

N°21

Juillet
2003

VIGItoX

Comité de rédaction

J. Descotes
C. Pulce
C. Payen
F. Testud
T. Vial

*Centre Antipoison - Centre de Pharmacovigilance
Hôpital Edouard Herriot, Place d'Arsonval, 69437 Lyon cedex 03*

Editorial : Vers une redéfinition de la Toxicovigilance ?

Bien qu'il s'agisse de l'une des plus anciennes vigilances (créée en 1981), la toxicovigilance est loin d'occuper la même place que d'autres vigilances, parfois très récentes, dans le dispositif national de surveillance sanitaire. On peut s'interroger sur les raisons d'une telle situation. L'absence de définition claire (la toxicovigilance a longtemps été définie par ce qu'elle n'était pas plutôt que parce qu'elle devait être) et l'ambiguïté entre toxicovigilance et centres antipoison (si les seconds doivent apporter leur contribution à la première, celle-ci ne saurait assurer toutes les missions des centres antipoison), y ont certainement contribué. Une réflexion est en cours au plus haut niveau. On ne peut que souhaiter qu'elle aboutisse à la mise en place d'une toxicovigilance bien organisée et efficace. Dans notre société si préoccupée par sa sécurité, il est en effet indispensable que les risques toxiques occupent, au sein du dispositif de surveillance sanitaire d'une organisation structurée et efficace à même de détecter l'émergence de nouveaux problèmes, de surveiller les populations exposées ou à risque et, de proposer des mesures de protection ou d'éviction reposant sur des données toxicologiques validées. Gageons que l'été sera porteur d'un nouveau projet !

J. Descotes

Question-Réponse : Acide chlorhydrique-piscines

Question

Quelle est la toxicité de l'acide chlorhydrique utilisé pour le traitement de l'eau des piscines ? La désinfection de notre bassin est assurée par un régulateur de pH comportant une pompe-doseuse et un bidon de 32 litres d'acide chlorhydrique à 33 %. Quels seraient les risques pour notre santé en cas de dysfonctionnement de l'appareil avec fuite du contenu du bidon dans le bassin ?

Réponse

Des solutions concentrées d'acide chlorhydrique sont effectivement utilisées comme source de chlore pour le traitement de l'eau de piscines privées, même si la plupart des installations destinées aux particuliers font actuellement appel à des générateurs solides - en général sous forme de galets - à base de sels des acides di- et trichloroisocyanurique, où aux procédés dits "par électrolyse du sel".

L'acide chlorhydrique (HCl) est un acide

minéral fort. A l'état pur ou concentré (au-delà de 20-25 %), il est caustique et provoque de graves brûlures des tissus avec lesquels il entre en contact : la peau et l'œil en cas de projection accidentelle ; la bouche, l'œsophage et surtout l'estomac en cas d'ingestion. En cas d'ingestion massive d'HCl concentré, par exemple dans un contexte suicidaire, une hémolyse, une hyperchlorémie et surtout une perforation du tube digestif sont possibles. Lorsqu'il est dilué à moins de 1 ou 2 %, l'HCl n'est plus qu'irritant, à l'origine de picotements des yeux et de rougeurs de la peau en cas de projection, de douleurs épigastriques banales (« brûlures d'estomac ») en cas d'ingestion accidentelle. Il faut se rappeler que dans l'estomac le pH est compris entre 1 et 2 du fait d'une sécrétion physiologique d'acide chlorhydrique. Entre les deux, tout dépend du volume de produit mis en jeu, du temps de contact...

