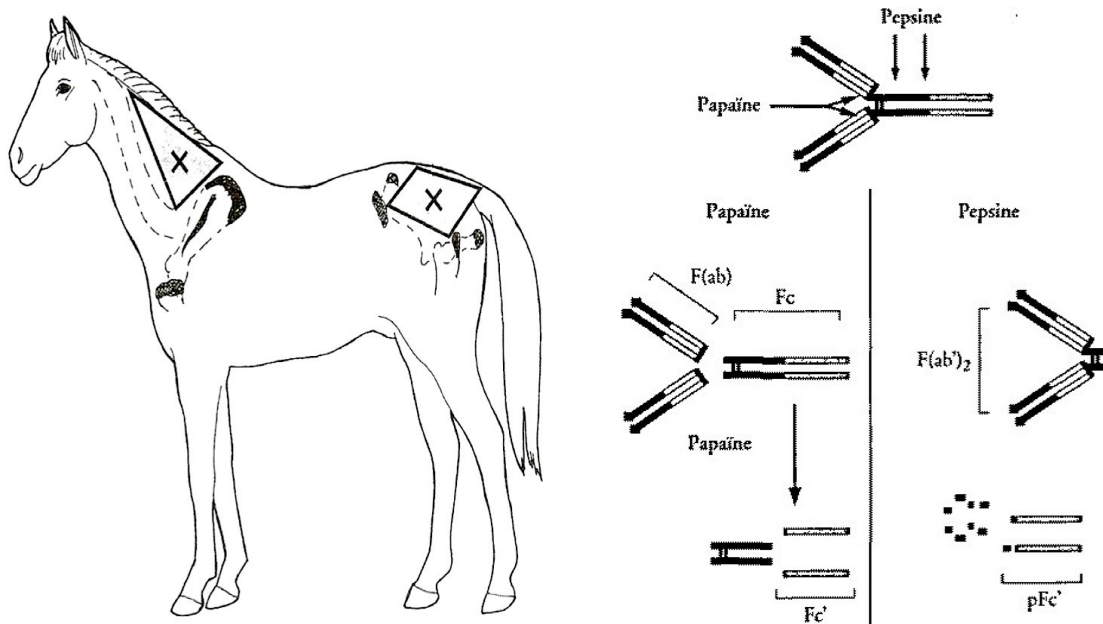


Figure 13. Zones d'immunisation recommandées chez le cheval (à gauche) et fractionnement des immunoglobulines antivenimeuses (à droite). (22,55)

5. 4. Pharmacodynamie

La fixation de l'anticorps à l'antigène dont il est spécifique provoque la neutralisation de cet antigène. Les anticorps doivent être en excès dans le sang pour pouvoir séquestrer les antigènes du venin au sein du compartiment vasculaire. La posologie injectée s'adapte donc idéalement à la quantité de venin présente chez l'hôte, qu'on estime bien corrélée à la sévérité de l'envenimation. Par conséquent, certains auteurs ont établi des protocoles thérapeutiques où la dose d'antivenin est adaptée au grade clinico-biologique. Ces schémas diffèrent pour chaque produit et sont généralement joints dans la notice du fabricant.

Il arrive parfois que l'antivenin soit capable de para-spécificité, c'est à dire de neutraliser le

venin d'une espèce différente de celle qui a servi à son élaboration. Ces réactions s'observent le plus souvent entre espèces proches, appartenant au même genre. Ainsi, le FAV-Afrique® obtenu à partir d'*Echis ocellatus* et *Echis leucogaster* protège efficacement contre le venin d'*Echis pyramidum*. Ces réactions de para-spécificité ne sont pas vraiment prévisibles, ni même réciproques : le sérum obtenu à partir de *Bothrops jararaca* protège contre *Bothrops moojeni* mais l'inverse n'est pas vrai. Elles demandent donc à être vérifiées individuellement (22,55).

5. 5. Pharmacocinétique

Les IgG entières pèsent environ 150 kDa, les fragments $F(ab')_2$ 100 kDa et les Fab 50 kDa. Ces derniers ont donc le meilleur volume de distribution, ce qui leur permet d'atteindre très rapidement le secteur extravasculaire. Hélas, leur élimination rénale est très rapide ce qui se répercute par une demi-vie courte (4 à 24 heures). Les IgG entières et les $F(ab')_2$ en revanche, ne sont pas éliminés par voie rénale et ont donc une demi-vie plus longue (2 à 4 jours). Leur autre avantage est leur divalence qui leur permet d'intercepter plus d'antigènes ou des antigènes plus grands et de former des complexes stables avec eux. Par conséquent, Les antivenins à base d'IgG entières ou de fragments $F(ab')_2$ seront mieux adaptés à la plupart des envenimations, notamment par Vipéridés. Les fragments Fab sont à réserver aux envenimations par Élapidés, causées par des neurotoxines de petite taille à diffusion rapide (55).

5. 6. Évaluation de l'efficacité

Le pouvoir neutralisant de l'antivenin est testé *in vivo* chez l'animal. Pour cela, on mélange

des quantités variables d'antivenin à une dose fixe de venin (3 à 6 DL₅₀ habituellement) qu'on injecte par voie intraveineuse à un groupe de souris. On compte les morts à 24h. La quantité d'antivenin qui évite la mort à 50% des souris envenimées est appelée dose effective médiane (DE₅₀). Elle peut être exprimée de différentes manières : milligrammes de venin neutralisés par millilitre d'antivenin, microlitre d'antivenin requis pour neutraliser 1 milligramme de venin, nombre de DL₅₀ neutralisées par millilitre d'antivenin...

Comme évoqué au chapitre « Toxicité des venins », la mortalité murine semble peu extrapolable à l'homme. Par conséquent, L'OMS a établi des protocoles pour estimer l'efficacité des produits autrement que par leur DE₅₀. Ces nouveaux indicateurs renvoient aux activités hémorragique, nécrosante et myotoxique du venin. La neutralisation de l'activité hémorragique est estimée par la MHD-ED₅₀ qui est la dose d'antivenin réduisant de 50% le diamètre des lésions hémorragiques. De même, la MND-ED₅₀ est la dose d'antivenin réduisant le diamètre des lésions nécrotiques de 50% et la MMD-ED₅₀, celle qui réduit la rhabdomyolyse de 50%. Ces indicateurs s'expriment en microlitres et sont recommandés depuis 2010 pour tous les nouveaux sérums.

Si l'ensemble de ces étapes est concluante chez l'animal, le produit peut être testé chez l'homme au cours d'essais cliniques (55).

5. 7. Effets indésirables

Précoces : fièvre et réactions d'hypersensibilité

Lorsque le produit a été mal purifié, des endotoxines bactériennes résiduelles peuvent occasionner une fièvre isolée.

Les autres effets indésirables précoces peuvent être d'authentiques réactions anaphylactiques médiées par les IgE. Dans ce cas, le patient possède au préalable des

IgE dirigées contre les IgG équine de l'antivenin. Leur liaison à l'allergène conduit à la dégranulation des mastocytes qui libère des médiateurs vaso-actifs tels que l'histamine. Alternativement, la libération d'histamine peut aussi être déclenchée par les fragments C3a et C5a après activation du complément. Ce mécanisme n'implique pas les IgE et on parlera plutôt de réactions anaphylactoïdes. La rencontre préalable avec l'allergène, prérequis nécessaire aux vraies réactions d'hypersensibilité de type 1, fait qu'elles sont moins fréquentes que les deuxièmes.

Cliniquement, l'hypersensibilité peut s'exprimer de façon bénigne (prurit, urticaire...) ou grave (choc). Devant le moindre de ces événements, il convient donc de stopper immédiatement la perfusion d'antivenin. Otero-Patiño recommande en plus l'injection sous-cutanée de 0,3 à 0,5 mg d'adrénaline (0,01 mg/kg chez les enfants) assortie d'une corticothérapie systémique et d'un antihistaminique. On peut reprendre la perfusion d'antivenin après amélioration (62).

Tardif : la maladie sérique

Conséquence d'une immunisation contre le produit injecté, les IgM et IgG développées par le patient apparaissent entre le 5^{ème} et le 24^{ème} jour. Les complexes immuns formés se déposent sur la paroi des capillaires à travers tout l'organisme causant fièvre, arthralgies, prurit, polyadénopathies, protéinurie et parfois glomérulonéphrite et neuropathie périphérique. Inconstante, cette affection doit faire réévaluer tout patient dans les quatre semaines qui suivent le traitement (62).

5. 8. L'Antivipmyn Tri®

L'Antivipmyn Tri® est fabriqué et commercialisé depuis 2008 par le laboratoire mexicain *Bioclon*. C'est un antivenin polyvalent, équin, constitué de fragments $F(ab')_2$ dirigées contre les venins de *Bothrops asper*, *Lachesis muta* et *Crotalus durissus* (10). Pour neutraliser les effets du venin de *Bothrops atrox* – principale espèce d'importance médicale en Guyane – le fabricant avance une para-spécificité qui n'a, à notre connaissance, jamais été vérifiée. Les informations relatives à l'efficacité du produit sont assez évasives. Sorti juste avant que l'OMS n'édite ses recommandations de 2010, les MHD-ED₅₀, MND-ED₅₀ et MMD-ED₅₀ sont inconnues. Seul indice : une DE₅₀ égale à 780 fois la DL₅₀ de *B. asper*, 790 fois celle de *C. durissus* et 200 fois celle de *L. muta* pour chaque ampoule de 30 mL. Ainsi exprimé, le pouvoir neutralisant paraît impressionnant²¹. Le produit se présente sous forme lyophilisée et se conserve à température ambiante pendant 3 ans. Il est à diluer dans un volume de sérum salé isotonique à 0,9% avant injection intraveineuse lente. Le prix d'une ampoule de 30 mL est de 950 € hors taxes.

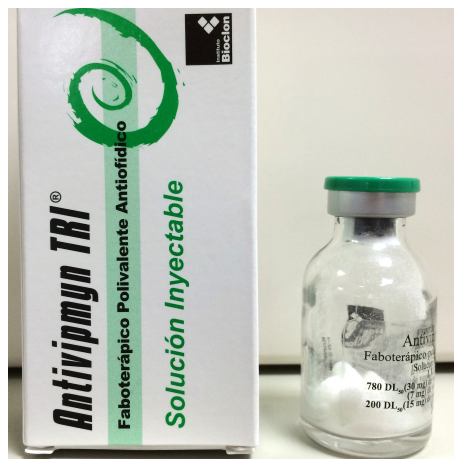


Figure 14. Conditionnement de l'Antivipmyn Tri®.

L'Antivipmyn Tri® a intégré l'arsenal thérapeutique du CHOG en décembre 2014. Avant

²¹ La banque de sérums antivenimeux (BSA) en a d'ailleurs fait son principal argument dans sa plaquette de présentation. Un « haut pouvoir neutralisant » y lit-on (76).

cela, la Banque de Sérums Antivenimeux (BSA), l'aurait utilisé pour traiter des envenimations par serpents exotiques survenues en France métropolitaine, tantôt avec succès, tantôt non. (S. Larréché, comm. pers.). Le protocole d'administration a été fixé en partenariat avec l'équipe du centre antipoison (CAP) d'Angers. Le produit est réservé aux envenimations de grade 2 et 3, délivré par le pharmacien de l'établissement après avis favorable du CAP d'Angers, sur demande d'ATU nominative et après consentement écrit du patient. Son administration doit se faire aussi précocement que possible, idéalement dans les 6 premières heures mais reste possible jusqu'à 36 heures après la morsure. La posologie indiquée est de 3 ampoules diluées dans 125 mL de NaCl à 0,9%, à injecter par voie intraveineuse lente sur 1 heure. En l'absence d'évolution favorable et après accord collégial avec le CAP d'Angers, une nouvelle dose de 3 ampoules peut être réadministrée 4 heures après la première. Par précaution, le patient est mis à jeun pendant 8 heures et reste scopé en continu pendant 24 heures. La surveillance biologique comprend un bilan d'hémostase (TP, TCAr et fibrinogène), une NFS et une créatininémie à répéter toutes les 6 heures pendant les premières 36 heures, puis toutes les 12 heures le jour suivant, puis une fois par jour jusqu'à la sortie. Le protocole du CHOG est fourni en annexe 1.

6. CONTEXTE SCIENTIFIQUE ET JUSTIFICATION DE L'ÉTUDE

Une série d'études plus ou moins pertinentes sont consacrées aux sérums antivenimeux. Les écrits qui paraissent avoir été décisifs pour le CHOG dans l'adoption de l'Antivipmyn Tri® sont les recommandations générales de l'OMS, l'étude pharmacologique d'Estévez et al. de 2008 (56), la plaquette de présentation de la banque de sérums antivenimeux (BSA) (76), ainsi qu'une lettre adressée à un médecin du CHOG par Pierre Quistinic (président

de la BSA) où ce dernier se fait le promoteur du produit²².

Ce qui surprend d'emblée, c'est l'absence d'essai clinique mené chez des envenimés par *B. atrox* avec ce produit²³. Le seul article qui tente d'en légitimer l'utilisation en Guyane est l'étude pharmacologique susmentionnée dont les principaux auteurs sont des membres de *Bioclon* (56). Dans ce travail rédigé en français, ils confrontent quatre antivenins en les soumettant à diverses épreuves (immunodéplétion, expérimentations animales...) et trouvent qu'il n'y a pas de différence significative entre trois d'entre eux dans leur capacité à neutraliser les effets du venin de *B. atrox*. En revanche, le seul qui soit capable de neutraliser le venin de *L. muta* est celui qui présente cette valence dans sa préparation, à savoir l'Antivipmyn Tri®, et doit donc être privilégié selon eux.

Problèmes :

- il existe plusieurs autres sérums polyvalents qui couvrent à la fois les genres *Bothrops* et *Lachesis*. Un sérum colombien couvre même les genre *Bothrops*, *Lachesis* et *Crotalus* (10). Pourquoi les auteurs n'ont-ils pas choisi de les tester ? Pour faire croire que l'Antivipmyn Tri® est l'unique antivenin polyvalent du marché ?
- un des quatre sérums testé est complètement inadapté aux spécimens guyanais et son inefficacité n'a donc rien d'étonnant (10). Les auteurs l'ont-ils choisi pour cette raison ? pour mettre en valeur l'Antivipmyn Tri® ?
- *Lachesis muta* est un serpent de forêt primaire qui ne se rencontre que très rarement. Est-il pertinent de légitimer un produit sur cette éventualité rare ?
- lors de l'immunisation des chevaux, les antigènes lachétiques sont susceptibles d'induire une baisse d'efficacité des anticorps anti-bothropiques produits (78,79). Étonnant que ceci n'ait pas été observé dans l'étude. Et là encore, est-il pertinent

22 « [...] L'un d'entre eux est actif sur les *Bothrops*, *Lachesis*, *Crotalus* et *micrurus* (*sic*). Il s'agit de **l'Antivipmyn tri**© du laboratoire **BIACLON** au **Mexique**. [...] C'est incroyable que les médecins en Guyane ne connaissent pas **l'Antivipmyn tri**© de chez **BIACLON** au **Mexique**. » y lit-on.

23 Otero-Patiño a mené un essai en Colombie chez des envenimés par *B. asper* (77).

de légitimer l'Antivipmyn Tri® connaissant ce risque ?

- les indicateurs de toxicité mesurés pour le venin de *B. atrox* sont sensiblement différents de ceux observées par d'autres auteurs (57,59). Un problème de représentativité des spécimens est donc à évoquer.

En définitive, ce papier semble bien plus une publicité calibrée pour la Guyane française qu'une étude sérieuse. La supériorité de l'Antivipmyn Tri® y a été construite de toutes pièces : en choisissant de lui confronter un produit inadapté et deux sérums moins polyvalents, puis en le légitimant sur ce seul argument de polyvalence.

À défaut d'avoir pu lire un article de qualité sur l'Antivipmyn Tri®, on se rabattra sur les essais cliniques entrepris avec d'autres sérums dans le cadre des morsures par *B. atrox*. Les études à ce sujet ne sont pas très nombreuses et n'ont pas manqué d'attirer nos soupçons. Elles sont généralement pilotées par les laboratoires qui les commercialisent et invariablement au fil des décennies, n'ont jamais montré de grande différence entre les groupes traités ni intégré aucun groupe placebo (11,80,81). L'obstination de leurs auteurs à conserver l'archaïque test de coagulation sur tube sec comme principal critère de comparaison est tout aussi suspect et détonne avec les couteux autres moyens dont ils font l'étalage (diagnostic d'espèce par EIA par exemple).

C'est donc dans un contexte de connaissances scientifiques pauvres et de conflits d'intérêts majeurs que nous proposons une étude objective sur le produit, indépendante du laboratoire qui le commercialise et réalisée par les seuls médecins qui en ont l'usage.

