

UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2011

THESE N°: 01

Place des échanges plasmatiques
dans la prise en charge des envenimations
graves par morsure de vipère :
a propos d'un cas avec revue de la littérature

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle Firdaous TOUARSA

Née le 11 Août 1985 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en
Médecine

MOTS CLES: Morsure de vipère – Envenimation grave – Troubles de l'hémostase –
Echange plasmatique.

JURY

Mr. L. SAFI

Professeur d'Anesthésie-Réanimation

Mr. A. BAITE

Professeur Agrégé d'Anesthésie-Réanimation

Mr. M. BENKIRANE

Professeur d'Hématologie

Mr. S. SIAH

Professeur d'Anesthésie Réanimation

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES



سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

ω





UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Docteur Abdelmalek FARAJ

1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLIHI Abdeslam Neurochirurgie
4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie

- | | | |
|-----|--------------------------|-----------------------------|
| 7. | Pr. HAMANI Ahmed* | Cardiologie |
| 8. | Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih | Chirurgie Cardio-Vasculaire |
| 9. | Pr. SBIHI Ahmed | Anesthésie – Réanimation |
| 10. | Pr. TAOBANE Hamid* | Chirurgie Thoracique |

Mai et Novembre 1982

- | | | |
|-----|------------------------------|-----------------------------|
| 11. | Pr. ABROUQ Ali* | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 12. | Pr. BENOMAR M'hammed | Chirurgie-Cardio-Vasculaire |
| 13. | Pr. BENSOUHA Mohamed | Anatomie |
| 14. | Pr. BENOSMAN Abdellatif | Chirurgie Thoracique |
| 15. | Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma | Physiologie |

Novembre 1983

- | | | |
|-----|-------------------------------|---------------------|
| 16. | Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir* | Pneumo-phtisiologie |
| 17. | Pr. BALAFREJ Amina | Pédiatrie |
| 18. | Pr. BELLAKHDAR Fouad | Neurochirurgie |
| 19. | Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia | Rhumatologie |
| 20. | Pr. SRAIRI Jamal-Eddine | Cardiologie |

Décembre 1984

- | | | |
|-----|----------------------------------|-------------------------|
| 21. | Pr. BOUCETTA Mohamed* | Neurochirurgie |
| 22. | Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie |
| 23. | Pr. MAAOUNI Abdelaziz | Médecine Interne |
| 24. | Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation |
| 25. | Pr. NAJI M'Barek * | Immuno-Hématologie |
| 26. | Pr. SETTAF Abdellatif | Chirurgie |

Novembre et Décembre 1985

- | | | |
|-----|---------------------------------------|---|
| 27. | Pr. BENJELLOUN Halima | Cardiologie |
| 28. | Pr. BENSALD Younes | Pathologie Chirurgicale |
| 29. | Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie |
| 30. | Pr. IHRAI Hssain * | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 31. | Pr. IRAQI Ghali | Pneumo-phtisiologie |
| 32. | Pr. KZADRI Mohamed | Oto-Rhino-laryngologie |

Janvier, Février et Décembre 1987

- | | | |
|-----|---------------------------------------|------------------------------|
| 33. | Pr. AJANA Ali | Radiologie |
| 34. | Pr. AMMAR Fanid | Pathologie Chirurgicale |
| 35. | Pr. CHAHED OUAZZANI Houria ép.TAOBANE | Gastro-Entérologie |
| 36. | Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq | Pneumo-phtisiologie |
| 37. | Pr. EL HAITEM Naïma | Cardiologie |
| 38. | Pr. EL MANSOURI Abdellah* | Chimie-Toxicologie Expertise |
| 39. | Pr. EL YAACOUBI Moradh | Traumatologie Orthopédie |
| 40. | Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah | Gastro-Entérologie |
| 41. | Pr. LACHKAR Hassan | Médecine Interne |
| 42. | Pr. OHAYON Victor* | Médecine Interne |
| 43. | Pr. YAHYAOUY Mohamed | Neurologie |

Décembre 1988

- | | |
|------------------------------------|--------------------------|
| 44. Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique |
| 45. Pr. DAFIRI Rachida | Radiologie |
| 46. Pr. FAIK Mohamed | Urologie |
| 47. Pr. HERMAS Mohamed | Traumatologie Orthopédie |
| 48. Pr. TOLOUNE Farida* | Médecine Interne |