La fuite accidentelle d'un bidon de 32 l d'HCl à 33 % dans une piscine standard de 40 m³

Dans ce numéro :

Editorial	1
Question-Réponse : Acide chlorhydrique piscines	1-2
Risque des IEC et des sartans au cours de la grossesse	2
L'intoxication par l'acide valproïque : un risque de dysfonctionnement mitochondrial	3
Soumission chimique	3
Photosensibilité médicamenteuse	4
Fiche technique Les envenimations vipérines en France	

produirait une teneur en HCl de 0,025 % ; avec une densité de l'HCl à 33 % de 1,17, cela génère une concentration en chlore d'environ 300 mg/l. Cette concentration est bien sûr très supérieure à celles qui sont recommandées pour le traitement de l'eau des piscines (0,5 à 1,5 mg/l de chlore actif lorsque l'apport est direct, entre 2 et 4 mg/l quand l'apport se fait sous forme combinée), mais reste relativement faible en absolu. Les effets prévisibles dans ce contexte se limitent à des irritations modérées et transitoires des yeux ; l'ingestion accidentelle par un baigneur d'une gorgée de l'eau du bassin serait sans autre conséquence qu'un goût acidulé dans la bouche. Ainsi, en 2000, dans une piscine municipale de la région lyonnaise, une erreur d'interprétation des dosages colorimétriques réalisés par l'agent d'entretien a conduit à des apports successifs de chlore et à une teneur comprise entre 50 et 100 mg/l : un seul cas de rougeur oculaire a été signalé chez un enfant.

Plus le taux de chlore est élevé dans l'eau, plus grande est la formation de chloramines par réaction avec les molécules

organiques azotées (sueur, urine) apportées par les baigneurs. Les chloramines sont très volatiles : ce sont elles, et non le chlore libre de l'eau du bassin, qui sont responsables des phénomènes irritatifs oculaires, rhinopharyngés et respiratoires dont se plaignent les usagers réguliers. Ces manifestations surviennent surtout chez le personnel des piscines publiques couvertes, en particulier les maîtres nageurs, mais très exceptionnellement chez les propriétaires de piscine privée en plein air.

Au total, un dysfonctionnement du régulateur de pH de votre piscine conduit à une surchloration de l'eau du bassin, sans conséquence sanitaire sérieuse pour les baigneurs mais pouvant induire des désagréments passagers sous forme de picotements oculaires et de légères rougeurs cutanées. Leur survenue impose de remonter le pH à l'aide de carbonate de sodium (matière active des produits dits « pH plus ») ainsi qu'une rapide intervention sur le régulateur défectueux.

F. Testud

Risque des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et des antagonistes de l'angiotensine II (Sartans) au cours de la grossesse

Le risque d'un traitement par IEC au-delà du premier trimestre de la grossesse est parfaitement établi. En cas de poursuite du traitement au 2^{ème} et au 3^{ème} trimestre de la grossesse, il a été décrit des cas d'altération de la fonction rénale fœtale pouvant se compliquer d'un oligoamnios, d'une insuffisance rénale néonatale, et, dans les cas les plus sévères, d'une anurie irréversible. Ces anomalies correspondent typiquement à un effet foetotoxique qui s'exprime après la fin de l'embryogenèse. Quelques observations ont également rapporté des anomalies de l'ossification de la voûte crânienne, sans que l'on ait pu déterminer de période à risque particulière.

Par analogie avec les IEC, et notamment en raison de leur cible d'action commune, on a admis que les sartans (candésartan, éprosartan, irbésartan, losartan, telmisartan et valsartan) pouvaient exercer les mêmes effets délétères sur le fœtus. Cette extrapolation était confortée par des données animales de foetotoxicité (altération de la fonction et du flux sanguin rénal) comparables à celles observées lors d'administration de captopril. Il était donc licite de contre-indiquer formellement leur utilisation chez la femme enceinte durant les 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse, ce qui figure clairement dans la rubrique grossesse de la monographie de ces médicaments. Il n'est cependant pas certain que cette information ait été parfaitement intégrée.

Le centre de pharmacovigilance de Paris Fernand Widai a analysé les données de la littérature ainsi que les observations enregistrées dans la base nationale de pharmacovigilance. Ceci a permis de retrouver au moins 14 observations rapportant un effet indésirable chez le fœtus ou le nouveau-né de mères exposées à des sartans jusqu'au 3^{ème} trimestre de la grossesse, voire jusqu'à l'accouchement. Les effets mentionnés comportaient un oligoamnios ou un anamnios, parfois réversibles à l'arrêt du traitement, ou une insuffisance rénale oligo-anurique constatée à la naissance. Les 10 cas les plus sévères se sont soldés, soit par une interruption

thérapeutique de grossesse en raison de la persistance de l'anamnios, soit par une mort in utero, soit par un décès néonatal précoce dans un contexte de défaillance multiviscérale. Une dysgénésie tubulo-rénale avec absence de différenciation des tubules cortico-médullaires a parfois été retrouvée à l'examen histologique de quelques cas. L'existence d'autres anomalies (dysmorphie faciale, anomalies des extrémités des membres, hypoplasie pulmonaire...) sont probablement consécutives à l'oligoamnios.