De plus, notre étude a l'avantage de comporter un bras non traité qui permettra de suivre l'évolution spontanée de la coagulopathie. Sa cinétique est complètement inconnue à l'heure actuelle et fait l'objet de spéculations basées sur quelques cas sévères qui servent l'intérêt des fabricants de sérums.

MATÉRIEL & MÉTHODES

1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude comparative, rétrospective, non interventionnelle où un groupe traité par immunothérapie est confronté à un groupe témoin.

2. Recueil des données

Nous avons recueilli de façon rétrospective tous les cas de morsure de serpent hospitalisés au CHOG entre janvier 2013 et juin 2016. Ces patients ont été identifiés avec l'aide du DIM (département d'information médicale) qui nous a fourni une liste de séjours cotés « Effet toxique du venin de serpent » ou « Morsure ou écrasement par d'autres reptiles »²⁴ soit les codes T63.0 et W59.8 de la classification CIM-10. Les patients traités par Antivipmyn Tri® ont été identifiés grâce au registre des ATU disponible à la pharmacie de l'établissement. Les données relatives à l'anamnèse et à l'état clinique des patients ont été trouvées dans leurs dossiers d'hospitalisation, consultés aux archives. Les résultats biologiques ont été recueillis en accédant le serveur informatique du laboratoire. L'ensemble des données a été colligé au moyen d'une fiche de recueil individuelle, disponible en annexe 2.

24 Erreur de codage.

3. Patients

Critères d'inclusion

Les patients inclus dans le groupe antivenin étaient ceux qui avaient été traités par l'Antivipmyn Tri®. Ceux inclus dans le groupe témoin étaient des envenimés non traités par sérum, de gravité similaire, hospitalisés à une période où le produit n'était pas disponible. Afin que les deux groupes ne diffèrent que du paramètre étudié, nous n'avons retenu comme témoins valables que ceux ayant un score de gravité supérieur ou égal à 2 de la classification de Larréché & Mion (tableau 4). Ce seuil est en effet celui qui indiquait l'immunothérapie dans le groupe traité. Les critères d'inclusion étaient donc les suivants :
Patient hospitalisé pour envenimation ophidienne et ayant présenté l'un des éléments suivants :

- un oedème dépassant le coude ou le genou
- une nécrose de la zone mordue
- une manifestation hémorragique
- un état de choc
- un TP inférieur à 45%
- un TCAr supérieur à 2
- un fibrinogène inférieur à 1 g/L
- un taux de plaquettes inférieur à 80 G/L

Critères d'exclusion

Les patients exclus étaient les envenimés de grade 0 et 1, ceux mordus par un serpent autre que Crotaliné et ceux qui souffraient d'un trouble de l'hémostase inné ou acquis

préexistant à l'envenimation (hémophilie, prise d'anticoagulants...). Les patients pour lesquels l'heure de l'envenimation n'a pu être déterminée ont été exclus de l'analyse statistique.

4. Critères de jugement

Nous avons choisi de comparer la vitesse de correction des troubles de l'hémostase entre les deux groupes. Ce choix s'est imposé pour les raisons suivantes :

- il est le critère le plus utilisé dans la littérature
- la coagulopathie était constamment présente chez les sujets de grade supérieur ou égal à 2
- elle peut mettre en jeu le pronostic vital
- elle est objective, quantifiable et ne nécessite qu'un simple prélèvement sanguin
- les techniques de mesure des paramètres d'hémostase sont automatisées et donc reproductibles.

Les paramètres dont nous avons étudié la cinétique sont le taux de prothrombine (TP), le ratio du temps de céphaline activé (TCAR) et la concentration plasmatique en fibrinogène (FI). Des seuils d'amélioration ont été définis pour chacun d'eux : 50% pour le TP, 1,5 pour le TCAR et 1 g/L pour le FI. Nous avons déterminé pour chaque patient, les délais nécessaire pour atteindre ces seuils.

Alternativement, d'autres critères de comparaison ont été proposés, comme le nombre d'interventions chirurgicales ou de dialyses et la durée d'hospitalisation globale. Hélas, les recours à la chirurgie et à la dialyse sont trop inconstants et la durée d'hospitalisation est susceptible d'être influencée par de multiples facteurs : comorbidités, situation sociale, pressions de l'entourage, appréciation du médecin décidant la sortie, fugue... De ces trois

paramètres nous avons donc fait des critères de jugement secondaires.

Note sur la précision de l'automate

L'automate de notre service de biologie médicale n'était capable de rendre un résultat précis que lorsque le TP était supérieur à 10%, le fibrinogène supérieur à 0,6 g/L et le TCA inférieur à 5,6 fois la valeur du témoin. Pour des états plus perturbés, la fiabilité des analyses était plus aléatoire d'où les verdicts parfois imprécis rencontrés sur la page du serveur : « TP inférieur à 10% », « fibrinogène inférieur à 0,6 g/L », « TCAr supérieur à 5,6 » ou « INCOAG ». Pour réussir à exploiter mathématiquement de tels résultats, ils ont été arbitrairement assimilés à « 0% » pour le TP, « 0 g/L » pour le fibrinogène et « 6 » pour le TCAr, respectivement.

5. Représentations graphiques et méthodes statistiques

La comparabilité des deux groupes a été vérifiée grâce au test statistique de Wilcoxon-Mann-Whitney (pour la moyenne d'âge) et au test exact de Fischer (pour les autres paramètres).

Pour chaque patient, les valeurs itératives du TP, du TCAr et du fibrinogène ont été reportées sur un graphique en fonction du temps. L'heure de la morsure a été prise comme instant zéro. Les délais d'amélioration des paramètres d'hémostase ont ensuite été déterminés par méthode graphique, par une régression linéaire simple entre les deux points encadrant le seuil correspondant au délai recherché. $t_{(TP=50)}$ était le temps au bout duquel le TP atteignait le seuil de 50%, $t_{(TCAr=1,5)}$ le délai pour que le TCAr revienne à 1,5 et $t_{(FI=1)}$ le délai pour obtenir un fibrinogène égal à 1 g/L. Pour déterminer ces trois délais, il fallait considérer deux valeurs : la valeur du paramètre juste avant le

franchissement du seuil et la valeur du paramètre juste après le franchissement de ce seuil.

Le segment de courbe qui liait ces deux valeurs était assimilé à une fonction affine d'équation $y = ax + b$.

En isolant x on obtenait $x = \frac{y-b}{a}$.

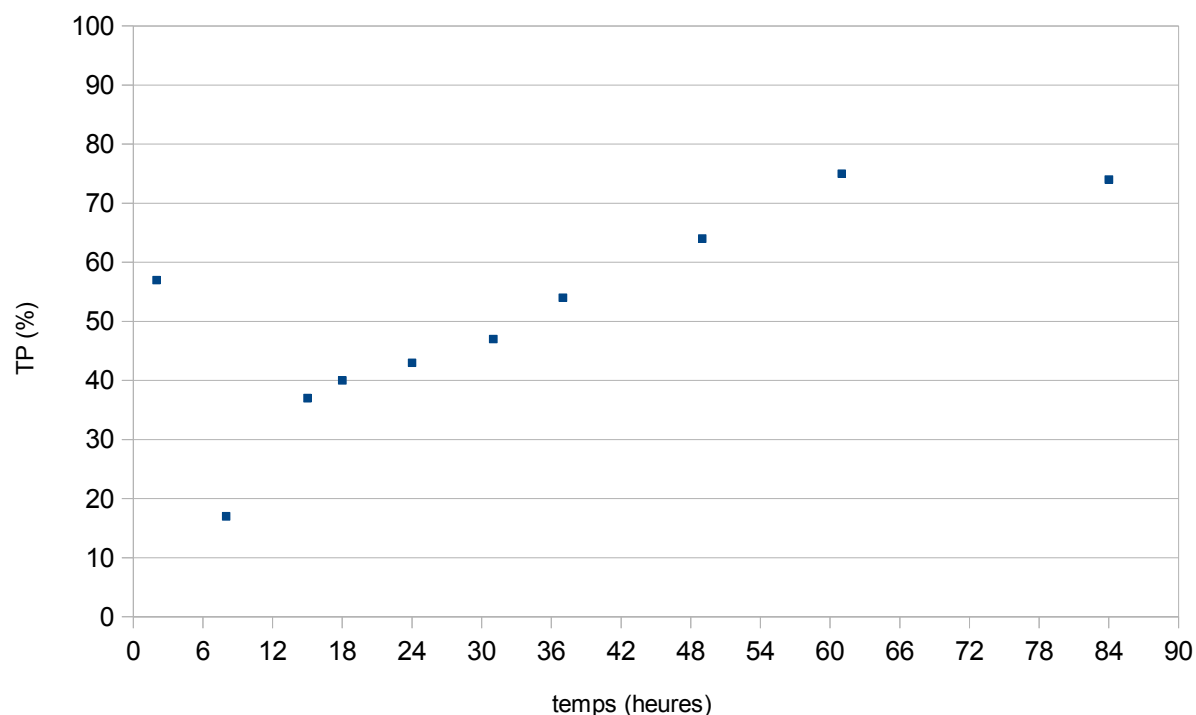
Soit $t_{(TP=50)} = \frac{50-b}{a}$ pour le TP, $t_{(TCAr=1,5)} = \frac{1,5-b}{a}$ pour le TCAR et $t_{(FI=1)} = \frac{1-b}{a}$ pour le fibrinogène.

En connaissant deux valeurs de x et de y on pouvait trouver a et b par un système d'équation à deux inconnues.

Exemple : Pour le patient n°5, les différentes valeurs du TP en fonction du temps étaient les suivantes :

t (h)	TP (%)
2	57
8	17
15	37
18	40
24	43
31	47
37	54
49	64
61	75
84	74

Ce qui donnait la représentation graphique ci-après :



Remarquez que le TP était à 47% à la 31ème heure et à 54% à la 37ème heure. Ce sont ces valeurs qui nous intéressaient car elles encadraient le seuil de 50%. On faisait l'hypothèse que le segment de courbe qui liait les deux points de coordonnées (31 ; 47) et (37 ; 54) était une fonction affine d'équation $y = ax + b$.

Pour déterminer l'heure précise où cette droite croisait la barre des 50%, il fallait d'abord trouver a et b en renseignant les deux valeurs connues de x et y dans deux systèmes d'équation à deux inconnues :

$$\begin{array}{ll}
 a = \frac{y-b}{x} & \\
 b = y - ax & \frac{47-b}{31} = \frac{54-b}{37} \\
 47 - 31a = 54 - 37a & (47-b) \times 37 = 31 \times (54-b) \\
 37a - 31a = 54 - 47 & \text{et} \quad 1739 - 37b = 1674 - 31b \\
 6a = 7 & 37b - 31b = 1739 - 1674 \\
 a = \frac{7}{6} & 6b = 65 \\
 & b = \frac{65}{6}
 \end{array}$$

L'équation de la droite liant les valeurs 47% et 54% du TP était donc $y = \frac{7}{6}x + \frac{65}{6}$ et la valeur de x pour laquelle y était égal à 50 :

$$\begin{aligned}
 x_{50} &= \frac{50-b}{a} \\
 x_{50} &= \left(50 - \frac{65}{6}\right) \times \frac{6}{7} \\
 x_{50} &= \frac{235}{7} \\
 x_{50} &= 33,5714 \dots
 \end{aligned}$$

Le TP de ce patient atteignait donc le seuil de 50% en un peu plus de 33 heures et 34 minutes.

Nous avons fait les mêmes calculs pour l'ensemble des paramètres de tous les patients et établi des moyennes pour chaque groupe. Les moyennes ont été comparées grâce au test de Wilcoxon-Mann-Whitney.

RÉSULTATS

Au total sur les 119 dossiers investigués, 63 patients ont été retenus ; 28 ont été inclus dans le groupe antivenin et 35 dans le groupe témoin.

L'heure de la morsure n'a pu être déterminée pour quatre patients du groupe témoin qui ont donc été exclus de l'analyse statistique.

Aucun des patients ne souffrait d'un trouble de l'hémostase préexistant à l'envenimation ni ne prenait de traitement susceptible de perturber l'hémostase.

1. Comparabilité des deux groupes

		Témoin	Antivenin	p
Effectif		35	28	
Âge moyen		31,3	30,75	0,8033
Enfants < 15 ans		10 (29%)	8 (29%)	1
Sex ratio (M/F)		26/9	24/4	0,3534485
Nationalité				
	FR	17 (48,5%)	13 (46%)	≈1
	SU	8 (23%)	5 (18%)	0,7579967
	BR	10 (28,5%)	10 (36%)	0,5940782
Profession				
	orpailleurs	2?	5?	
Zone mordue				0,622422
	Membre inf.	32 (91%)	27 (96%)	
	Membre sup.	3 (9%)	1 (4%)	
Gravité				0,2922589
	Grade 2	25 (71,4%)	16 (57,1%)	
	Grade 3	10 (28,6%)	12 (42,9%)	

Tableau 6. Comparabilité des deux groupes de l'étude.

Les deux groupes ne différaient pas en terme d'âge ($p=0,8033$), de sexe ($p=0,3534485$) et de gravité ($p=0,2922589$) (tableau 6).

Espèces impliquées

L'espèce impliquée n'a pu être déterminée avec certitude que pour quelques cas très restreints. Seuls cinq patients auraient amené le cadavre d'un serpent au personnel médical qui aurait reconnu *B. atrox* à chaque fois. Un seul patient a eu la bonne idée de prendre en photo son agresseur, permettant de confirmer l'identité d'un *B. atrox* également. Confirmation visuelle ou non, les dossiers des urgences mentionnaient généralement « grage », « comboia » ou « de type grage » dans la plupart des cas (35 sur 63), ce qui renvoie aux espèces du genre *Bothrops*. Un seul dossier a désigné un « grage grands carreaux » sans qu'on ne sache quels arguments ont motivé cette identification (cf. infra). Aucun patient n'a manifesté de signes neurologiques, excluant à priori la responsabilité du crotale (*Crotalus durissus*).

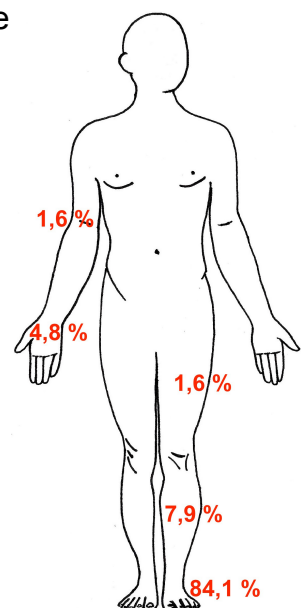
Zones mordues (figure 15 ci-contre.)

Dans plus de 90% des cas, les patients ont été mordus au membre inférieur :

- 84,1% de morsures au pied (talon et cheville surtout)
- 7,9% à la jambe
- 1,6% à la cuisse

Les morsures au membre supérieur ne représentaient que 6,4% :

- main 4,8%
- coude 1,6%



Âge et sexe des victimes

Dans les deux groupes, la moyenne d'âge était d'environ 31 ans et la proportion d'enfants de moins de 15 ans était de 29%. Le sex ratio était de 26 hommes pour 9 femmes chez les témoins et 24 hommes pour 4 femmes dans le groupe antivenin. La classe d'âge la plus touchée était celle des 31-45 ans (30% de l'effectif) ce qui confirme les données de la littérature. Venaient ensuite les hommes un peu plus âgés (46-60 ans : 23,8%) et les enfants d'âge scolaire (6-15 ans : 22%) (figure 16).

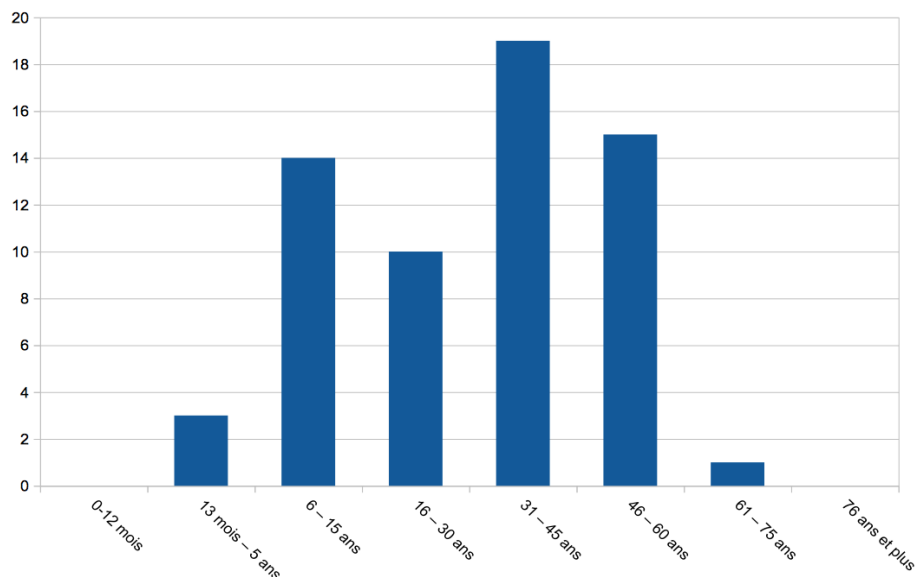


Figure 16. Répartition des patients par tranches d'âge.