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- | | |
|---|--------------------------|
| 49. Pr. ADNAOUI Mohamed | Médecine Interne |
| 50. Pr. AOUNI Mohamed | Médecine Interne |
| 51. Pr. BENAMEUR Mohamed* | Radiologie |
| 52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali | Cardiologie |
| 53. Pr. CHAD Bouziane | Pathologie Chirurgicale |
| 54. Pr. CHKOFF Rachid | Pathologie Chirurgicale |
| 55. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH | Pédiatrique |
| 56. Pr. HACHIM Mohammed* | Médecine-Interne |
| 57. Pr. HACHIMI Mohamed | Urologie |
| 58. Pr. KHARBACH Aïcha | Gynécologie -Obstétrique |
| 59. Pr. MANSOURI Fatima | Anatomie-Pathologique |
| 60. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda | Neurologie |
| 61. Pr. SEDRATI Omar* | Dermatologie |
| 62. Pr. TAZI Saoud Anas | Anesthésie Réanimation |

Février Avril Juillet et Décembre 1991

- | | |
|--|--|
| 63. Pr. AL HAMANY Zaïtounia | Anatomie-Pathologique |
| 64. Pr. ATMANI Mohamed* | Anesthésie Réanimation |
| 65. Pr. AZZOUZI Abderrahim | Anesthésie Réanimation |
| 66. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM | Néphrologie |
| 67. Pr. BELKOUCHI Abdelkader | Chirurgie Générale |
| 68. Pr. BENABDELLAH Chahrazad | Hématologie |
| 69. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif | Chirurgie Générale |
| 70. Pr. BENSOU DA Yahia | Pharmacie galénique |
| 71. Pr. BERRAHO Amina | Ophtalmologie |
| 72. Pr. BEZZAD Rachid | Gynécologie Obstétrique |
| 73. Pr. CHABRAOUI Layachi | Biochimie et Chimie |
| 74. Pr. CHANA El Houssaine* | Ophtalmologie |
| 75. Pr. CHERRAH Yahia | Pharmacologie |
| 76. Pr. CHOKAIRI Omar | Histologie Embryologie |
| 77. Pr. FAJRI Ahmed* | Psychiatrie |
| 78. Pr. JANATI Idrissi Mohamed* | Chirurgie Générale |
| 79. Pr. KHATTAB Mohamed | Pédiatrie |
| 80. Pr. NEJMI Maati | Anesthésie-Réanimation |
| 81. Pr. OUAALINE Mohammed* | Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène |
| 82. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH | Pharmacologie |
| 83. Pr. TAOUFIK Jamal | Chimie thérapeutique |

Décembre 1992

- | | |
|-------------------------|--------------------|
| 84. Pr. AHALLAT Mohamed | Chirurgie Générale |
|-------------------------|--------------------|

85. Pr. BENOUDA Amina
86. Pr. BENSOUADA Adil
87. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
88. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
89. Pr. CHRAIBI Chafiq
90. Pr. DAOUDI Rajae
91. Pr. DEHAYNI Mohamed*
92. Pr. EL HADDOURY Mohamed
93. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
94. Pr. FELLAT Rokaya
95. Pr. GHAFIR Driss*
96. Pr. JIDDANE Mohamed
97. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
98. Pr. TAGHY Ahmed
99. Pr. ZOUHDI Mimoun

Microbiologie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Gastro-Entérologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie Réanimation
 Neurochirurgie
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Anatomie
 Gynécologie Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie

Mars 1994

100. Pr. AGNAOU Lahcen
101. Pr. AL BAROUDI Saad
102. Pr. BENCHERIFA Fatiha
103. Pr. BENJAAFAR Nouredine
104. Pr. BENJELLOUN Samir
105. Pr. BEN RAIS Nozha
106. Pr. CAOUI Malika
107. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
- Métaboliques
108. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
109. Pr. EL AOUDAJ Rajae
110. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
111. Pr. EL HASSANI My Rachid
112. Pr. EL IDRISSI LAMGHARI Abdennaceur
113. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
114. Pr. ERROUGANI Abdelkader
115. Pr. ESSAKALI Malika
116. Pr. ETTAYEBI Fouad
117. Pr. HADRI Larbi*
118. Pr. HASSAM Badredine
119. Pr. IFRINE Lahssan
120. Pr. JELTHI Ahmed
121. Pr. MAHFOUD Mustapha
122. Pr. MOUDENE Ahmed*
123. Pr. OULBACHA Said
124. Pr. RHRAB Brahim
125. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR
126. Pr. SLAOUI Anas

Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Ophtalmologie
 Radiothérapie
 Chirurgie Générale
 Biophysique
 Biophysique
 Endocrinologie et Maladies
 Gynécologie Obstétrique
 Immunologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Chirurgie Cardio- Vasculaire
 Chirurgie Générale
 Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Médecine Interne
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique
 Traumatologie – Orthopédie
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie –Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

127. Pr. ABBAR Mohamed*
128. Pr. ABDELHAK M'barek

Urologie
 Chirurgie – Pédiatrique

129. Pr. BELAIDI Halima
130. Pr. BRAHMI Rida Slimane
131. Pr. BENTAHILA Abdelali
132. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
133. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
134. Pr. CHAMI Ilham
135. Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae
136. Pr. EL ABBADI Najia
137. Pr. HANINE Ahmed*
138. Pr. JALIL Abdelouahed
139. Pr. LAKHDAR Amina
140. Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