En pratique il est essentiel d'interrompre rapidement un traitement par sartan dès la découverte de la grossesse, et d'envisager les alternatives thérapeutiques habituelles du traitement de l'hypertension artérielle pendant la grossesse (méthylodopa, clonidine ou bêta-bloquants). Si la grossesse est découverte de façon tardive avec une exposition au traitement au cours du 2^{ème} voire du 3^{ème} trimestre de la grossesse, il conviendra de surveiller la fonction rénale fœtale.

En ce qui concerne l'exposition au premier trimestre, il n'existe actuellement pas d'élément en faveur d'un risque malformatif. En effet, les études animales n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène avec cette classe médicamenteuse, ce qui représente une présomption d'innocuité pour l'espèce humaine. Les quelques données disponibles sont rassurantes, mais il faut souligner qu'elles sont encore insuffisantes.

En raison d'alternatives thérapeutiques bien souvent disponibles, les IEC et les sartans devraient être évités chez des femmes en âge de procréer. En cas d'indication formelle, il est impératif d'informer correctement les patientes sur la nécessité de consulter en cas de grossesse afin d'adapter rapidement le traitement, ou mieux de planifier la grossesse. Comme pour les AINS, l'exemple des IEC et des sartans montre que le risque fœtal est tout aussi important à prendre en compte que le risque malformatif.

T. Vial

L'intoxication par l'acide valproïque : un risque de dysfonctionnement mitochondrial

L'acide valproïque (Dépakine®), initialement prescrit comme anti-épileptique, est actuellement largement indiqué en psychiatrie comme thymo-régulateur en substitution du lithium. Cette utilisation fait appel à 2 "prodrogues" de l'acide valproïque que sont le valpromide (Dépamide®) et le divalproate (Dépakote®). L'intégration de ces molécules dans l'arsenal thérapeutique des psychoses maniaco-dépressives, est à l'origine d'une nette augmentation des cas de surdosage par l'acide valproïque. Ces intoxications, principalement marquées par des troubles de consciences, sont habituellement bénignes. Cependant, il faut rappeler la survenue possible, bien que rare, d'encéphalopathies hépatiques proches du classique syndrome de Reye. En raison de leur similitude avec certains accidents rapportés en thérapeutique, l'importance du surdosage n'apparaît pas être un facteur pronostique déterminant dans la survenue d'une telle complication. Leur rareté conforte l'idée d'une idiosyncrasie en relation avec un possible déficit enzymatique partiel mitochondrial. Un bilan métabolique approprié est indispensable en cas d'aggravation d'un quelconque surdosage en acide valproïque.

Cas clinique

Une femme de 43 ans, aux antécédents d'asthme modéré et de dépression traitée par Dépamide®, est admise aux urgences (J0) pour une intoxication volontaire associant Dépamide® et Noctran®. L'heure de la prise médicamenteuse et la dose ingérée restent indéterminées. A l'admission, la patiente est somnolente. En raison d'un taux plasmatique d'acide valproïque à 27 mg/l (taux thérapeutiques entre 30 et 100 mg/l) et d'une absence de benzodiazépine au screening toxicologique sanguin, la patiente bénéficie d'une surveillance simple. Dix heures plus tard, elle présente un épisode de dyspnée aiguë d'allure spastique nécessitant une mutation en réanimation sous ventilation assistée. Dans les heures suivantes, apparaît une acidose lactique sévère (pH inférieur à 7,20 et lactates à 9,5 mmol/l) alors que les constantes hémodynamiques restent stables et qu'un état d'hyperventilation est maintenu. Dans le même temps, l'acide valproïque s'élève à 200mg/l. Un traitement par L-carnitine est débuté avec une correction rapide de l'acidose lactique alors que l'ammoniémie,