Catégories professionnelles

Les dossiers mentionnaient rarement la profession des victimes. Seuls sept patients ont été officiellement qualifiés d'orpailleurs ce qui nous paraissait largement sous-estimé. Il nous a donc paru judicieux de nous reporter sur la nationalité des victimes, qui indiquait dix brésiliens dans chaque groupe, soit 28,5% dans le groupe témoin et 36% dans le groupe antivenin. Nous avons là un reflet fidèle de l'importance de cette catégorie socio-professionnelle. Les autres professions – lorsqu'elles étaient renseignées – étaient très disparates : agriculteur, sans profession, enseignant, infirmier... et aucune n'était aussi

bien représentée que les orpailleurs brésiliens.

Nationalités

Dans les deux groupes, la plupart des patients étaient de nationalité française. Mais les français étaient moins nombreux que l'ensemble des étrangers. Ces derniers étaient soit des brésiliens soit des surinamais (tableau 6).

Comme évoqué plus haut, la proportion d'étrangers parmi la patientèle du CHOG est considérable, il est donc logique que ce phénomène se retrouve dans la provenance des envenimés. Lorsqu'on compare les proportions de patients brésiliens dans chaque groupe, on peut même constater un accroissement de 7,5% de l'un à l'autre. Sachant que les données du groupe témoin sont principalement issues de la période avant sérum, on peut supposer que le produit a suscité un attrait supplémentaire sur la population d'envenimés brésiliens. Certains patients nous ont effectivement confié être venus pour l'antivenin (cf. infra) dont la nouvelle s'était répandue jusqu'aux camps d'orpaillage du Suriname.

Circonstances de la morsure

Les circonstances de l'envenimation étaient peu et mal renseignées dans les dossiers (22 sur 63). La plupart des patients mordus l'ont été au cours d'activités agricoles ou d'exploitation forestière/minière (11 sur 22), ce qui concorde avec la littérature. Peu de gens ont été mordus au cours d'activités de loisirs : un patient lors d'une balade en forêt et deux autres lors de baignades en crique. Un nombre considérable a été mordu lors d'un banal déplacement à pied en environnement péri-urbain pendant la saison des pluies (8 sur 22).

Selon les dires de nos patients, aucun des cas n'était le résultat d'une morsure induite, c'est-à-dire provoquée par la manipulation et/ou le dérangement volontaires d'un serpent.

Toutes les morsures étaient donc à priori accidentelles, en témoigne le faible nombre de morsures à la main.

Horaire de la morsure (figure 17)

L'horaire exact de la morsure a été précisé dans 56 des 63 dossiers. La grande majorité des patients (21/56) a été mordue entre 18 et 20 heures, qui correspond au pic d'activité des Crotalinés nocturnes. Un deuxième pic, de bien moindre importance, a été observé pour la tranche horaire 8-10 heures qui correspond au maximum de l'activité humaine. L'intervalle midi-seize heures est celui où hommes et Crotalinés se reposent, peu de patients y ont été mordus.

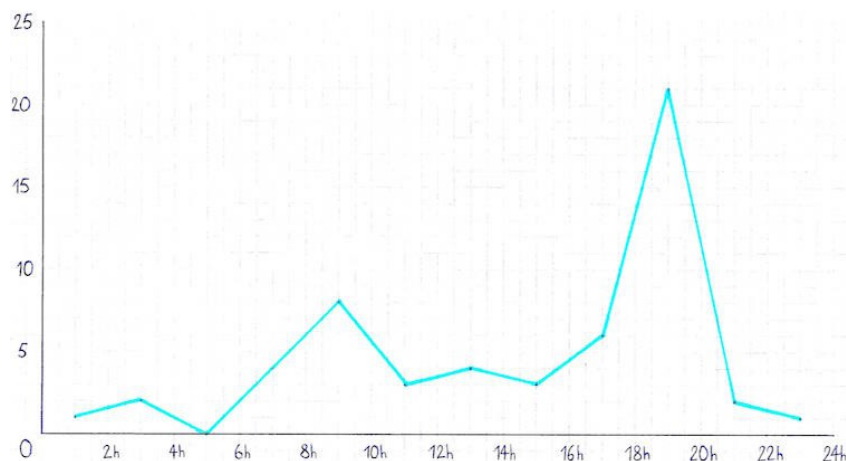


Figure 17. Répartition des patients selon l'heure de la morsure.

Lieu de l'envenimation

Le lieu géographique de l'incident n'était que peu mentionné dans les dossiers (28 sur 63). Les orpailleurs clandestins donnaient volontairement des localisations vagues ou erronées pour ne pas trahir l'emplacement de leur campement. La plupart des victimes ont été mordues en forêt secondaire ou à la lisière d'une forêt, dans les environs proches de leur lieu de vie (20 sur 28). Huit dossiers mentionnaient un site d'orpaillage, cinq un abattis ou

une zone cultivée, quatre le domicile et trois le quartier résidentiel de la victime à l'extérieur du domicile. Au moins deux patients relevant du CHAR, l'un à Grand-Santi et l'autre à Papaïchton, sont venus au CHOG pour des raisons non élucidées. Il s'agissait de deux brésiliens (une femme et un homme) qui ont bénéficié de l'antivenin. Cinq patients ont été mordus au Suriname dont un à Moengo, un à Herminadorp et deux autres près du barrage d'Afobaka (cf. infra).

Influence des saisons

Les cas étaient répartis de façon relativement homogène sur l'année. Les mois de saison des pluies comptabilisaient à peine plus de patients que ceux de saison sèche. Rappelons que notre étude ne concernait que les envenimations de grade 2 et 3. Les études épidémiologiques considérant l'ensemble des envenimés trouvent généralement un lien significatif entre pluviométrie et nombre de morsures (82).

Après cet aparté épidémiologique, passons aux critères de jugement de notre étude.

2. Cinétique du TP

Le délai nécessaire à l'obtention d'un TP supérieur à 50% était de 37,6 heures dans le groupe témoin contre 34,18 heures dans le groupe antivenin ($p = 0,3958$).

3. Cinétique du TCA ratio

Le TCAR est resté supérieur à 1,5 fois la normale pendant 24 heures dans le groupe témoin contre 21,5 heures dans le groupe antivenin ($p = 0,5448$).

4. Cinétique du fibrinogène

Le délai pour obtenir un fibrinogène supérieur à 1 g/L était de 40,49 heures dans le groupe témoin contre 23,22 heures dans le groupe antivenin ($p = 0,1171$). Précisons que ce dernier paramètre était le moins fréquemment dosé dans le groupe témoin, car probablement méconnu des praticiens avant l'instauration de son dosage systématique par le protocole. L'étude des dossiers montrait qu'il était réservé plutôt aux cas graves ayant une coagulopathie prolongée. Ce biais sélectif était donc susceptible d'induire une différence avec le groupe antivenin qui n'avait pas lieu d'être. Malgré cela, l'écart observé n'est pas significatif.

5. Critères de jugement secondaires

	Témoin	Antivenin	p
Indications chirurgicales	3 (9%)	5 (18%)	0,4485868
Recours à la dialyse	1	1	1
Décès	0	0	1
Durée d'hospitalisation moyenne	6 jours	7,5 jours	
Durée d'hospitalisation médiane	4 jours	3,5 jours	0,2178

Tableau 7. Résultats relatifs aux critères de jugement secondaires.

L'immunothérapie ne permettait pas de réduire les recours à la chirurgie. Pire, il y a même deux fois plus d'indications chirurgicales dans le groupe antivenin que dans le groupe témoin (tableau 7). Notre étude n'a cependant pas été construite autour de ce critère de jugement. Pour prouver une différence statistiquement significative dans la survenue d'un événement aussi inconstant (8 à 15%), il faudrait entamer une nouvelle étude avec plus

de 500 patients dans chaque bras.

Les cas de dialyses ne permettaient pas de départager les deux groupes. Deux patients ont été dialysés, un dans chaque groupe.

Nous n'avons déploré aucun décès parmi les patients.

La durée d'hospitalisation moyenne était plus longue dans le groupe antivenin mais la médiane était légèrement plus courte : 3,5 jours contre 4 dans le groupe témoin, sans que cela ne soit significatif ($p=0,2178$).

6. Délai d'administration de l'antivenin

Le délai moyen d'administration de l'antivenin était de 15 heures et 5 minutes.

7. Effets indésirables liés à l'immunothérapie

Sept patients (25%) du groupe antivenin ont manifesté une hypersensibilité. Ces réactions survenaient précocement après l'injection, il s'agissait soit d'un d'urticaire (4 patients) soit d'un prurit diffus (3 patients). Aucune réaction anaphylactoïde grave n'a été enregistrée. La maladie sérique n'a été recherchée chez personne.

8. Situations cliniques remarquables

Le **patient 7** était un jeune homme surinamais de 17 ans mordu à la jambe (figure 18) peu avant midi alors qu'il travaillait à l'abattis familial situé à Moengo au Suriname. Son père l'a amené aussi vite que possible en voiture puis pirogue aux urgences du CHOG.

L'administration d'antivenin a donc pu se faire précocement, soit deux heures après la morsure. Sa coagulopathie a malheureusement mis beaucoup de temps à se normaliser puisqu'il a fallu plus de 8 jours pour retrouver un TP à 50%. Le traitement n'a pas non plus empêché l'apparition d'un abcès au point de morsure puis une nécrose de toute la loge antéro-externe de la jambe. Il est resté hospitalisé 29 jours au total. Sa coagulopathie prolongée, très discordante avec l'ensemble des autres patients, nous a finalement amenés à l'exclure de l'analyse statistique.



Figure 18. Patient 7. Saignement intarissable au point de morsure. (Collection X. Heckmann)

Les **patients 10 et 11** étaient deux orpailleurs brésiliens de 44 et 53 ans. Selon eux, ils auraient été mordus par le même *comboia* sur une exploitation minière près du barrage d'Afobaka au Suriname. Ils avaient connaissance de l'immunothérapie au CHOG et ont admis être venus pour cette raison. Le tableau comportait pour chacun un oedème remontant jusqu'à la racine du membre inférieur avec des gingivorragies abondantes. L'administration d'antivenin a donc été immédiate dès leur arrivée. Les signes se sont progressivement amendés et ils sont sortis au bout de 6 et 4 jours respectivement.

Le **patient 12** était un surinamais de 47 ans mordu au pied droit à son domicile vers 23h.

Habitant un quartier communautaire amérindien de Saint-Laurent, il a mis quelques minutes à peine pour rejoindre les urgences. Son bilan initial était très perturbé (TP < 10%, TCAr > 5,6 et fibrinogène à 0,7 g/L), ce qui a motivé l'injection d'antivenin deux heures après la morsure. Les paramètres d'hémostase ont mis 14 heures à peine pour atteindre les seuils définis dans notre étude, ce qui était très favorable. En revanche, une IRA est apparue peu après. L'élévation de la créatininémie était visible dès la 5^{ème} heure, elle est passée de normale initialement à 452 µmol/L en à peine 24 heures. Les réticences à accepter l'évacuation sanitaire de ce patient étranger ont permis une augmentation de la créatinine jusqu'à 1036 µmol/L à la 80^{ème} heure. Il a finalement bien été dialysé à Cayenne et a récupéré une bonne fonction rénale.

Le **patient 3** était un jeune garçon de 8 ans mordu au pied droit vers 17 heures dans un quartier populaire péri-urbain au cours de la saison des pluies. Ses parents ne l'ont emmené aux urgences que vers 21 heures. L'injection d'antivenin n'a pu se faire que 6 heures ½ après la morsure, motivée par un premier bilan franchement perturbé. Une fièvre est apparue le lendemain, ce qui a entraîné l'administration d'une deuxième dose d'antivenin et l'instauration d'une antibiothérapie probabiliste par Augmentin®. La persistance de la fièvre a conduit les pédiatres à rajouter de la vancomycine. Les hémocultures n'ont retrouvé aucun germe. Aucun prélèvement local n'a été réalisé alors que la lésion comportait au moins trois phlyctènes d'allure séreuse. Une nécrose est apparue secondairement, indiquant une exérèse chirurgicale que les parents ont refusée. Ils ont soustrait leur fils de l'hôpital le 6^{ème} jour, préférant s'en remettre à des remèdes traditionnels. La fièvre chez ce patient était sûrement le résultat d'une surinfection à partir d'un germe inoculé lors de la morsure ou par un cataplasme septique.

Le **patient 28** était un brésilien de 32 ans mordu au pied gauche en fin d'après-midi sur un site d'orpaillage clandestin en Guyane. Il est le premier à avoir bénéficié de l'immunothérapie, l'injection s'est faite 22 heures après la morsure. L'évolution a été marquée par une nécrose qui s'est progressivement étendue à toute l'extrémité mordue. Un débridement chirurgical a été effectué à deux reprises, au 11^{ème} et au 17^{ème} jours, suivi d'une greffe de peau le 54^{ème} jour. À l'époque, l'échec de l'immunothérapie chez ce patient avait été interprétée comme le résultat d'une administration tardive.

Le **patient 29** était un noir marron surinamais de 34 ans, mordu dans les environs de *baka lycée* lors d'un banal déplacement à l'aube. Il a été pris en charge à une période où l'établissement connaissait une pénurie d'antivenin. Son arrivée immédiate a permis de dresser une cinétique précoce et précise de son hémostasie perturbée (figure 19).

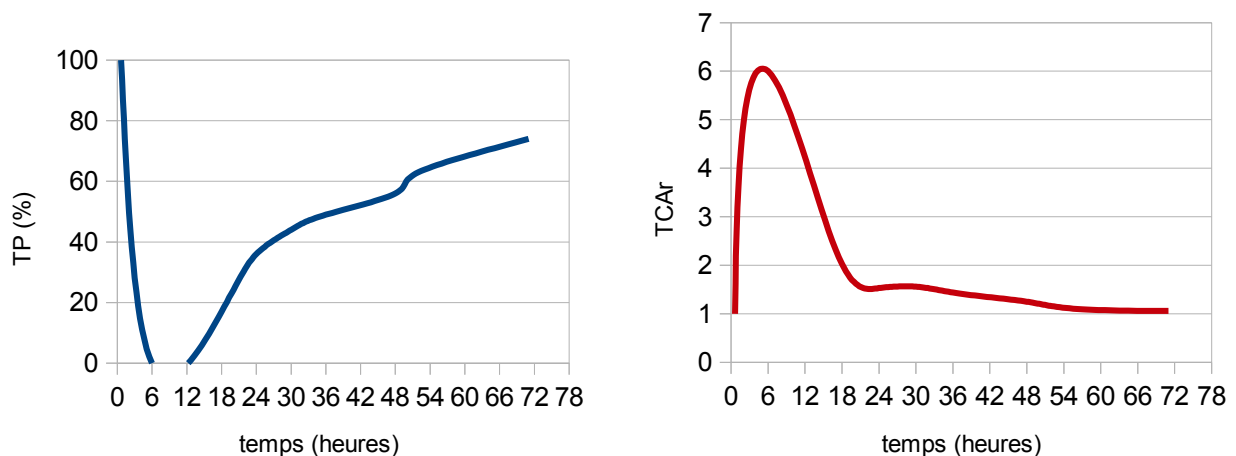


Figure 19. Patient 29. Évolution du TP et du TCAr.

La **patiente 33** était une jeune fille de 13 ans souffrant d'un retard mental secondaire à une grande prématurité. Elle aurait été mordue par un « grage grands carreaux » mais sa famille ne l'a amenée à l'hôpital que 3 jours après, ce qui fait douter qu'ils aient été

témoins de l'incident. Elle a été opérée en urgence d'un hémopéritoine de 2 litres, vraisemblablement consécutif à la rupture d'un kyste ovarien hémorragique. Elle a été transfusée et a développé une détresse respiratoire aiguë dans les suites opératoires immédiates. Évacuée en réanimation à Cayenne, un TRALI a été évoqué et elle a donc été intubée pendant 9 jours. Après amélioration respiratoire, elle a présenté une IRA anurique pour laquelle elle a été dialysée en continu. De retour au CHOG, elle a présenté une nécrose cutanée du pied qui a été excisée au bloc. Ce tableau d'envenimation extrêmement sévère était le seul de notre cohorte à combiner complications hémorragiques, NTA et nécrose cutanée. Dommage qu'aucune preuve fiable de l'implication d'un *L. muta* n'ait été versée au dossier.