141. Pr. ABOUQUAL Redouane
142. Pr. AMRAoui Mohamed
143. Pr. BAIDADA Abdelaziz
144. Pr. BARGACH Samir
145. Pr. BEDDOUCHE Amokrane*
146. Pr. BENAZZOUZ Mustapha
147. Pr. CHAARI Jilali*
148. Pr. DIMOU M'barek*
149. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
150. Pr. EL MESNAoui Abbes
151. Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila
152. Pr. FERHATI Driss
153. Pr. HASSOUNI Fadil
- Hygiène
154. Pr. HDA Abdelhamid*
155. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
156. Pr. IBRAHIMY Wafaa
157. Pr. MANSOURI Aziz
158. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
159. Pr. RZIN Abdelkader*
160. Pr. SEFIANI Abdelaziz
161. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

162. Pr. AMIL Touriya*
163. Pr. BELKACEM Rachid
164. Pr. BELMAHI Amin
165. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
166. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
167. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
168. Pr. GAOUZI Ahmed
169. Pr. MAHFOUDI M'barek*
170. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
171. Pr. MOHAMMADI Mohamed
172. Pr. MOULINE Soumaya

Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et

Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie réparatrice et plastique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Parasitologie
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumo-phtisiologie

173. Pr. OUADGHIRI Mohamed
174. Pr. OUZEDDOUN Naima
175. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

176. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
177. Pr. BEN AMAR Abdesslem
178. Pr. BEN SLIMANE Lounis
179. Pr. BIROUK Nazha
180. Pr. BOULAICH Mohamed
181. Pr. CHAOUIR Souad*
182. Pr. DERRAZ Said
183. Pr. ERREIMI Naima
184. Pr. FELLAT Nadia
185. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
186. Pr. HAIMEUR Charki*
187. Pr. KANOUNI NAWAL
188. Pr. KOUTANI Abdellatif
189. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
190. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
191. Pr. NAZI M'barek*
192. Pr. OUAHABI Hamid*
193. Pr. SAFI Lahcen*
194. Pr. TAOUFIQ Jallal
195. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Urologie
Neurologie
O.R.L.
Radiologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Physiologie
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Cardiologie
Neurologie
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

196. Pr. AFIFI RAJAA
197. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
198. Pr. ALOUANE Mohammed*
199. Pr. BENOMAR ALI
200. Pr. BOUGTAB Abdesslam
201. Pr. ER RIHANI Hassan
202. Pr. EZZAITOUNI Fatima
203. Pr. KABBAJ Najat
204. Pr. LAZRAK Khalid (M)

Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-Laryngologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

205. Pr. BENKIRANE Majid*
206. Pr. KHATOURI ALI*
207. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

208. Pr. ABID Ahmed*
209. Pr. AIT OUMAR Hassan
210. Pr. BENCHERIF My Zahid
211. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
212. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
213. Pr. CHAOUI Zineb

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Ophtalmologie

214. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
215. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
216. Pr. EL FTOUH Mustapha
217. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
218. Pr. EL OTMANYAzzedine
219. Pr. GHANNAM Rachid
220. Pr. HAMMANI Lahcen
221. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
222. Pr. ISMAILI Hassane*
223. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
224. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
225. Pr. TACHINANTE Rajae
226. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Traumatologie Orthopédie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne

Novembre 2000

227. Pr. AIDI Saadia
228. Pr. AIT OURHROUI Mohamed
229. Pr. AJANA Fatima Zohra
230. Pr. BENAMR Said
231. Pr. BENCHEKROUN Nabih
232. Pr. CHERTI Mohammed
233. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
234. Pr. EL HASSANI Amine
235. Pr. EL IDGHIRI Hassan
236. Pr. EL KHADER Khalid
237. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
238. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
239. Pr. HSSAIDA Rachid*
240. Pr. LACHKAR Azzouz
241. Pr. LAHLOU Abdou
242. Pr. MAFTAH Mohamed*
243. Pr. MAHASSINI Najat
244. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
245. Pr. NASSIH Mohamed*
246. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Neurologie
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie-Réanimation
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
 Neurologie

Décembre 2001

247. Pr. ABABOU Adil
248. Pr. AOUAD Aicha
249. Pr. BALKHI Hicham*
250. Pr. BELMEKKI Mohammed
251. Pr. BENABDELJLIL Maria
252. Pr. BENAMAR Loubna
253. Pr. BENAMOR Jouda
254. Pr. BENELBARHDADI Imane
255. Pr. BENNANI Rajae
256. Pr. BENOUACHANE Thami
257. Pr. BENYOUSSEF Khalil

Anesthésie-Réanimation
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Dermatologie