initialement normale, s'élève à 300 µmol/l avec installation d'une encéphalopathie clinique, de stade III à l'EEG. L'amélioration sera lentement progressive avec normalisation de l'ammoniémie et récupération de taux infra-thérapeutiques d'acide valproïque à J6 et disparition des signes d'encéphalopathie à J8 permettant l'extubation et la mutation en service de médecine puis de psychiatrie.

Commentaires

L'acide valproïque est métabolisé au niveau mitochondrial hépatique. En raison de sa structure proche de celle des acides gras, il interfère avec le transport intramitochondrial des acides gras par un mécanisme de compétition au niveau de la L-carnitine. Cette interférence perturbe le métabolisme β -oxydatif mitochondrial avec diminution des substrats du cycle de Krebs et altération potentielle de l'équilibre d'oxydo-réduction de la chaîne respiratoire cellulaire. Une acidose lactique peut en résulter. Les acides gras non métabolisés peuvent s'accumuler dans le cytosol hépatique avec formation possible d'une stéatose microvésiculaire. Par ailleurs, l'acide valproïque agit sur le cycle de l'urée, soit directement en inhibant la carbamyl-phosphate-synthétase, soit indirectement par l'intermédiaire des perturbations du cycle de Krebs. Cette action peut se traduire par une hyperammoniémie pouvant aggraver le dysfonctionnement du cycle de Krebs. L'expression de ces anomalies métaboliques pourrait révéler un déficit enzymatique sous-jacent et expliquer l'évolution possible de certains cas vers le décès dans un contexte d'œdème cérébral avec hyperammoniémie, voisin du syndrome de Reye. Leur traitement demeure essentiellement symptomatique. L'intérêt de l'hémodialyse n'a pas été formellement démontré, mais son utilisation peut être envisagée pour corriger des troubles métaboliques sévères et/ou diminuer des taux plasmatiques très élevés (l'acide valproïque est fortement lié aux protéines plasmatiques, mais cette liaison est dose-dépendante et saturable). Au regard d'arguments physiopathologiques, et bien que d'efficacité non validée, l'administration de L-carnitine, pourvue d'une excellente tolérance, doit être envisagée.

C. Payen

Soumission chimique

La soumission chimique est définie comme l'administration de substances psychoactives à des fins délictuelles ou criminelles. Sa prévalence semble en augmentation. Elle touche surtout les personnes vulnérables : femmes seules, enfants, personnes âgées, qui sont victimes d'agressions sexuelles, d'actes de pédophilie, de vols ou violence physique. Outre les hypnotiques/anxiolytiques (benzodiazépines), toutes les substances psychoactives peuvent être en cause. Pour mieux détecter les cas de soumissions chimiques et les documenter, un système de recueil va être mis en place. Une fiche de recueil de données sera diffusée dans les services d'accueil et de traitement des urgences. La prise en charge d'un cas de soumission chimique comporte un interrogatoire de la victime pour préciser les circonstances et les symptômes observés, un bilan

somatique recherchant notamment les signes de violence sexuelle (première cause de soumission chimique) ou de prise de produits psychoactifs, et un dépistage toxicologique reposant sur des prélèvements sanguins et urinaires effectués dans des conditions rigoureuses. Un suivi psychologique est indispensable. Pour mieux déterminer l'ampleur du problème, un réseau de collecte et d'analyse de cas sera mis en place par l'AFSSAPS en collaboration avec les laboratoires de toxicologie analytique, les centres antipoison, les CEIP, les centres de pharmacovigilance et l'observatoire français des drogues et toxicomanies (OFDT). Les données collectées seront évaluées périodiquement.

J. Descotes

Définition

Il s'agit d'une réaction cutanée exagérée et/ou anormale à la lumière en relation avec la prise d'un médicament. Elle représente environ 10 % des photodermatoses. On distingue deux types de photosensibilités médicamenteuses : les réactions phototoxiques dues à l'effet direct de l'absorption de l'énergie lumineuse par le médicament présent au niveau de la peau et les réactions photoallergiques impliquant un mécanisme immunitaire.