Le **patient 44** était un orpailleur brésilien de 41 ans qui n'a pu rejoindre l'hôpital que 2 jours après sa morsure. Ses premiers bilans faisaient état d'une coagulopathie lente à se corriger, le TP a ainsi mis plus de 4 jours à franchir les 50%. Hélas, il a également souffert d'une nécrose importante du pied mordu pour laquelle quatre débridements, une amputation et une greffe de peau ont été nécessaires (figure 20). Il est resté hospitalisé 67 jours. Sa situation avait motivé l'équipe médical à se doter de l'immunothérapie.



Figure 20. Patient 44. Bourgeonnement cutané après excision de la nécrose au pied droit, prêt pour la greffe de peau. (Collection E. Butin)

Les **patients 8 et 37** – un enfant de 4 ans et un vacancier de 50 ans – ont été mordus à l'occasion d'une baignade en crique en pleine journée, aux mois de janvier et juin. Les **patients 56 et 63** étaient deux maraîchers hmong apparentés de 46 et 56 ans. Ils ont été mordus par un grage en pleine journée aux mois de juin et janvier, lors de travaux agricoles dans leur commune de Javouhey. Ces observations confirment que les grages sont d'excellents nageurs et qu'on les retrouve parfois en dehors de leur période d'activité habituelle, surtout en saison des pluies.

9. Modèle d'évolution spontanée des paramètres d'hémostase

À côté de notre étude sur l'efficacité du produit, nous avons pu dresser un modèle d'évolution stéréotypée des paramètres d'hémostase au cours d'une envenimation de grade 2 et plus. Ces résultats ont été obtenus à partir des médianes de 31 patients du groupe témoin.

Concernant le TP, il chute très vite après la morsure et atteint son taux le plus bas en 2 à 6 heures. Il reste à ce minimum pendant 2 à 6 heures supplémentaires puis connaît une première rehausse rapide. C'est généralement au cours de celle-ci qu'il franchit le seuil critique de 50%, vers la 37^{ème} heure. Ensuite, il atteint la valeur basse de la fourchette de normalité (70%) vers la 80^{ème} heure et pour finir, se stabilise lentement autour de sa valeur normale (figure 21).

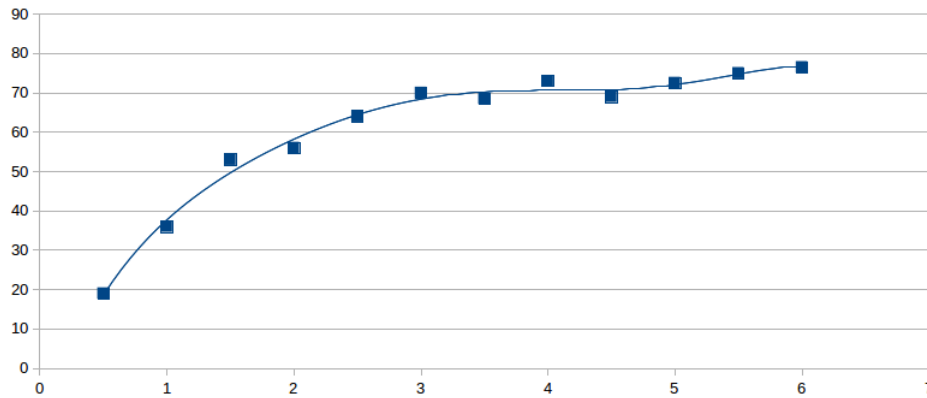


Figure 21. Cinétique spontanée du TP après une envenimation par Crotaliné de grade 2 et supérieur. Axe des abscisses gradué en jours depuis l'instant de la morsure.

La cinétique du TCAr est évidemment à l'inverse de celle du TP : il monte en flèche peu après la morsure et reste très perturbé pendant les premières heures. Il se corrige un peu plus vite que le TP puisqu'il atteint le seuil de 1,5 en 24 heures (figure 22).

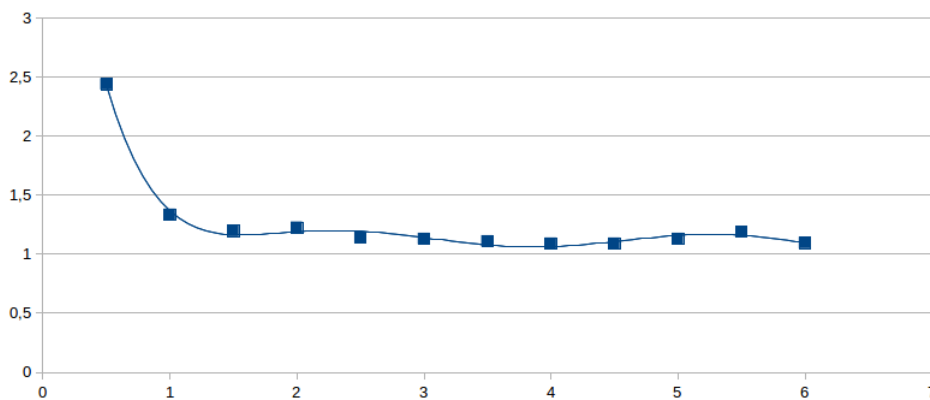


Figure 22. Cinétique spontanée du TCA ratio après une envenimation par Crotaliné de grade 2 et plus. Axe des abscisses gradué en jours depuis l'instant de la morsure.

Ces résultats indiquent donc que même sans antivenin, l'hémostase ne reste pas longtemps perturbée après une morsure de Crotalinae. L'absence de différence entre groupes traités, observée lors de précédentes études (11,80,81), pourrait même être due au fait que les antivenins n'ont aucun effet sur cette coagulopathie qui spontanément se

corrige très vite²⁵. En d'autres termes, si ces antivenins ne montraient pas de différence entre eux c'est qu'ils avaient peut-être une inefficacité similaire plutôt qu'une efficacité similaire... On peut supposer que les auteurs de ces études – qui sont souvent les fabricants de sérum eux-mêmes rappelons le – connaissaient cet effet et l'ont volontairement dissimulé par la méthodologie utilisée : absence de groupe placebo et choix d'un examen aux résultats opaques (le test de coagulation sur tube sec).

25 À titre de comparaison, les paramètres des patients envenimés par *Echis* à Djibouti restent perturbés pendant 8 à 10 jours en moyenne (83).

DISCUSSION

1. INEFFICACITÉ DU SÉRUM ? LES RAISONS POSSIBLES

L'analyse des critères de jugement principaux – les délais de normalisation des paramètres d'hémostase – conclut à l'absence d'amélioration significative sous immunothérapie.

Les résultats relatifs aux critères de jugement secondaires (indications chirurgicales, recours à la dialyse, durée d'hospitalisation) sont tout aussi défavorables à l'immunothérapie et même s'ils ne permettent pas de conclure indépendamment, au moins n'entrent-ils pas en contradiction avec cette conclusion.

L'enjeu de ce chapitre consiste donc à trouver les raisons possibles de ces résultats.

1. 1. Posologie insuffisante et limites de l'étude

La dose initiale recommandée par le fabricant va de 3 ampoules pour les cas bénins, à 31 ampoules ou plus pour les cas graves (annexe 3). Otero-Patiño, qui l'utilise dans les envenimations par *B. asper* en Colombie, recommande lui 4 à 12 ampoules (62). La dose indiquée dans le protocole du CHOG est seulement de 3 ampoules et on ne saurait donc exclure, à première vue, l'effet d'une posologie insuffisante. Cela dit, les échelles de gravité utilisées ne sont pas superposables et deux patients de notre étude ont reçu une deuxième dose d'Antivipmyn Tri® sans amélioration notable à la clé.

L'autre critique qu'on peut adresser à notre étude est le petit effectif avec lequel elle a été

menée. Selon nos détracteurs, on ne peut donc conclure à une inefficacité *stricto sensu* mais plutôt à une absence d'efficacité significative constatée dans les conditions présentes. Rappelons néanmoins que les essais cliniques légitimant les antivenins ne sont généralement pas conduits avec plus de patients et que notre étude a le mérite de s'être intéressée aux patients réellement éligibles à l'immunothérapie (grades 2 et 3)²⁶.

1. 2. Inadéquation des espèces et para-spécificité infondée

L'Antivipmyn Tri® n'est pas produit à partir du venin de *B. atrox* mais de *B. asper*, serpent d'Amérique centrale (10). Sa para-spécificité à l'égard du venin de *Bothrops atrox* n'a – à notre connaissance – jamais été établie et demeurerait donc purement spéculative. Rappelons que les réactions croisées sont aléatoires et ont plus de chances de s'observer avec un sérum préparé à partir de plusieurs espèces appartenant au même genre et dont les aires de distribution se recoupent. Il paraît donc illusoire d'espérer une réaction croisée avec une seule espèce qui en plus vit en Amérique centrale. À titre de comparaison, les laboratoires *Butantan*, *Ezequiel Dias*, *Vital Brazil* et *CCPI* utilisent pas moins de cinq espèces amazoniennes différentes (*B. jararaca*, *B. jararacussu*, *B. alternatus*, *B. moojeni* et *B. neuwiedi*) pour espérer neutraliser le venin de *Bothrops atrox* par des réactions croisées.

26 En 1996 Otero et al. comparaient 19 et 20 patients traités par antivenins polyvalent et monovalent respectivement. La plupart des cas étaient bénins et modérés (80). En 2004 Pardal et al. comparaient l'efficacité de deux antivenins (l'un spécifique de *B. atrox* et *L. muta*, l'autre polyvalent) chez 38 et 36 patients, en grande majorité des cas bénins (22/38 et 21/36) dont on peut même se demander s'ils ont été envenimés puisque l'EIA n'a retrouvé des antigènes vénéromiques que chez 29 d'entre eux (81).

1. 3. Altérations liées à la captivité

Pour fabriquer leurs coûteux sérums, les laboratoires pharmaceutiques disposent de spécimens élevés en captivité qu'ils « traitent » au besoin. Certains facteurs liés à la captivité sont susceptibles de dégrader à la longue la composition du venin, tels que le stress, la sédentarité, le régime alimentaire, la perturbation des rythmes nycthéméral et saisonnier. Pour garantir un sérum continuellement adapté au venin des spécimens sauvages, l'OMS recommande de se doter d'un stock de 20 à 50 spécimens capturés sur l'ensemble du territoire et de renouveler ce stock régulièrement, au moins de façon ponctuelle après chaque décès²⁷ (55). Un tel phénomène d'inadéquation des venins captifs/sauvages a été observé indirectement en Martinique où un sérum de deuxième génération (Bothrovax[®] 2) a dû remplacer l'ancien devenu désuet, produit à partir de trois vieux spécimens de *Bothrops lanceolatus* qui croupissaient depuis 1993 dans les cages de Latoxan, fournisseur de Sanofi-Pasteur. Le renouvellement des spécimens, en élargissant les lieux de collecte et en prenant aussi bien des juvéniles que des adultes, a entraîné un regain d'efficacité de l'immunothérapie²⁸. Ce principe évident a dernièrement été remis en question par le laboratoire brésilien *Butantan* qui affirmait ne pas retrouver de différence majeure dans la composition du venin de ses *B. atrox* – captifs depuis plus de 10 ans – avec celui de spécimens sauvages fraîchement capturés (28). Ils concluent l'article en se félicitant de l'économie réalisée par une captivité prolongée et en ne déclarant aucun conflit d'intérêt. Pour notre part, nous en avons conclu que la tendance chez les laboratoires était plus à l'économie qu'à la qualité. Le laboratoire mexicain qui nous concerne a en plus déjà essuyé certaines critiques relatives à l'efficacité de son antivenin MYN[®] par le passé (59,84).

²⁷ La durée de vie d'un serpent en captivité est d'une dizaine d'années en moyenne.

²⁸ Fruit de la thèse du Dr Chomono Vanessa, qui s'étonnait de la recrudescence des événements thrombotiques graves après morsure de *B. lanceolatus* à partir de 2004 en Martinique (54).

1. 4. Effet immunomodulateur des co-immunogènes

L'Antivipmyn Tri® est un antivenin polyvalent ou polyspécifique, ce qui signifie que lors de sa préparation, plusieurs venins provenant d'espèces différentes sont injectés ensemble au même animal. Arroyo et al. ont montré une réduction d'efficacité lorsque cette méthode était employée. Ainsi, pour le sérum polyvalent anti-bothropique et anti-lachétique conçu par le laboratoire *Clodomiro Picado* au Costa Rica, le venin de *Lachesis stenophrys* – lorsqu'il était utilisé comme co-immunogène – réduisait l'efficacité des anticorps produits contre le venin de *Bothrops asper*, probablement par un effet immunomodulateur (78). Cet effet a d'ailleurs déjà été observé pour *Lachesis muta* qui nous concerne (79).

1. 5. Sous-populations de *Bothrops atrox* et faible immunogénicité des venins « ontogénétiques »

Dans une étude très intéressante menée en deux temps (25,53), des équipes de l'institut de biomédecine de Valence (Espagne), de l'université d'Antioquia (Colombie), de l'université de Caracas (Venezuela), de l'université de Santarém (Brésil) et des laboratoires pharmaceutiques *Clodomiro Picado* (Costa Rica) et *Butantan* (Brésil) ont séquencé le protéome du venin de plusieurs *Bothrops atrox* adultes provenant de diverses localités à travers l'Amérique du Sud. Le but initial était de comprendre les étapes de colonisation de cette espèce à travers son vaste territoire et de montrer l'existence de profils phylogénétiques géographiquement distincts. Cette tendance s'est effectivement confirmée par la mise en évidence de deux profils :

- l'un riche en métalloprotéases de classe P-III (PIII-SVMP) et en phospholipases A₂ de type D-49 (D⁴⁹-PLA₂)²⁹, situé à l'intérieur du bassin amazonien
- l'autre riche en métalloprotéases P-I (PI-SVMP) et en phospholipases A₂ de type K-49 (K⁴⁹-PLA₂)³⁰, au nord du bassin amazonien.

Le premier (P-III et D⁴⁹) est qualifié de pédomorphique car marqué par la rétention de caractères juvéniles. Le second (P-I et K⁴⁹) est qualifié d'ontogénétique car marqué par des changements tout au long de la vie du serpent.

Ils testent ensuite deux sérums antivenimeux (*Antibotopico Butantan* et *Polyvalent Antivenom ICP*) sur chacun des profils et observent la réponse en immunodéplétion. Si les deux produits testés neutralisent efficacement le venin du profil pédomorphique, leur efficacité est bien moindre à l'encontre du venin ontogénétique où les toxines ne sont que très partiellement antagonisées³¹. Les deux sérums évalués sont pourtant parmi les plus réputés dans les envenimations bothropiques et celui de l'*Instituto Butantan* ne contient pas l'éventuel immunomodulateur vu au précédent paragraphe. Ils formulent l'hypothèse que les métalloprotéases P-I du venin ontogénétique seraient moins immunogènes que leurs homologues de classe P-III du venin pédomorphique. Une autre étude a depuis confirmé cette faible immunogénicité des PI-SVMP. Elles sont plus petites et moins complètes que les autres classes de SVMPs. Sousa et al. pensent donc que les épitopes cruciaux des SVMPs sont portés par des domaines manquants à la classe P-I, ce qui compromet leur reconnaissance par les anticorps (24). Le profil ontogénétique est donc associé à une moindre efficacité des antivenins. L'existence de ces deux groupes serait liée à une fragmentation allopatrique, chaque population aurait développé un venin mieux adapté à son nouvel environnement. Cette tendance leur fait prévoir un profil

²⁹ Les D⁴⁹-PLA₂ possèdent un résidu lysine en position 49.

³⁰ Les K⁴⁹-PLA₂ ont un résidu acide aspartique en position 49.

³¹ Dans le premier volet de l'étude (2009), les auteurs avaient montré que seules 45 à 50% des enzymes PLA₂ et PI-SVMP du profil ontogénétique étaient neutralisées par le sérum costaricain (ICP) en immunodéplétion.

ontogénétique pour le venin des spécimens du Guyana, du Suriname et de Guyane française. L'inefficacité du sérum sur notre territoire pourrait donc être due à la présence de grages au venin nativement réfractaire vis-à-vis des immunoglobulines, du fait de sa supposée forte concentration en PI-SVMP. Cette idée est d'ailleurs renforcée par le fait qu'aucun sérum actuellement utilisé dans le monde contre les morsures de *B. atrox* n'inclurait cette valence dans sa préparation. Les différents laboratoires ayant constaté que le venin de cette espèce est peu rentable sur le plan immunologique et préfèrent miser sur des réactions croisées pour le neutraliser.