Les réactions phototoxiques sont de loin les plus fréquentes et se présentent habituellement sous la forme d'un «coup de soleil» bien limité aux zones exposées à la lumière et de sévérité disproportionnée par rapport à l'exposition solaire (présence de bulles possibles). Elles s'observent plus volontiers chez les patients sensibles aux UVA. Cette réaction est liée à la capacité du médicament ou de l'un de ses métabolites d'absorber l'énergie lumineuse. Elle dépend de la quantité de médicament présent dans la peau (après une administration systémique ou l'utilisation d'un topique cutané) et de l'intensité de l'exposition solaire. Lorsque les conditions suffisantes sont réunies, les lésions cutanées apparaissent en quelques heures et régressent rapidement après l'arrêt de l'exposition médicamenteuse et/ou de l'exposition solaire. Des photo-onycholyses et des pigmentations anormales sont également possibles.

Les réactions photoallergiques, beaucoup plus rares, sont en relation avec une réaction d'hypersensibilité retardée à médiation cellulaire. Elles se traduisent par des lésions cutanées polymorphes eczématiformes et pseudo-urticariennes ou plus rarement par des lésions lichenoïdes ou lupiques. Ces lésions ne sont pas limitées aux seules zones cutanées exposées à la lumière. Elles nécessitent une sensibilisation préalable à un photoallergène et ne surviennent que chez certains individus prédisposés. Cette sensibilisation peut être favorisée par l'utilisation du médicament sous forme topique, comme cela est bien décrit avec les AINS (en particulier le kétoprofène) ou les phénothiazines comme la chlorproéthazine (Neuriplège®). Les lésions cutanées apparaissent après au moins 7 jours d'exposition au soleil chez un sujet non préalablement sensibilisé ; leur délai d'apparition est plus rapide lors d'une exposition solaire survenant au décours de traitements ultérieurs avec une symptomatologie pouvant être plus sévère. Après l'arrêt du médicament, les lésions cutanées régressent habituellement lentement, mais peuvent parfois persister ou récidiver plusieurs mois après l'épisode initial. La persistance des lésions peut réaliser alors un tableau voisin de la dermite actinique chronique. Chez les sujets préalablement sensibilisés, des réactions croisées avec des substances chimiquement proches ou communes sont possibles. C'est notamment le cas des réactions croisées entre le thiomersal et le piroxicam (via l'acide thiosalicylique) mais également entre le kétoprofène, l'acide tiaprofénique, le fénofibrate, le benzophénol et

ses dérivés largement répandus dans les filtres solaires et les cosmétiques.

Diagnostic des photosensibilités médicamenteuses

Le diagnostic de photosensibilité médicamenteuse repose sur l'aspect, la topographie des lésions cutanées et l'anamnèse des prises médicamenteuses. Les tests photobiologiques peuvent apporter une aide complémentaire au diagnostic en identifiant la molécule suspecte et éventuellement le mécanisme en cause et le risque de réaction croisée avec d'autres substances chimiquement apparentées.

Médicaments classiquement impliqués dans les photosensibilités médicamenteuses

Antibiotiques : fluoroquinolones, acide nalidixique, tétracyclines, sulfamides

Antifongiques : griseofulvine

Médicaments cardio-vasculaires : diurétiques thiazidiques, furosémide, amiodarone, quinidine, nifédipine, fénofibrate

AINS : kétoprofène, naproxène, piroxicam, acide tiaprofénique

Neuroleptiques phénothiaziniques : thioridazine, chlorpromazine

Rétinoïdes : isotrétinoïne, acitétrine

Anti-épileptiques : carbamazépine, phénytoïne

Antimitotiques : fluorouracil, méthotrexate

Antirhumatismaux : D-pénicillamine

Psoralènes

Prévention des photosensibilités médicamenteuses

L'intensité de l'exposition solaire favorisant la survenue des réactions de phototoxicité, la prévention est particulièrement importante en période estivale ou lors des voyages en pays tropicaux. La règle est simple : il ne faut pas prescrire de médicaments connus pour leur potentiel photosensibilisant en cas d'exposition solaire prévisible ou éviter toute exposition solaire à l'aide de protections efficaces (mise à l'ombre et port de vêtements couvrants). Les crèmes solaires, même d'indice de protection élevé et appliquées correctement, ne dispensent pas de ces moyens de protection. Si la prévention peut facilement être envisagée pour les médicaments ayant un pouvoir photosensibilisant connu, il n'en est pas de même pour un grand nombre d'autres traitements.

La reconnaissance d'une photosensibilisation médicamenteuse peut être ignorée en période estivale en raison de réactions cutanées bien souvent attribuées à la seule exposition solaire. Ainsi, toute réaction cutanée excessive en regard de l'exposition solaire rapportée devrait conduire à la recherche d'une prise médicamenteuse et à sa notification au réseau de pharmacovigilance.

M. Bruel, T. Vial

Ecrivez-nous
Centre Antipoison
Centre de Pharmacovigilance
Hôpital Edouard Herriot
Pavillon N
Place d'Arsonval
69437 Lyon cedex 03
Tél : 04 72 11 00 12 Fax : 04 72 11 69 85

Appelez-nous

Centre Antipoison
04 72 11 69 11

Toxicovigilance
04 72 11 01 89

Pharmacovigilance
04 72 11 69 97

Pharmaco
Dépendance
04 72 11 69 92

Pharmaco
Epidémiologie
04 72 66 64 38

La Fiche Technique de VIGItOX

VIGItOX n°21, Juillet 2003

Fiche Technique de Toxicovigilance

Les envenimations vipérines en France

En France, les seuls serpents venimeux présentant un risque pour l'homme sont les vipères, dont les principales variétés sont *Vipera aspis* (sud de la Loire) et *Vipera berus* (Nord et Massif Central), accessoirement *Vipera ursinii* (Alpes de Haute Provence) et *Vipera ammodytes* (frontière italienne). Il n'existe aucune source fiable permettant de chiffrer l'incidence des morsures de vipère dans notre pays ; on l'estime à près de 2000 cas par an (très inférieure aux piqures d'hyménoptères). Le centre antipoison de Lyon recense, chaque année, 45 à 60 cas de morsures. Contrairement aux idées reçues, la mortalité est très faible : 3 à 10 cas/an selon les auteurs et les formes symptomatiques ne représentent que la moitié des morsures. Ces chiffres s'expliquent par le caractère non systématique de l'envenimation : en effet, 30 à 40 % des morsures sont «sèches» ou «blanches» (absence d'injection de venin).

Pathogénie

Le venin est injecté sous pression dans l'hypoderme par un long crochet canaliculé. Il est composé essentiellement de toxines (myo-, neuro-, cardio- et hémotoxines) et d'enzymes (hyaluronidases, protéases, phospholipases...). Les myotoxines et les neurotoxines entraînent des paralysies musculaires; les cardiotoxines et hémotoxines sont à l'origine d'hémolyse, de troubles de la coagulation et de la perméabilité vasculaire, et de complications cardiaques. In vivo, le venin a une activité procoagulante à faible dose et anticoagulante à forte dose. La quantité maximale injectée est de l'ordre de 40 mg; le «stock» de venin de la vipère se reconstitue en 8 à 15 jours.

Toxicocinétique

Chez l'homme, les toxines apparaissent dans le sang dans les 30 minutes qui suivent la morsure. La demi-vie est de 8 heures environ. Un dosage rapide de la concentration du venin dans le sang et/ou les urines, au moyen d'un test ELISA®, est actuellement possible mais n'est pas de pratique courante. En raison d'une bonne corrélation avec la symptomatologie, le dosage sanguin pourrait permettre une sélection rapide des cas pouvant bénéficier précocement de l'immunothérapie. Les envenimations graves (grade 3) s'accompagnent de taux sanguins ≥ 15 ng/ml. Le dosage urinaire aurait l'intérêt de confirmer une envenimation diagnostiquée tardivement.