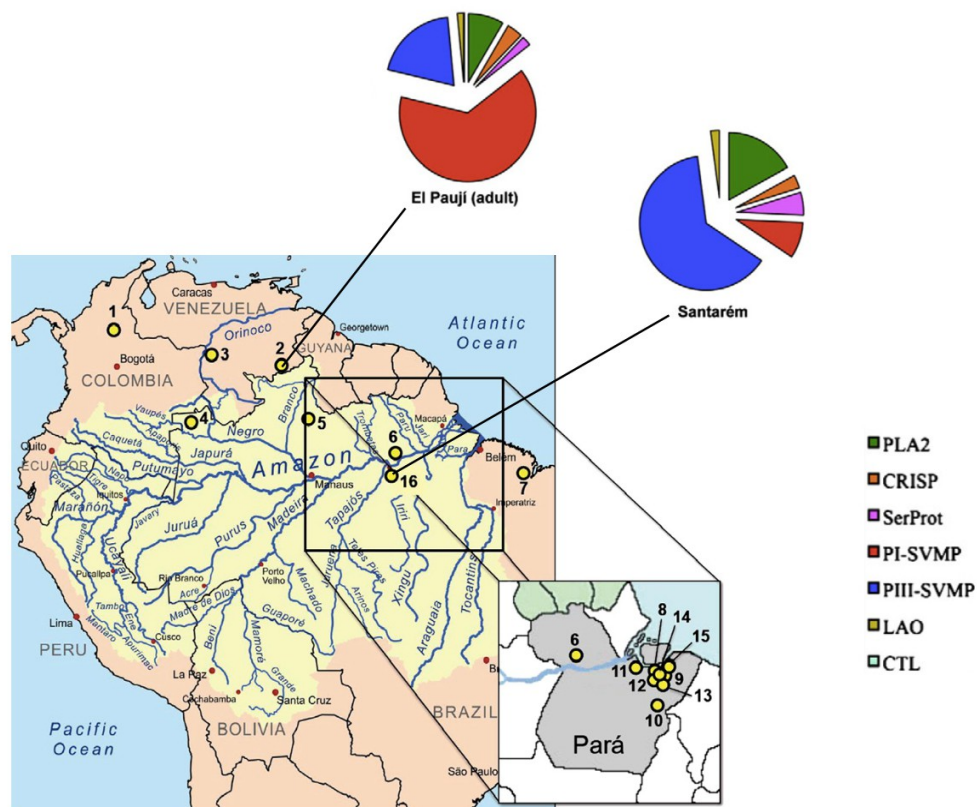


Figure 23. Les seize localités de collecte de *B. atrox* dans l'étude de Calvete et al. (25) assortie des compositions de venins retrouvés à El Paují (VEN) et Santarém (BRA), illustrant la différence flagrante entre le venin des spécimens du Bassin Amazonien et ceux situés au nord de celui-ci.

2. PERSPECTIVES POUR LA GUYANE

2. 1. Le diagnostic d'espèce par dosage immuno-enzymatique (EIA)

Si l'évolution stéréotypée d'une envenimation par *Micrurus* et l'aspect caractéristique de ces serpents ne permettent pas la confusion avec une morsure de Crotaliné, une toute autre réflexion est à mener au sujet des Colubridés venimeux. Comme vu plus haut, leurs venins sont capables des mêmes atteintes – à minima – que ceux des Crotalinés et deux des neuf espèces (*X. rhabdocephalus* et *T. viridis*, figure 24) sont mimétiques avec les deux principales espèces de *Bothrops*. Ceci mène à l'hypothèse que parmi les morsures attribuées classiquement à des Crotalinés, certaines pourraient avoir été causées par des couleuvres opisthoglyphes et aglyphes opisthodontes – du moins pour les cas peu sévères. Le diagnostic d'espèce par dosage immuno-enzymatique serait un moyen de s'affranchir de cet éventuel facteur de confusion.

Cet examen nous semble également indispensable pour confirmer que *B. atrox* cause bien la plupart des envenimations ; elle permettrait de renseigner sur la fréquence d'implication des autres Crotalinés et donc sur la pertinence ou non de choisir un antivenin polyvalent.



Figure 24. Xenodon rhabdocephalus (à gauche) (Collection M. Lamouille) et Thalesius viridis (à droite) (Collection C. et T. Lehmann). Ces deux couleuvres sont capables d'infliger... un syndrome vipérin ! Chacune d'elles est en plus mimétique avec une espèce de Bothrops.

2. 2. Analyses protéomiques

Avant de penser à changer de sérum ou même d'en fabriquer un sur place, il nous paraît essentiel d'établir un séquençage protéomique du venin des spécimens guyanais de *B. atrox* afin de vérifier qu'ils appartiennent bien au profil « ontogénétique » défini par Calvete et al., associé à une moindre efficacité des sérums antivenimeux. Si l'appartenance de nos grages à ce profil se confirmait, alors une immunothérapie aurait peu de chances d'être efficace, peu importe le produit envisagé.

2. 3. Changement de sérum et actualisation du protocole

L'OMS ne recommande pas l'Antivipmyn Tri® pour le traitement des envenimations par *Bothrops atrox* (10). À contrario, voici la liste des seize antivenins officiellement préconisés :

Nom	Laboratoire	Pays	Espèces ciblées
Antibotropico Butantan®	Instituto Butantan	Brésil	<i>B. atrox</i> , <i>B. alternatus</i> , <i>B. jararaca</i> , <i>B. jararacussu</i> , <i>B. moojeni</i> , <i>B. neuwiedi</i>
Antibotropico CCPI®	Centro de Producao e Pesquisas de Immunobiol	Brésil	<i>B. atrox</i> , <i>B. alternatus</i> , <i>B. jararaca</i> , <i>B. jararacussu</i> , <i>B. moojeni</i> , <i>B. neuwiedi</i>
Antibotropico FUNED®	Fundacao Ezequiel Dias	Brésil	<i>B. atrox</i> , <i>B. alternatus</i> , <i>B. jararaca</i> , <i>B. jararacussu</i> , <i>B. moojeni</i> , <i>B. neuwiedi</i>
Antibotropico IVB®	Instituto Vital Brazil S.A.	Brésil	<i>B. atrox</i> , <i>B. alternatus</i> , <i>B. jararaca</i> , <i>B. jararacussu</i> , <i>B. moojeni</i> , <i>B. neuwiedi</i>
Antibotropico Polivalente®	Instituto Nacional de Salud. Centro Nacional de Productos Biológicos	Pérou	<i>B. atrox</i> , <i>B. brazili</i> , <i>B. pictus</i> , <i>Bothrocophias hyoprora</i>
Antibotropico-crotalico Butantan®	Instituto Butantan	Brésil	<i>B. atrox</i> , <i>B. alternatus</i> , <i>B. jararaca</i> , <i>B. jararacussu</i> , <i>B. moojeni</i> , <i>B. neuwiedi</i> , <i>C. durissus</i>
Antibotropico-crotalico FUNED®	Fundacao Ezequiel Dias	Brésil	<i>B. atrox</i> , <i>B. alternatus</i> , <i>B. jararaca</i> , <i>B. jararacussu</i> , <i>B. moojeni</i> , <i>B. neuwiedi</i> , <i>C. durissus</i>
Antibotropico-crotalico IVB®	Instituto Vital Brazil S.A.	Brésil	<i>B. atrox</i> , <i>B. alternatus</i> , <i>B. jararaca</i> , <i>B. jararacussu</i> , <i>B. moojeni</i> , <i>B. neuwiedi</i> , <i>C. durissus</i>
Antibotropico-laquetico Butantan®	Instituto Butantan	Brésil	<i>B. atrox</i> , <i>B. alternatus</i> , <i>B. jararaca</i> , <i>B. jararacussu</i> , <i>B. moojeni</i> , <i>B. neuwiedi</i> , <i>L. muta</i>
Antibotropico-laquetico FUNED®	Fundacao Ezequiel Dias	Brésil	<i>B. atrox</i> , <i>B. alternatus</i> , <i>B. jararaca</i> , <i>B. jararacussu</i> , <i>B. moojeni</i> , <i>B. neuwiedi</i> , <i>L. muta</i>
Antibotropico-laquetico IVB®	Instituto Vital Brazil S.A.	Brésil	<i>B. atrox</i> , <i>B. alternatus</i> , <i>B. jararaca</i> , <i>B. jararacussu</i> , <i>B. moojeni</i> , <i>B. neuwiedi</i> , <i>L. muta</i>
Antiofidico Bothropico Polivalente®	Instituto Nacional de Higiene y Medicina Tropical "Leopoldo Izquieta Pérez"	Équateur	<i>B. atrox</i> , <i>B. asper</i>
Antiofidico Polivalente®	Centro de Biotecnologia	Vénézuëla	<i>B. atrox</i> , <i>B. venezuelensis</i> , <i>C. durissus</i> , <i>Porthidium lansbergii</i>
Antiofidico Polivalente®	Laboratorios PROBIOL S.A.	Colombie	<i>B. atrox</i> , <i>B. asper</i> , <i>C. durissus</i> , <i>L. muta</i>
Antiofidico Polivalente Botropico Crotalico®	Instituto Nacional de Laboratorios de Salud	Bolivie	<i>B. atrox</i> , <i>B. mato Grossoensis</i> , <i>B. neuwiedi</i> , <i>C. durissus</i>
Antiofidico Polivalente Botropico Laquetico®	Instituto Nacional de Laboratorios de Salud	Bolivie	<i>B. atrox</i> , <i>B. mato Grossoensis</i> , <i>B. neuwiedi</i> , <i>L. muta</i>

Tableau 8. Liste des antivenins recommandés par l'OMS pour le traitement des envenimations par *Bothrops atrox*. (10)

Remarquez que tous les produits comportent plusieurs valences. Parmi cette liste, impossible de savoir lesquels sont effectivement élaborés à partir de *B. atrox* et lesquels

ne le sont pas. Calvete et al. indiquent que le venin de *B. atrox* n'est généralement pas utilisé par les fabricants qui comptent sur des réactions croisées pour le neutraliser (25). Concernant les produits qui sont en plus anti-lachétiques, il convient de rappeler qu'ils risquent de diminuer l'efficacité des anticorps anti-bothropiques probablement par effet immunomodulateur (78,79). Un seul antivenin (péruvien) est aussi recommandé pour *B. brazili*, l'enjeu est de connaître la fréquence d'implication de cette espèce en Guyane.

Si le CHOG décide d'adopter un autre produit, nous conseillons de mettre à jour les différents volets du protocole. La fiche de recueil de données devrait permettre de renseigner plus de détails sur les circonstances de la morsure. Le lieu de l'incident devrait être systématiquement géoréférencé pour permettre une analyse spatiale grâce à un système d'information géographique (SIG). Ceci permettrait de confirmer que la plupart des morsures surviennent bien dans des zones densément peuplées et – comme nous l'intuitions – péri-urbaines. La partie anatomique mordue, l'heure de la morsure et l'heure d'injection de l'antivenin devraient être plus scrupuleusement renseignés. En plus du français, la feuille d'information destinée à obtenir le consentement éclairé du patient devrait être rédigée en sranan tongo, en créole, en portugais, en anglais et en néerlandais. Le bilan prescrit est également incomplet et gagnerait à être enrichi par un dosage itératif des CPK et une bandelette urinaire. Les prélèvements locaux devraient s'envisager plus facilement, surtout si la lésion comporte des phlyctènes. Enfin, la maladie sérique devrait être recherchée systématiquement dans les quatre semaines post-traitement, par simple reconvoction des patients.

2. 4. Changement de modèle animal

Le bétail européen (cheval, mouton, chèvre, vache, poule, cochon ...) n'a pas dû se

trouver longtemps au contact des Crotalinés sud-américains au cours de son histoire évolutive. Le système immunitaire de ces animaux n'a donc pas enduré la pression sélective engendrée par des morsures itératives. Peut-être faut-il songer à changer de modèle pour des mammifères plus aptes à s'immuniser efficacement contre le venin des Crotalinés en situation réelle. Un véritable travail d'éligibilité serait à entreprendre parmi les mammifères d'Amérique tropicale si l'on envisageait de produire un antivenin sur place.

2. 5. Recherches ethnobotaniques. Se tourner vers les plantes ?

L'efficacité de l'immunothérapie a été quelque peu débattue au cours des dernières années et notre étude n'est pas la seule à la remettre en question. S'il est un point sur lequel les auteurs s'accordent, c'est lorsqu'il s'agit de constater l'incapacité des sérums à neutraliser les atteintes locales (inflammation, nécrose...) causées par le venin (85). Certains ont donc proposé de s'intéresser aux espèces végétales des pharmacopées traditionnelles et d'en faire des traitements complémentaires aux sérums. Depuis 20 ans, une quinzaine d'études a recensé et testé la pertinence de diverses plantes dans ce domaine (86–97). Les protocoles sont les mêmes que ceux préconisés pour les antivenins : on injecte l'extrait aqueux de l'espèce végétale à un groupe de souris et on apprécie le degré de réduction des activités hémorragique, nécrosante, myotoxique... En 2013, Mourão de Moura et al. ont testé cinq espèces végétales traditionnellement utilisées par les amérindiens d'Amazonie contre les morsures de *B. atrox*. Ils obtiennent les meilleurs résultats avec *Bellucia dichotoma* qui inhibe 100% de l'activité hémorragique lorsqu'elle est administrée en pré-incubation, c'est-à-dire mélangée au venin

préalablement à l'injection (98). Le souci, c'est que cette méthode peut conduire à surestimer l'efficacité de l'extrait végétal et n'est pas la voie d'administration d'usage chez les amérindiens. Ceux de la communauté de Cucurunã préparent une décoction à partir des feuilles de la plante et en boivent trois tasses par jour, trois jours avant de s'aventurer en forêt. Pour plus de rigueur, l'équipe de Mourão de Moura a donc réalisé un autre essai, où ils testent différentes voies d'administration de *B. dichotoma* – dont la voie orale – et la confrontent au traitement de référence : le sérum *Antibotropico* de l'*Instituto Butantan*. Lorsque l'extrait végétal est administré en pré-traitement (*per os* 1 heure avant l'injection de venin) à la dose de 725 mg/kg, la réduction des lésions hémorragiques chez les souris est de 40,5% soit légèrement mieux que le traitement classique par sérum (38,3%). L'efficacité s'observe aussi sur l'oedème, qui réduit de plus de 85% à l'issue d'un pré-traitement par *B. dichotoma* contre seulement 57,1% pour le sérum (57). Le mécanisme avancé est la chélation des atomes de zinc nécessaires au fonctionnement des SVMPs par les tannins de la plante. Les auteurs rationalisent par là l'usage coutumier d'une véritable phytoprophylaxie anti-ophidienne. Leurs recherches se poursuivent pour en tirer un produit pharmaceutique utilisable au Brésil.

Quant à la Guyane, parmi la multitude de remèdes traditionnellement utilisés contre les morsures de serpents, *Mikania guaco*, *Psychotria ulviformis* et *Dracontium polyphyllum* ont retenu l'attention des ethnobotanistes (15). Ces trois espèces végétales sont partagées par la plupart des populations guyanaises autochtones. Les créoles en justifient l'usage par la théorie de la signature³². Le port lianescent de *M. guaco* rappelle la silhouette d'un serpent, les feuilles de *P. ulviformis* courent sur le sol et sont d'une couleur brune très similaire à *B. atrox* et la partie aérienne de *D. polyphyllum* évoque la peau rugueuse des grages (figure 25). Si cette justification peut faire sourire, cela ne veut pas dire pour autant que le remède est inefficace. Il peut s'agir d'un remède plus ancien, éprouvé par des

32 Selon cette théorie, un remède est efficace car il rappelle par son apparence l'un des aspects du fléau.

siècles d'empirisme amérindien, qui ressurgit dans la pharmacopée créole sous un prétexte naïf. Ces trois espèces guyanaises mériteraient d'être évaluées à leur tour.



Figure 25. De gauche à droite : *Mikania guaco*, *Dracontium polyphyllum* et *Psychotria ulviformis*.
(Source internet)

2. 6. Étudier l'immunité naturelle des populations anciennement et régulièrement confrontées aux Crotalinés

En 1981 en Équateur, Theakston et al. ont découvert la présence d'anticorps dirigés contre les venins de divers Crotalinés dans le sérum de 223 amérindiens du groupe Huaorani. 78% des échantillons collectés étaient positifs, ce qui confirme la forte incidence des envenimations dans cette population (99). En 1983, la même équipe a isolé chez cette population les anticorps dirigés spécifiquement contre *Porthidium nasutum* (anciennement *Bothrops nasutus*) et les a purifiés pour les inoculer à des souris. L'immunité ainsi transférée a neutralisé les effets du venin avec succès (100). Évidemment, il ne s'agit pas de lancer un nouveau genre de sérum produit à partir du sang d'amérindiens, mais de comprendre les mécanismes de leur immunité. Les populations amérindiennes ont certainement enduré un nombre incalculable de morsures de serpent au fil des siècles. On

peut donc supposer que les profils génétiques les plus aptes à s'immuniser efficacement contre ce fléau ont pu émerger à la longue ; un peu comme les grandes épidémies sélectionnent certains groupes HLA dans les populations exposées (101).