Clinique

- Signes locaux

- La douleur, vive, est le plus souvent immédiate, mais peut apparaître de façon différée, en relation avec l'extension de l'œdème.
- La trace des crochets, sous forme de deux effractions punctiformes séparées d'un cm peut être prise en défaut : trace unique en cas de piqure tangentielle à la peau, absence de trace totalement masquée par l'œdème ou l'hématome.
- L'œdème est initialement localisé à la zone piquée. Son extension rapide est un signe de gravité indiscutable. A l'inverse, son absence 3 heures après la morsure est en défaveur d'une envenimation, encore qu'il faille se méfier des formes retardées. La peau en regard de l'œdème est froide, lisse, tendue. Elle se parseme rapidement de plaques ecchymotiques violacées, de plaques livides et de zones purpuriques liées à des microthromboses. Dans les envenimations sévères, l'extension de l'œdème pourra atteindre la racine du membre, voire le tronc. L'œdème, régressif à partir du 4^{ème} jour, dure de 3 à 5 jours pour un œdème localisé, jusqu'à plusieurs semaines en cas d'œdème très étendu.
- Une adénopathie à la racine du membre mordu peut être retrouvée.

- Signes généraux

- Ils sont inconstants. Leur apparition laisse présager une envenimation grave.
- Une réaction vagale engendrée par le choc émotionnel et la douleur entraîne un malaise en général bref, sans hypotension mesurable.
 - Des signes digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée) peuvent survenir 30 minutes à quelques heures après la morsure.
 - Une hypotension artérielle, même modérée, accompagnée éventuellement d'une douleur thoracique et d'une tachycardie, signe le caractère systémique de l'envenimation. Dans les formes graves, elle évolue vers l'état de choc hypovolémique avec collapsus cardiovasculaire.
 - Une hyperthermie modérée (37,5-38°C), précoce et brève, est fréquente. Une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles est présente dans les formes modérées et graves.

- Complications

- Les complications locales se limitent à une nécrose superficielle localisée à la zone mordue.
- Les complications générales sont plus préoccupantes : déshydratation extra-cellulaire liée à l'œdème et aux pertes digestives ; œdème pulmonaire lésionnel (2^{ème} au 4^{ème} jour) le plus souvent associé à un état de choc,

de mauvais pronostic ; insuffisance rénale fonctionnelle rare ; manifestations neurologiques, peu fréquentes (sauf *Vipera ammodytes*) à type de vertiges, céphalées, agitation, troubles de conscience, asthénie, atteinte des nerfs crâniens ; phénomènes immuno-allergiques, rares mais potentiellement graves : urticaire géante, œdème de Quincke, dyspnée asthmatiforme, choc anaphylactique ; troubles de la coagulation marqués, soit par une hypercoagulabilité locale de courte durée (thromboses altérant la microcirculation), soit par une CIVD en cas de pénétration vasculaire directe du venin ; décès dans un tableau de défaillance multiviscérale.

Facteurs de risque et évaluation de la gravité

Cette étape essentielle permet de déterminer la prise en charge thérapeutique. Trois éléments sont à prendre en compte :

- le terrain : l'enfant (ratio venin/poids plus élevé), la personne âgée, les patients porteurs d'une pathologie sous-jacente sont à risque.
- les caractéristiques de la morsure : caractère unique ou multiple, localisation (les morsures au niveau des membres sont plus fréquentes et moins sévères que celles de la tête ou du thorax), piqure vasculaire, exceptionnelle en pratique.
- la symptomatologie allant de la simple effraction cutanée à l'envenimation majeure. Une classification en grades permet d'évaluer, le plus souvent dès les premières heures, la gravité potentielle de l'envenimation.

Grade	Envenimation	Symptomatologie
0	Absente	Marque de crochet Pas d'œdème ni réaction locale
1	Minime	Œdème local. Pas de signes généraux
2	Modérée	Œdème régional et/ou signes généraux peu intenses (hypotension passagère, vomissements, diarrhée...)
3	Grave	Œdème extensif atteignant le tronc et/ou signes généraux sévères (hypotension prolongée, choc, hémorragies...)