2. 7. Connaître le domaine vital de *Bothrops atrox*

Le domaine vital est l'espace dans lequel évolue un animal et où il accomplit les principales activités de son existence (22). Les informations relatives au domaine vital sont bien connues pour la vipère aspic (*Vipera aspis*) en Métropole, notamment grâce aux travaux de Guy Naulleau (102). Pour les Crotalinés guyanais en revanche, ces données font cruellement défaut. Il nous paraît pourtant crucial d'avoir le maximum d'informations à ce sujet, ne serait-ce que pour la première espèce d'importance médicale : *Bothrops atrox*. Le grage commun est-il une espèce territoriale ? Comment conquiert-il son domaine vital ? Quelle distance parcourt-il quotidiennement ? Quelle est l'ampleur de ses déplacements saisonniers ? Quelle est la durée de son estivation ? Dans quelle mesure ce domaine vital empiète-t-il sur les aires de peuplement humaines ?

2. 8. Urbanisation et impact sanitaire

Comme évoqué plus haut, l'Ouest guyanais connaît un accroissement démographique majeur depuis quelques décennies. À Saint-Laurent, l'incapacité des autorités à satisfaire la demande en logements conduit au développement d'habitations spontanées, illégales et insalubres en zone péri-urbaine voire en forêt (figure 26). Si cette tendance se poursuit, nul doute qu'elle s'accompagnera d'une hausse des envenimations. Tous les ingrédients nécessaires à ce scénario sont réunis : une densité démographique énorme au sein de

zones où vivent des serpents, des habitations vétustes (figure 26) que les serpents peuvent facilement investir et des déchets qui attirent les rongeurs, proies préférentielles des grages. La survenue d'envenimations au domicile pourrait même constituer un indicateur d'insalubrité fiable à l'instar de la qualité de l'eau, la prolifération des infections liées au péril fécal ou la pullulation des nuisibles. L'un des défis pour les années à venir sera donc de concilier accroissement démographique, assainissement et préservation de l'environnement à Saint-Laurent.



Figure 26. À gauche : Projection de l'habitat spontané à Saint-Laurent à l'horizon 2030. (Source AFD) À droite : Une habitation à Saül. (Collection F. Starace) Dans ce contexte, habitat et milieu naturel sont en contact étroit et les rencontres avec les serpents sont fréquentes (8). Les « radiés » – plantes traditionnelles utilisées contre les morsures – poussent aux abords immédiats (15).

CONCLUSION

Loin d'être désuets, les produits à base d'anticorps nécessitent d'être scrupuleusement choisis, régulièrement évalués (sur le plan de l'efficacité) et constamment adaptés aux potentielles variations et disparités du venin qu'ils sont sensés neutraliser. En un siècle d'immunothérapie, un produit de dernière génération n'arrive pas à apporter un bénéfice significatif dans une pathologie aussi primale que l'envenimation ophidienne sur notre territoire. Il est tout aussi frustrant de constater que des espèces végétales connues depuis des siècles par les pharmacopées traditionnelles sont actuellement évaluées au Brésil voisin avec autant, voire plus, de rigueur que ces couteux sérums et qu'elles pourraient même s'avérer plus efficaces.

À l'avenir, l'utilisation du test de coagulation sur tube sec ne paraît plus envisageable dans les essais cliniques. Le dosage biologique des paramètres d'hémostase est bien plus approprié pour évaluer objectivement les thérapeutiques antivenimeuses. Grâce à notre étude, les délais de correction spontanée du TP et du TCA ratio sont désormais connus pour les envenimations par Crotalinés de grade 2 et plus. Ces temps sont à réduire significativement par les antivenins s'ils prétendent apporter un bénéfice au traitement de cette affection.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Warrell DA. Rabies and envenomings : a neglected public health issue. In Geneva: WHO Press; 2007.
2. Chippaux J-P. Les envenimations ophidiennes en Guyane française. *Médecine Trop.* 2002;62(2):177-84.
3. Bochner R, Fiszon JT, Machado C. A Profile of Snake Bites in Brazil, 2001 to 2012. *J Clin Toxicol* [Internet]. 30 avr 2014 [cité 26 nov 2016]; Disponible sur: <http://www.omicsonline.org/open-access/a-profile-of-snake-bites-in-brazil-to-2161-0495.1000-194.php?aid=27518>
4. Chippaux JP, Galtier J, Lefait JF. Épidémiologie des envenimations en Guyane française. *Bull Soc Pathol Exot Filiales.* avr 1984;77(2):206-15.
5. Mimeau E, Chesneau P. Aggressions par la faune en Guyane française : analyse rétrospective sur 4 ans. *Med Trop Rev Corps Sante Colon.* févr 2006;66(1):69-73.
6. Uetz P, Hallermann J. The Reptile Database [Internet]. The Reptile Database. 2016 [cité 29 juin 2016]. Disponible sur: <http://reptile-database.org>
7. Bauchot R, Bon C, David P, Rage J-C. L'appareil venimeux des serpents. In: *Serpents*. Éditions Artemis; 2005.
8. Starace F. Serpents et amphibènes de Guyane française. Matoury, Guyane: Ibis Rouge Éditions; 2013. 604 p.
9. Chippaux J-P. Les serpents de la Guyane française. IRD Éditions; 1987. 166 p. (Faune et flore tropicales).
10. WHO Blood Products and related Biologicals Animal sera Antivenoms frames page [Internet]. WHO. [cité 26 août 2016]. Disponible sur: <http://apps.who.int/bloodproducts/snakeantivenoms/database/>
11. Smalligan R, Cole J, Brito N, Laing GD, Mertz BL, Manock S, et al. Crotaline snake bite in the Ecuadorian Amazon: randomised double blind comparative trial of three South American polyspecific antivenoms. *BMJ.* 13 nov 2004;329(7475):1129.
12. Carde E. L'accès aux soins dans l'Ouest guyanais. Représentations et pratiques professionnelles vis-a-vis de l'altérité : quand usagers et offre de soins viennent "d'ailleurs". Université Paul Sabatier - Toulouse III; 2005.
13. Hoogmoed, M.S., Avila-Pires, T.C.S. Annotated checklist of the herpetofauna of Petit Saut, Sinnamary River, French Guiana. *Zool Meded.* 1991;65(5):53-88.
14. Faune-Guyane [Internet]. [cité 31 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.faune-guyane.fr>

15. Grenand P, Moretti C, Jacquemin H, Prévost M-F. Pharmacopées traditionnelles en Guyane - Créoles, Wayãpi, Palikur. IRD Éditions; 2004. (Guides illustrés).
16. Vernon D. Les représentations du corps chez les noirs marrons Ndjuka du Surinam et de la Guyane française. Paris: Éditions de l'ORSTOM; 1992. (Études et Thèses).
17. Levinson D. Ethnic Groups Worldwide: A Ready Reference Handbook. Phoenix, Arizona: Greenwood; 1998. 448 p.
18. Blancaneaux P, Caillé O, Charron C, Gaucherel C, Granville J-J de, Grenand P, et al. Atlas illustré de la Guyane. Barret J, éditeur. Paris: IRD Éditions; 2001.
19. Ville M, Brousse P. Centres délocalisés de prévention et de soins : une approche pour les territoires isolés de Guyane. *Santé En Action*. juin 2014;(428):36-8.
20. Fry BG, Vidal N, Norman JA, Vonk FJ, Scheib H, Ramjan SFR, et al. Early evolution of the venom system in lizards and snakes. *Nature*. 2 févr 2006;439(7076):584-8.
21. Fry BG. *Venomous Reptiles and Their Toxins: Evolution, Pathophysiology, and Biodiscovery*. Oxford University Press; 2015. 609 p.
22. Chippaux J-P. *Venins de serpent et envenimations*. Paris: IRD Éditions; 2002. 288 p.
23. Sanz L, Escolano J, Ferretti M, Biscoglio MJ, Rivera E, Crescenti EJ, et al. Snake venomomics of the South and Central American Bushmasters. Comparison of the toxin composition of *Lachesis muta* gathered from proteomic versus transcriptomic analysis. *J Proteomics*. 30 avr 2008;71(1):46-60.
24. Sousa LF, Nicolau CA, Peixoto PS, Bernardoni JL, Oliveira SS, Portes-Junior JA, et al. Comparison of phylogeny, venom composition and neutralization by antivenom in diverse species of bothrops complex. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(9):e2442.
25. Calvete JJ, Sanz L, Pérez A, Borges A, Vargas AM, Lomonte B, et al. Snake population venomomics and antivenomics of *Bothrops atrox*: Paedomorphism along its transamazonian dispersal and implications of geographic venom variability on snakebite management. *J Proteomics*. 1 avr 2011;74(4):510-27.
26. Markland FS, Swenson S. Snake venom metalloproteinases. *Toxicon*. févr 2013;62:3-18.
27. Petretski JH, Kanashiro MM, Rodrigues FR, Alves EW, Machado OL, Kipnis TL. Edema induction by the disintegrin-like/cysteine-rich domains from a *Bothrops atrox* hemorrhagin. *Biochem Biophys Res Commun*. 16 sept 2000;276(1):29-34.
28. Freitas-de-Sousa LA, Amazonas DR, Sousa LF, Sant'Anna SS, Nishiyama MY, Serrano SMT, et al. Comparison of venoms from wild and long-term captive *Bothrops atrox* snakes and characterization of Batroxrhagin, the predominant class PIII metalloproteinase from the venom of this species. *Biochimie*. nov 2015;118:60-70.
29. Cintra ACO, De Toni LGB, Sartim MA, Franco JJ, Caetano RC, Murakami MT, et al. Batroxase, a new metalloproteinase from *B. atrox* snake venom with strong fibrinolytic activity. *Toxicon*. juill 2012;60(1):70-82.

30. Sanchez EF, Schneider FS, Yarleque A, Borges MH, Richardson M, Figueiredo SG, et al. The novel metalloproteinase atroxlysin-I from Peruvian *Bothrops atrox* (Jergón) snake venom acts both on blood vessel ECM and platelets. *Arch Biochem Biophys*. 1 avr 2010;496(1):9-20.
31. Patiño AC, Pereañez JA, Núñez V, Benjumea DM, Fernandez M, Rucavado A, et al. Isolation and biological characterization of Batx-I, a weak hemorrhagic and fibrinogenolytic PI metalloproteinase from Colombian *Bothrops atrox* venom. *Toxicon*. nov 2010;56(6):936-43.
32. Hofmann H, Bon C. Blood coagulation induced by the venom of *Bothrops atrox*. 1. Identification, purification, and properties of a prothrombin activator. *Biochemistry (Mosc)*. 10 févr 1987;26(3):772-80.
33. Kanashiro MM, de Cássia M Escocard R, Petretski JH, Prates MV, Alves EW, Machado OLT, et al. Biochemical and biological properties of phospholipases A(2) from *Bothrops atrox* snake venom. *Biochem Pharmacol*. 1 oct 2002;64(7):1179-86.
34. Lomonte B, Gutiérrez JM, Furtado MF, Otero R, Rosso JP, Vargas O, et al. Isolation of basic myotoxins from *Bothrops moojeni* and *Bothrops atrox* snake venoms. *Toxicon*. 1990;28(10):1137-46.
35. Menaldo DL, Jacob-Ferreira AL, Bernardes CP, Cintra ACO, Sampaio SV. Purification procedure for the isolation of a P-I metalloprotease and an acidic phospholipase A2 from *Bothrops atrox* snake venom. *J Venom Anim Toxins Trop Dis*. 2015;21:28.
36. Núñez V, Arce V, Gutiérrez JM, Lomonte B. Structural and functional characterization of myotoxin I, a Lys49 phospholipase A2 homologue from the venom of the snake *Bothrops atrox*. *Toxicon*. juill 2004;44(1):91-101.
37. Stocker K, Barlow GH. The coagulant enzyme from *Bothrops atrox* venom (batroxobin). *Methods Enzymol*. 1976;45:214-23.
38. Ponce-Soto LA, Bonfim VL, Novello JC, Navarro Oviedo R, Yarlequé Chocas A, Marangoni S. Isolation and characterization of a serine protease, Ba III-4, from Peruvian *Bothrops atrox* venom. *Protein J*. sept 2007;26(6):387-94.
39. Petretski JH, Kanashiro M, Silva CP, Alves EW, Kipnis TL. Two related thrombin-like enzymes present in *Bothrops atrox* venom. *Braz J Med Biol Res Rev Bras Pesqui Medicas E Biol*. nov 2000;33(11):1293-300.
40. Niewiarowski S, Kirby EP, Stocker K. Thrombocytin-a novel platelet activating enzyme from *Bothrops atrox* venom. *Thromb Res*. juin 1977;10(6):863-9.
41. Hofmann H, Dumarey C, Bon C. Blood coagulation induced by *Bothrops atrox* venom: identification and properties of a factor X activator. *Biochimie*. mars 1983;65(3):201-10.
42. Alves RM, Antonucci GA, Paiva HH, Cintra ACO, Franco JJ, Mendonça-Franqueiro EP, et al. Evidence of caspase-mediated apoptosis induced by l-amino acid oxidase isolated from *Bothrops atrox* snake venom. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*. déc 2008;151(4):542-50.
43. Mendonça-Franqueiro E de P, Alves-Paiva R de M, Sartim MA, Callejon DR, Paiva HH, Antonucci GA, et al. Isolation, functional, and partial biochemical characterization of galatrox,

an acidic lectin from *Bothrops atrox* snake venom. *Acta Biochim Biophys Sin.* mars 2011;43(3):181-92.

44. Gartner TK, Stocker K, Williams DC. Thrombolectin: a lectin isolated from *Bothrops atrox* venom. *FEBS Lett.* 11 août 1980;117(1):13-6.
45. Calvete JJ, Sanz L, Cid P, de la Torre P, Flores-Díaz M, Dos Santos MC, et al. Snake venomomics of the Central American rattlesnake *Crotalus simus* and the South American *Crotalus durissus* complex points to neurotoxicity as an adaptive pedomorphic trend along *Crotalus* dispersal in South America. *J Proteome Res.* janv 2010;9(1):528-44.
46. Chang CC, Tseng KH. Effect of crotamine, a toxin of South American rattlesnake venom, on the sodium channel of murine skeletal muscle. *Br J Pharmacol.* juill 1978;63(3):551-9.
47. Oguiura N, Boni-Mitake M, Rádis-Baptista G. New view on crotamine, a small basic polypeptide myotoxin from South American rattlesnake venom. *Toxicon.* 15 sept 2005;46(4):363-70.
48. Ferreira SH. A bradykinin-potentiating factor (BPF) present in the venom of *Bothrops jararaca*. *Br J Pharmacol Chemother.* févr 1965;24:163-9.
49. Joseph R, Pahari S, Hodgson WC, Kini RM. Hypotensive agents from snake venoms. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord.* déc 2004;4(4):437-59.
50. Mackessy SP. Venom Ontogeny in the Pacific Rattlesnakes *Crotalus viridis helleri* and *C. v. oreganus*. *Copeia.* 1988;1988(1):92-101.
51. Menezes MC, Furtado MF, Travaglia-Cardoso SR, Camargo ACM, Serrano SMT. Sex-based individual variation of snake venom proteome among eighteen *Bothrops jararaca* siblings. *Toxicon.* mars 2006;47(3):304-12.
52. Daltry JC, Wüster W, Thorpe RS. Diet and snake venom evolution. *Nature.* 8 févr 1996;379(6565):537-40.
53. Núñez V, Cid P, Sanz L, De La Torre P, Angulo Y, Lomonte B, et al. Snake venomomics and antivenomics of *Bothrops atrox* venoms from Colombia and the Amazon regions of Brazil, Perú and Ecuador suggest the occurrence of geographic variation of venom phenotype by a trend towards pedomorphism. *J Proteomics.* 2 nov 2009;73(1):57-78.
54. Chomono V. Efficacité et tolérance du traitement par Bothrofav dans les envenimations par morsure de serpent en Martinique. [Martinique]: Université des Antilles et de la Guyane; 2014.
55. World Health Organization. WHO Guidelines for the Production, Control and Regulation of Snake Antivenom Immunoglobulins. WHO Press; 2010.
56. Estévez J, Magaña P, Chippaux JP, Vidal N, Mancilla R, Paniagua JF, et al. Étude des venins des principaux serpents venimeux de Guyane française et de leur neutralisation. *Bull Société Pathol Exot.* oct 2008;101(4):353-9.
57. Mourão de Moura V, Serra Bezerra AN, Veras Mourão RH, Varjão Lameiras JL, Almeida Raposo JD, Luckwu de Sousa R, et al. A comparison of the ability of *Bellucia dichotoma* Cogn. (Melastomataceae) extract to inhibit the local effects of *Bothrops atrox* venom when pre-

- incubated and when used according to traditional methods. *Toxicon*. juill 2014;85:59-68.
58. Steinhoff S. LD50 of venomous snakes [Internet]. the Snake Database. 2016 [cité 5 déc 2016]. Disponible sur: <http://snakedatabase.org/pages/LD50.php>
 59. Otero R, Nuñez V, Osorio RG, Gutiérrez JM, Giraldo CA, Posada LE. Ability of six Latin American antivenoms to neutralize the venom of mapaná equis (*Bothrops atrox*) from Antioquia and Chocó (Colombia). *Toxicon*. juin 1995;33(6):809-15.
 60. Larréché S, Mion G, Goyffon M. Troubles de l'hémostase induits par les venins de serpents. *Ann Fr Anesth Reanim*. avr 2008;27(4):302-9.
 61. Hofmann H, Bon C. Blood coagulation induced by the venom of *Bothrops atrox*. 2. Identification, purification, and properties of two factor X activators. *Biochemistry (Mosc)*. 10 févr 1987;26(3):780-7.
 62. Otero-Patiño R. Epidemiological, clinical and therapeutic aspects of *Bothrops asper* bites. *Toxicon*. 1 déc 2009;54(7):998-1011.
 63. Kornalík F, Vorlová Z. Non-specific therapy of a hemorrhagic diathesis after a bite by a young *Bothrops asper* (barba amarilla): a case report. *Toxicon*. 1990;28(12):1497-501.
 64. Chippaux J-P, Amadi-Eddine S, Fagot P. Validité d'un test de diagnostic et de surveillance du syndrome hémorragique lors des envenimations vipérines en Afrique sub-saharienne. *Médecine Trop*. 1998;58(4):369-71.
 65. Clinical laboratory procedure--hematology. Washington, DC: US Departments of the Air Force and the Army; 1973.
 66. Jorge MT, Nishioka S de A, de Oliveira RB, Ribeiro LA, Silveira PV. *Aeromonas hydrophila* soft-tissue infection as a complication of snake bite: report of three cases. *Ann Trop Med Parasitol*. mars 1998;92(2):213-7.
 67. Lhomme V, Barberteguy R, Jouannelle J, Elisabeth L. Septicémie à *Aeromonas hydrophila* après morsure de serpent (*Bothrops lanceolatus*). A propos d'un cas martiniquais. *Médecine Mal Infect*. 1 nov 1993;23(11):806-7.
 68. Albuquerque PLMM, Jacinto CN, Silva Junior GB, Lima JB, Veras M do SB, Daher EF. Acute kidney injury caused by *Crotalus* and *Bothrops* snake venom: a review of epidemiology, clinical manifestations and treatment. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. oct 2013;55(5):295-301.
 69. Win-Aung null, Aye-Kyaw null, Tin-Win null, San-Kun null, Thin-Thin-Hlaing null. Urinary NAG as an early indicator of renal damage in Russell's viper bite envenomation. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. avr 1996;90(2):169-72.
 70. Merle H, Donnio A, Ayeboua L, Plumelle Y, Smadja D, Thomas L. Occipital infarction revealed by quadransopia following snakebite by *Bothrops lanceolatus*. *Am J Trop Med Hyg*. sept 2005;73(3):583-5.
 71. Thomas L, Chausson N, Uzan J, Kaidomar S, Vignes R, Plumelle Y, et al. Thrombotic stroke following snake bites by the « Fer-de-Lance » *Bothrops lanceolatus* in Martinique despite antivenom treatment: a report of three recent cases. *Toxicon*. juill 2006;48(1):23-8.

72. Cañas CA. Brainstem ischemic stroke after to Bothrops atrox snakebite. *Toxicon*. 15 sept 2016;120:124-7.
73. Larréché S, Mion G, Goyffon M. Indications de l'immunothérapie antivenimeuse dans le cadre des envenimations ophidiennes. Proposition d'une gradation clinico-biologique. *Médecine Trop*. 2008;391-2.
74. Gentilini M, Caumes E, Danis M, Touze J-E. *Médecine tropicale*. 6e édition. Paris: Médecine Sciences Publications - Lavoisier; 2012. 1307 p.
75. Fundação Nacional de Saúde. Manual de diagnóstico e tratamento de acidentes por animais peçonhentos. Brasil: Ministério da Saúde; 2001. 120 p.
76. Boels D, Harry P, de Haro L, Darsonval A, Quistinic P, Clerc M-A, et al. La banque des sérums antivenimeux (BSA) et la prise en charge des envenimations par serpents exotiques en France. *Urgence Prat*. 2009;(94).
77. Otero-Patiño R, Silva-Haad JJ, Acevedo B, Jacqueline M, Castaño T, Fabiola M, et al. Accidente bothrópico en Colombia: estudio multicéntrico de la eficacia seguridad de Antivipmyn-Tri®, un antiveneno polivalente producido en México. *Iatreia*. sept 2007;20(3):244-62.
78. Arroyo C, Solano S, Herrera M, Segura Á, Estrada R, Vargas M, et al. Lachesis stenophrys venom reduces the equine antibody response towards Bothrops asper venom used as co-immunogen in the production of polyspecific snake antivenom. *Toxicon*. sept 2015;103:99-105.
79. Stephano MA, Guidolin R, Higashi HG, Tambourgi DV, Sant'Anna OA. The improvement of the therapeutic anti-Lachesis muta serum production in horses. *Toxicon*. 15 mars 2005;45(4):467-73.
80. Otero R, Gutiérrez JM, Núñez V, Robles A, Estrada R, Segura E, et al. A randomized double-blind clinical trial of two antivenoms in patients bitten by Bothrops atrox in Colombia. The Regional Group on Antivenom Therapy Research (REGATHER). *Trans R Soc Trop Med Hyg*. déc 1996;90(6):696-700.
81. Pardal PP de O, Souza SM, Monteiro MR de C da C, Fan HW, Cardoso JLC, França FOS, et al. Clinical trial of two antivenoms for the treatment of Bothrops and Lachesis bites in the north eastern Amazon region of Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. janv 2004;98(1):28-42.
82. Feitosa ES, Sampaio V, Sachett J, Castro DB de, Noronha M das DN, Lozano JLL, et al. Snakebites as a largely neglected problem in the Brazilian Amazon: highlights of the epidemiological trends in the State of Amazonas. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2015;48 Suppl 1:34-41.
83. Mion G, Larréché S, Benois A, Petitjeans F, Puidupin M. Hemostasis dynamics during coagulopathy resulting from Echis envenomation. *Toxicon*. 15 déc 2013;76:103-9.
84. Theakston RD, Laing GD, Fielding CM, Lascano AF, Touzet JM, Vallejo F, et al. Treatment of snake bites by Bothrops species and Lachesis muta in Ecuador: laboratory screening of candidate antivenoms. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. oct 1995;89(5):550-4.
85. Cardoso JLC, França FOS, Wen FH, Málaque CMS, HADDAD Jr. V. Animais peçonhentos no

Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes. 2^o éd. São Paulo: Sarvier; 2009. 540 p.

86. Borges MH, Soares AM, Rodrigues VM, Oliveira F, Fransheschi AM, Rucavado A, et al. Neutralization of proteases from Bothrops snake venoms by the aqueous extract from *Casearia sylvestris* (Flacourtiaceae). *Toxicon*. déc 2001;39(12):1863-9.
87. Cavalcante WLG, Campos TO, Dal Pai-Silva M, Pereira PS, Oliveira CZ, Soares AM, et al. Neutralization of snake venom phospholipase A2 toxins by aqueous extract of *Casearia sylvestris* (Flacourtiaceae) in mouse neuromuscular preparation. *J Ethnopharmacol*. 25 juill 2007;112(3):490-7.
88. Izidoro LFM, Rodrigues VM, Rodrigues RS, Ferro EV, Hamaguchi A, Giglio JR, et al. Neutralization of some hematological and hemostatic alterations induced by neuwiedase, a metalloproteinase isolated from *Bothrops neuwiedi pauloensis* snake venom, by the aqueous extract from *Casearia mariquitensis* (Flacourtiaceae). *Biochimie*. juill 2003;85(7):669-75.
89. da Silva JO, Coppede JS, Fernandes VC, Sant'ana CD, Ticli FK, Mazzi MV, et al. Antihemorrhagic, antinucleolytic and other antiophidian properties of the aqueous extract from *Pentaclethra macroloba*. *J Ethnopharmacol*. 22 août 2005;100(1-2):145-52.
90. Maiorano VA, Marcussi S, Daher MAF, Oliveira CZ, Couto LB, Gomes OA, et al. Antiophidian properties of the aqueous extract of *Mikania glomerata*. *J Ethnopharmacol*. 1 déc 2005;102(3):364-70.
91. Oliveira CZ, Maiorano VA, Marcussi S, Sant'ana CD, Januário AH, Lourenço MV, et al. Anticoagulant and antifibrinogenolytic properties of the aqueous extract from *Bauhinia forficata* against snake venoms. *J Ethnopharmacol*. 8 avr 2005;98(1-2):213-6.
92. Ticli FK, Hage LIS, Cambraia RS, Pereira PS, Magro AJ, Fontes MRM, et al. Rosmarinic acid, a new snake venom phospholipase A2 inhibitor from *Cordia verbenacea* (Boraginaceae): antiserum action potentiation and molecular interaction. *Toxicon*. 1 sept 2005;46(3):318-27.
93. Fernandes RS, Costa TR, Marcussi S, Bernardes CP, Menaldo DL, Rodríguez González II, et al. Neutralization of pharmacological and toxic activities of *Bothrops jararacussu* snake venom and isolated myotoxins by *Serjania erecta* methanolic extract and its fractions. *J Venom Anim Toxins Trop Dis*. 2011;17(1):85-93.
94. Patiño AC, Benjumea DM, Pereañez JA. Inhibition of venom serine proteinase and metalloproteinase activities by *Renealmia alpinia* (Zingiberaceae) extracts: comparison of wild and in vitro propagated plants. *J Ethnopharmacol*. 16 sept 2013;149(2):590-6.
95. Veronese ELG, Esmeraldino LE, Trombone APF, Santana AE, Bechara GH, Kettelhut I, et al. Inhibition of the myotoxic activity of *Bothrops jararacussu* venom and its two major myotoxins, BthTX-I and BthTX-II, by the aqueous extract of *Tabernaemontana catharinensis* A. DC. (Apocynaceae). *Phytomedicine Int J Phytother Phytopharm*. janv 2005;12(1-2):123-30.
96. Magalhães A, Santos GBD, Verdam MCDS, Fraporti L, Malheiro A, Lima ES, et al. Inhibition of the inflammatory and coagulant action of *Bothrops atrox* venom by the plant species *Marsypianthes chamaedrys*. *J Ethnopharmacol*. 8 mars 2011;134(1):82-8.
97. Strauch MA, Tomaz MA, Monteiro-Machado M, Ricardo HD, Cons BL, Fernandes FFA, et al. Antiophidic activity of the extract of the Amazon plant *Humirianthera ampla* and constituents. *J*

Ethnopharmacol. 9 janv 2013;145(1):50-8.

98. Mourão de Moura VM de, de Sousa LAF, de Oliveira RB, Moura da Silva AM, de M. Chalkidis H, Nascimento da Silva M, et al. Inhibition of the principal enzymatic and biological effects of the crude venom of *Bothrops atrox* by plant extracts. *J Med Plants Res.* 2013;7(31):2330-7.
99. Theakston RD, Reid HA, Larrick JW, Kaplan J, Yost JA. Snake venom antibodies in Ecuadorian Indians. *J Trop Med Hyg.* oct 1981;84(5):199-202.
100. Theakston RD, Reid HA, Iddon D, Larrick JW. Protective effect of snake venom antibodies in sera of previous snake bite victims. *Ann Trop Med Parasitol.* juin 1983;77(3):311-4.
101. Sanchez A, Wagoner KE, Rollin PE. Sequence-based human leukocyte antigen-B typing of patients infected with Ebola virus in Uganda in 2000: identification of alleles associated with fatal and nonfatal disease outcomes. *J Infect Dis.* 15 nov 2007;196 Suppl 2:S329-336.
102. Naulleau G, Bonnet X, Duret S. Déplacements et domaines vitaux des femelles reproductrices de vipères aspic *Vipera aspis* (Reptilia, Viperidae) dans le centre ouest de la France. In: *Bulletin de la Société herpétologique de France.* Société herpétologique de France; 1996. p. 5-18.

ANNEXES

Annexe 1. Protocole de prise en charge des envenimations ophidiennes au CHOG (1/2)

1

Evaluation du terrain : mode de vie / ATCD médico-chirurgicaux / allergie / traitements habituels
Terrain à risque = _enfant / personne âgée / grossesse (surmortalité fœtale)

CLINIQUE : la morsure

Où ? (« exemple : forêt, proche de la crique machin »)

Quand ? (jour / heure)

Comment ? (« marché dessus » / « manipulation »)

Par quoi ? Taille - aspect du serpent

Descriptif de la lésion :

- Nombre de traces de crochets
- Distance entre les 2 crochets
- Site de(s) morsure(s)
- Signes locaux : phlyctènes ? saignements ?
- Signes régionaux : œdème ? phlyctènes ...
- Signes généraux

Examen complet dont ECG & examen neuro détaillé
(N. crâniens, ptosis, ROT, acouphènes, diplopie ...)

La biologie : NFS, plaquettes, TP, TCA, fibrinogène, urée, créatinémie

Dans tous les cas (hors défaillance vitale)

- . Calmer / rassurer le patient
- . Oter bagues, bijoux... pouvant bloquer la circulation
- . Déshabiller (couper vêtements du segment concerné)
- . Traitement local (désinfection de la plaie à la bétadine x3/j)
- . Antalgie (CI aux traitements anticoagulants types AINS)
- . Antibio prophylaxie (amoxi-clav de 1° intention hors CI)
- . VAT
- . Immobilisation par bandage lâche, position fonctionnelle
- . Surélévation du membre
- . A jeûn (jusqu'à exclusion d'une indication de sérothérapie)

2

Grader l'envenimation

Grade	Syndrome vipérin		Résultats biologiques	Syndrome cobraïque	Signes généraux Hémodynamique
	Syndrome local	Hémorragies			
0	douleur modérée, traces de crochets pas d'œdème	aucune	normale	aucun	aucun
1	douleur marquée œdème ne dépassant pas le coude ou le genou	aucune	troubles mineurs de l'hémostase 80 < Plaquettes < 150 Giga/L 45 % < TP < 70 % 1g/L < Fibrinogène < 2 g/L	aucun	aucun
2	œdème dépassant le coude ou le genou phlyctène(s) nécrose mineure	saignement modéré au niveau de la morsure, des points de ponction hématurie, gingivorragies	coagulopathie * Plaquettes < 80 Giga/L TP < 45 % - TCA x 2 Fibrinogène < 1g/L Créatinine > 120µmol/L	signes neurologiques d'alerte (ptosis, etc)	vomissements, diarrhée, douleur thoracique ou abdominale hypotension tachycardie
3	œdème atteignant ou dépassant la racine du membre nécrose étendue	hémorragie grave épistaxis, hémoptysie, saignement digestif	coagulopathie et Hb < 9 g/dL	détresse respiratoire coma convulsions	état de choc

* ou temps de coagulation sur tube sec > 20 minutes

** grade supérieur

- grossesse,
- âge < 11 ans ou > 60 ans,
- poids corporel < 25 kg,
- morsure au visage ou au cou,
- antécédents : ulcère digestif, tuberculose, etc...