Une envenimation apparemment bénigne (grade 1) nécessite une surveillance hospitalière d'au moins 12 heures en raison d'une aggravation parfois brutale. L'évaluation de la gravité sera réitérée toutes les 5 à 6 heures. L'apparition de signes généraux et/ou l'extension rapide de l'œdème sont en faveur d'une envenimation sévère.

Conduite à tenir

- Prise en charge sur les lieux de la morsure

- Alerter les secours.
- Rassurer la victime et calmer l'entourage. En effet, la symptomatologie est volontiers retardée de 30 minutes à plusieurs heures.
- Limiter au maximum la diffusion du venin par une mise au repos.
- Effectuer des soins locaux : désinfecter la plaie ; poser un bandage ajusté mais non serré (passer un doigt entre la peau et la bande) autour du membre atteint ; immobilisation par une attelle pour soulager la douleur ; enlever rapidement bijoux et chaussures.

- Transporter vers un centre hospitalier dans les plus brefs délais.
- Eviter l'application de glace à but antalgique qui pourrait aggraver les signes locaux. L'efficacité de l'Aspivenin® n'est pas évaluée (l'injection hypodermique du venin rend improbable son efficacité).
- Proscrire la succion de la plaie (totalement inefficace), l'incision (qui augmente les risques d'infection et de nécrose) et la pose d'un garrot serré (qui provoque une anoxie tissulaire et aggrave la toxicité locale).

- Traitement en milieu hospitalier

➤ Traitement symptomatique

La désinfection locale sera systématique (éviter éther et alcool qui favorisent la diffusion du venin). L'immunité antitétanique sera vérifiée et/ou assurée (globulines spécifiques, rappel par anatoxine). Une antibiothérapie active sur les germes anaérobies est préconisée. Des antalgiques, en évitant l'aspirine (antiagrégant plaquettaire), pourront être utilisés. Les corticoïdes n'ont pas démontré leur efficacité. L'héparinothérapie IV à doses décoagulantes est limitée aux cas de thromboses et/ou de CIVD prouvés biologiquement ; l'administration d'héparine à doses isocoagulantes peut être souhaitable chez le sujet à risque (personne âgée, terrain vasculaire...). Les mesures de réanimation symptomatique sont nécessaires dans les formes graves : remplissage vasculaire et amines pressives (choc hypovolémique), intubation et ventilation assistée (OAP), adrénaline (choc anaphylactique), hémodialyse (insuffisance rénale)...

➤ Traitement spécifique

L'immunothérapie antivipérine repose sur l'administration de fragment F(ab') d'immunoglobulines équine antivenimeuses de vipères européennes (Viperfav®) qui permet de neutraliser les venins de *Vipera aspis*, *berus* et *ammodytes*. Administrée précocement, elle a fait la preuve de son efficacité dans les envenimations modérées et sévères. La dose recommandée est de 1 flacon de 4 ml dans 100 ml de NaCl à 0,9 %, en perfusion intraveineuse lente à passer en une heure au total, en commençant à vitesse réduite (15 gouttes par minute). La dose est identique, quels que soient l'âge et le poids de l'individu. Si nécessaire, la perfusion peut être renouvelée deux fois à 5 heures d'intervalle. Du fait de la purification du produit, les complications de type choc anaphylactique et maladie sérique devraient être rares. La détection, par l'interrogatoire, de sujets sensibilisés aux protéines hétérologues reste cependant indispensable.

Conclusion

Les morsures de vipère, ont en France, une réputation péjorative illégitime. La majorité d'entre elles ont une expression purement locale et évoluent favorablement sous traitement symptomatique simple. La possibilité d'une envenimation grave impose cependant une surveillance hospitalière systématique. En cas d'évolution défavorable, un transfert en milieu de soins intensifs permettra la mise en oeuvre rapide d'une immunothérapie anti-venimeuse, capable de transformer le pronostic.

C. Pulce, F. Testud

Classez la Fiche Technique de
chaque numéro de VIGItox