G. MION - 2008

49

3

Conduite à tenir

Grade de l'envenimation	
Grade 0	Observation de 6 heures (être sûr que cela n'évolue pas en gr. 1)
Grade 1	Surveillance hospitalière d'au moins 24 heures & contrôle biologique /6h (être sûr que cela n'évolue pas en gr. 2)
Grade 2	<u>Sérum anti-venimeux</u> le plus précocement possible, au mieux dans les 6 premières heures, mais encore possible 36h après la morsure en fonction de la sévérité (bénéfice / risque)
Grade 3	

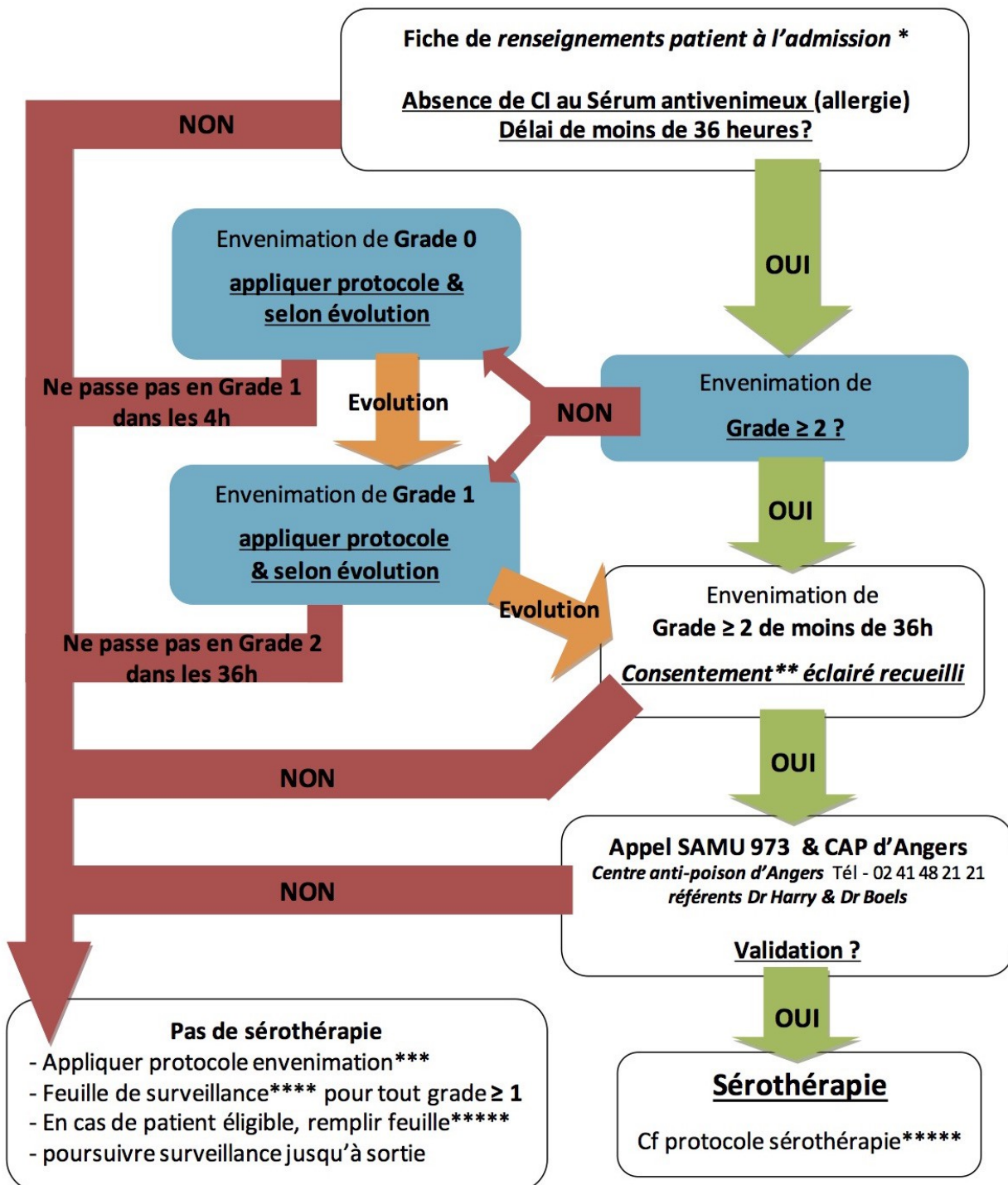
Mettre en place la **FEUILLE DE SURVEILLANCE**

(cf. page 3)

Voir

**PROTOCOLE SERUM ANTI-
VENIMEUX : ANTIVIPMYN-
TRI®**

Protocole de prise en charge des envenimations ophidiennes au CHOG (2/2)



* fiche de renseignements patients à l'admission (page 2)

** Consentement éclairé du patient ou de son représentant légal (page 5)

*** Protocole prise en charge envenimation ophidienne (page 1)

**** Feuille de surveillance (page 3)

***** Protocole administration de la sérothérapie (page 7)

Annexe 2. Fiche de recueil utilisée pour l'étude

Patient n°

âge

sexe

antécédents médico-chirurgicaux

traitement habituel

adresse

profession

nationalité

date et heure de la morsure

lieu

circonstances

identité du serpent

zone mordue

Gravité des **signes cliniques** :

	0	1	2	3
douleur				
oedème				
hémorragie(s)				
phlyctène(s)				
nécrose				
signes généraux				
signes neurologiques				

Bilans biologiques itératifs :

	bilan 1	bilan 2	bilan 3	bilan 4	bilan 5	bilan 6	bilan 7	bilan 8	bilan 9	bilan 10	...	bilan n
délai (h)												
TP (%)												
TCA ratio												
fibrinogène (g/l)												
plaquettes (/mm ³)												
créatinine (μmol/l)												

Grade de l'envenimation :

Durée d'hospitalisation :

Administration d'**Antivipmyn Tri®** ?

Délai d'administration :

Dose (amp.) :

Effets indésirables :

Complications :

Chirurgie :

Dialyse :

Décès :

Annexe 3. Posologie d'Antivipmyn Tri® recommandée par le fabricant (notice médicament)

DOSIS

La dosis inicial o de sostén, según el grado de envenenamiento, se administrará a la siguiente dosis, durante el tiempo que sea necesario.

GRADO DE ENVENAMAMIENTO	SÍNTOMAS (CUARDO CLÍNICO)	ADULTOS		NIÑOS	
		DOSIS INICIAL	DOSIS DE SOSTEN	DOSIS INICIAL	DOSIS DE SOSTEN
SOSPECHA	Antecedente de mordedura reciente, por una víbora, huellas de colmillos y dolor local.	OBSERVACIÓN			
GRADO 1 O LEVE	Antecedente de mordedura reciente, por una víbora, huellas de colmillos, hemorragias por los orificios de la mordedura, dolor alrededor del área mordida, inflamación de 10 cm o menos de diámetro en el miembro afectado.	3 a 5 Frascos I.V.	5 Frascos I.V.	6 a 10 Frascos I.V.	5 Frascos I.V.
GRADO 2 O MODERADO	Mismo cuadro del Grado 1, pero más acentuado, inflamación de 10 cm o más en miembro afectado náusea, vómito, ampollas con contenido líquido de color blanquecino o sanguinolento, disminución en la cantidad de orina. De contar con laboratorio las pruebas de coagulación y otra determinación de laboratorio están alteradas.	6 a 10 Frascos I.V.	5 Frascos I.V.	15 Frascos I.V.	5 Frascos I.V.
GRADO 3 O SEVERO	Mismos síntomas del Grado 2 más acentuados y además presencia de tejido negruzco, mal oliente (tejido muerto) en el miembro o área mordida, dolor abdominal, hemorragia por la nariz, boca y/o ano, o por todas ellas, presencia de sangre en la orina y las pruebas de laboratorio muy alteradas.	11 a 15 Frascos I.V.	6 a 8 Frascos I.V.	20 a 30 Frascos I.V.	10 a 15 Frascos I.V.
GRADO 4 O MUY SEVERO	Mismos síntomas del Grado 3 más acentuados, se acompaña de alteraciones de varios órganos y pérdida de la conciencia.	16 ó más Frascos I.V.	8 ó más Frascos I.V.	31 ó más Frascos I.V.	16 ó más Frascos I.V.

Una dosis es igual a 1 frasco de Antivipmyn Tri®
Al término de la dosis inicial, continuar con la dosis de sostén y repetirla cada 4 hrs.

FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1. Vue latérale d'un crâne de Vipéridé : bouche fermée (en haut) et bouche ouverte (en bas), illustrant la denture solénoglyphe. (D'après J-C. Rage)

Figure 2. De gauche à droite : Tête d'un grage (face dorsale). (D'après J-P. Chippaux). – Écailles carénées d'un Crotaliné. (Source internet) – Râpe à manioc traditionnelle. (Collection X. Heckmann)

Figure 3. Distribution de *Bothrops atrox* à travers l'Amérique du Sud. (Source OMS)

Figure 4. Les six espèces de Crotalinae présentes en Guyane. De gauche à droite, en haut : *Bothrops atrox* (Collection C. Marty), *Bothrops brazili* (Collection C. Marty) et *Bothrops bilineatus* (Collection M. Dewynter). En bas : *Bothrops taeniatus* (Collection P. Kok), *Lachesis muta* (Collection M. Dewynter) et *Crotalus durissus*. (Collection M. Dewynter)

Figure 5. Abattis (à gauche) et camp d'orpaillage clandestin (à droite), deux altérations anthropiques du milieu selvatique qui sont fréquemment le théâtre d'envenimations. (Source internet)

Figure 6. Diagramme ombrothermique de Saint-Laurent-du-Maroni.

Figure 7. Distribution des groupes humains en Guyane. (D'après Grenand P. et F.)

Figure 8. Répartition des structures de soins en Guyane. (D'après Ville M. et Brousse P.)

Figure 9. Composition protéique du venin des spécimens de *Bothrops atrox* vivant au nord du Bassin Amazonien. Établie à partir des données de Calvete et al.

Figure 10. Composition protéique du venin de spécimens guyanais de *Crotalus durissus*. (D'après Calvete et al.)

Figure 11. Composition protéique du venin de *Lachesis muta*. (D'après Sanz et al.)

Figure 12. Action du venin de *B. atrox* sur l'hémostase secondaire : serine protéases (en violet) et métalloprotéases (en bleu).

Figure 13. Zones d'immunisation recommandées chez le cheval (à gauche) et fractionnement des immunoglobulines antivenimeuses (à droite).

Figure 14. Conditionnement de l'Antivipmyn Tri®.

Figure 15. Zones mordues.

Figure 16. Répartition des patients par tranches d'âge.

Figure 17. Répartition des patients selon l'heure de la morsure.

Figure 18. Patient 7. Saignement intarissable au point de morsure. (Collection X. Heckmann)

Figure 19. Patient 29. Évolution du TP et du TCAr.

Figure 20. Patient 44. Bourgeonnement cutané après excision de la nécrose au pied droit, prêt pour la greffe de peau. (Collection E. Butin)

Figure 21. Cinétique spontanée du TP après une envenimation par Crotaliné de grade 2 et supérieur. Axe des abscisses gradué en jours depuis l'instant de la morsure.

Figure 22. Cinétique spontanée du TCA ratio après une envenimation par Crotaliné de grade 2 et plus. Axe des abscisses gradué en jours depuis l'instant de la morsure.

Figure 23. Les seize localités de collecte de *B. atrox* dans l'étude de Calvete et al. assortie des compositions de venins retrouvés à El Paují (VEN) et Santarém (BRA).

Figure 24. *Xenodon rhabdocephalus* (à gauche) (Collection M. Lamouille) et *Thalesius viridis* (à droite) (Collection C. et T. Lehmann).

Figure 25. De gauche à droite : *Mikania guaco*, *Dracontium polyphyllum* et *Psychotria ulviformis*. (Source internet)

Figure 26. À gauche : Projection de l'habitat spontané à Saint-Laurent à l'horizon 2030. (Source AFD) À droite : Une habitation à Saül. (Collection F. Starace)

Tableau 1. Clé de détermination des Crotalinés guyanais. (D'après Chippaux J-P. et Starace F.)

Tableau 2. Clé de détermination des espèces guyanaises du genre *Bothrops*. (D'après Chippaux J-P. et Starace F.)

Tableau 3. DL₅₀, MHD et capacités glandulaires moyennes des Crotalinés guyanais.

Tableau 4. Gravité du syndrome vipérin. (D'après Larréché et al., 2008)

Tableau 5. Gravité des envenimations bothropiques. (D'après Otero-Patiño et Ministério da Saúde, Brasil)

Tableau 6. Comparabilité des deux groupes de l'étude.

Tableau 7. Résultats relatifs aux critères de jugement secondaires.

Tableau 8. Liste des antivenins recommandés par l'OMS pour le traitement des envenimations par *Bothrops atrox*.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, en présence des maîtres de cette école et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité qui la régissent.

Mon premier souci sera, de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous les éléments physiques et mentaux, individuels, collectifs et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients de décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai influencer ni par la recherche du gain ni par la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés.

Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers.

Et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances, sans acharnement.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Que je sois modéré en tout, mais insatiable de mon amour de la science.

Je n'entreprendrai rien qui ne dépasse mes compétences ; je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses,

Que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

**UNIVERSITE DES ANTILLES
FACULTE DE MEDECINE HYACINTHE BASTARAUD**

DEMANDE D'IMPRIMATUR

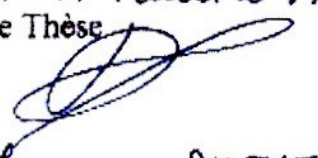
Thèse pour obtenir le grade de Docteur en Médecine
(Spécialité Médecine Générale - Médecine Spécialisée)

Présentée par : M. HECKMANN Xavier
Né(e) le 17 mars 1987 à Haguenau
Département Bas-Rhin Pays France

Et
Intitulée... PLACE DE L'IMMUNOTHÉRAPIE DANS LES ENVENIMENTS PAR ...
CROTALINAE DANS L'OUEST GUYANAIS

Jury proposé

Président : Mme ou M le Professeur..... DUEYMES Maryvonne
Juges : Mme ou M le Professeur..... COUPPIÉ Pierre
Mme ou M le Professeur..... NACHER MATHIEU
Mme ou M le Docteur MARTY Christian
Mme ou M le Professeur.....

Vu Pointe-À-Pitre, le 17 Février 2017 Le Président de Thèse  Professeur Maryvonne DUEYMES	Pour accord Pointe-À-Pitre, le 20/02/2017 Le Doyen de la Faculté de Médecine  Professeur Raymond CESAIRE
AUTORISE A SOUTENIR ET A IMPRIMER LA THESE Pointe-À-Pitre, le Le Président de l'Université des Antilles  Professeur EUSTASE Janky	

NOM ET PRÉNOM : HECKMANN Xavier

SUJET DE LA THÈSE : PLACE DE L'IMMUNOTHÉRAPIE DANS LES ENVENIMATIONS PAR CROTALINAE DANS L'OUEST GUYANAIS

THÈSE : MÉDECINE

Qualification : Médecine Générale

ANNÉE : 2017

NUMÉRO D'IDENTIFICATION : 2017ANTI0137

MOTS-CLÉS : Envenimations – Crotalinae – Immunothérapie – Coagulopathie – *Bothrops* sp.

Introduction. En Guyane, la plupart des morsures de serpents sont causées par les Crotalinés, entraînant coagulopathie et nécrose tissulaire aux conséquences parfois sévères. Le traitement recommandé par l'OMS est l'immunothérapie antivenimeuse. Depuis fin 2014, le Centre Hospitalier de l'Ouest Guyanais (CHOG) expérimente un antivenin polyvalent : l'Antivipmyn Tri[®], qui serait actif contre les genres *Bothrops*, *Lachesis* et *Crotalus*. Les objectifs de cette étude étaient de comparer la cinétique des troubles de l'hémostase et la survenue de complications sous antivenin par rapport à l'évolution spontanée.

Matériel & Méthodes. Une étude comparative rétrospective a été conduite auprès des patients hospitalisés au CHOG entre janvier 2013 et juin 2016 présentant un tableau d'envenimation de gravité supérieure ou égale à 2 de la classification de Larréché & Mion. Les critères de jugement principaux étaient les délais de correction du TP (> 50%), du TCA ratio (< 1,5) et de la fibrinogénémie (> 1g/L). Les critères secondaires étaient la durée d'hospitalisation, les recours à la chirurgie et à la dialyse.

Résultats. 63 patients ont été inclus : 28 dans le groupe antivenin, 35 dans le groupe témoin. Les deux groupes ne différaient pas en terme d'âge, de sexe ou de gravité. Le temps de correction moyen du TP était de 34,2 heures dans le groupe antivenin contre 37,6 heures dans le groupe témoin (p=0,40), pour le TCAr : 21,5 heures contre 24 heures (p=0,54) et pour le fibrinogène : 23,2 heures contre 40,5 heures (p=0,12) respectivement. Nous n'avons observé aucune différence significative concernant les critères secondaires.

Discussion. Cette étude n'a pas permis de mettre en évidence une efficacité de l'antivenin sur les paramètres biologiques ou cliniques étudiés. Les causes possibles sont discutées, assorties d'alternatives pour la prise en charge de ces envenimations en Guyane.

JURY : Président : Pr DUEYMES Maryvonne

Juges : Pr COUPPIÉ Pierre
Pr NACHER Mathieu
Dr MARTY Christian

Directeur de thèse : Dr LEHIDA ANDI Ibrahim