258. Pr. BERRADA Rachid
259. Pr. BEZZA Ahmed*
260. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
261. Pr. BOUHOUCHE Rachida
262. Pr. BOUMDIN El Hassane*
263. Pr. CHAT Latifa
264. Pr. CHELLAOUI Mounia
265. Pr. DAALI Mustapha*
266. Pr. DRISSE Sidi Mourad*
267. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
268. Pr. EL HIJRI Ahmed
269. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
270. Pr. EL MADHI Tarik
271. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
272. Pr. EL OUNANI Mohamed
273. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
274. Pr. ETTAIR Said
275. Pr. GAZZAZ Miloudi*
276. Pr. GOURINDA Hassan
277. Pr. HRORA Abdelmalek
278. Pr. KABBAJ Saad
279. Pr. KABIRI EL Hassane*
280. Pr. LAMRANI Moulay Omar
281. Pr. LEKEHAL Brahim
282. Pr. MAHASSIN Fattouma*
283. Pr. MEDARHRI Jalil
284. Pr. MIKDAME Mohammed*
285. Pr. MOHSINE Raouf
286. Pr. NABIL Samira
287. Pr. NOUINI Yassine
288. Pr. OUALIM Zouhir*
289. Pr. SABBAH Farid
290. Pr. SEFIANI Yasser
291. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
292. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Décembre 2002

293. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
294. Pr. AMEUR Ahmed *
295. Pr. AMRI Rachida
296. Pr. AOURARH Aziz*
297. Pr. BAMOU Youssef *
298. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
299. Pr. BENBOUAZZA Karima
300. Pr. BENZEKRI Laila
301. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
302. Pr. BERNOUSSI Zakiya
303. Pr. BICHA Mohamed Zakariya
304. Pr. CHOHO Abdelkrim *

Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie
 Anatomie
 Cardiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie
 Urologie

 Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Rhumatologie
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale

305. Pr. CHKIRATE Bouchra
306. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
307. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
308. Pr. EL BARNOUSSI Leila
309. Pr. EL HAOURI Mohamed *
310. Pr. EL MANSARI Omar*
311. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
312. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
313. Pr. HADDOUR Leila
314. Pr. HAJJI Zakia
315. Pr. IKEN Ali
316. Pr. ISMAEL Farid
317. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
318. Pr. KRIOULE Yamina
319. Pr. LAGHMARI Mina
320. Pr. MABROUK Hfid*
321. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
322. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
323. Pr. MOUSTAINE My Rachid
324. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
325. Pr. OUJILAL Abdelilah
326. Pr. RACHID Khalid *
327. Pr. RAISS Mohamed
328. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
329. Pr. RHOUE Hakima
330. Pr. SIAH Samir *
331. Pr. THIMOU Amal
332. Pr. ZENTAR Aziz*
333. Pr. ZRARA Ibtisam*

Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Traumatologie Orthopédie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

334. Pr. ABDELLAH El Hassan
335. Pr. AMRANI Mariam
336. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
337. Pr. BENKIRANE Ahmed*
338. Pr. BENRAMDANE Larbi*
339. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
340. Pr. BOULAADAS Malik
faciale
341. Pr. BOURAZZA Ahmed*
342. Pr. CHAGAR Belkacem*
343. Pr. CHERRADI Nadia
344. Pr. EL FENNI Jamal*
345. Pr. EL HANCHI ZAKI
346. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
347. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
348. Pr. HACHI Hafid

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale

349. Pr. JABOUIRIK Fatima
350. Pr. KARMANE Abdelouahed
351. Pr. KHABOUZE Samira
352. Pr. KHARMAZ Mohamed
353. Pr. LEZREK Mohammed*
354. Pr. MOUGHIL Said
355. Pr. NAOUMI Asmae*
356. Pr. SAADI Nozha
357. Pr. SASSENOU ISMAIL*
358. Pr. TARIB Abdelilah*
359. Pr. TIJAMI Fouad
360. Pr. ZARZUR Jamila

Pédiatrie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Gastro-Entérologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

361. Pr. ABBASSI Abdellah
362. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
363. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
364. Pr. ALLALI Fadoua
365. Pr. AMAR Yamama
366. Pr. AMAZOUZI Abdellah
367. Pr. AZIZ Nouredine*
368. Pr. BAHIRI Rachid
369. Pr. BARKAT Amina
370. Pr. BENHALIMA Hanane
371. Pr. BENHARBIT Mohamed
372. Pr. BENYASS Aatif
373. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
374. Pr. BOUKLATA Salwa
375. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
376. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
377. Pr. EL HAMZAoui Sakina
378. Pr. HAJJI Leila
379. Pr. HESSISSEN Leila
380. Pr. JIDAL Mohamed*
381. Pr. KARIM Abdelouahed
382. Pr. KENDOOUSSI Mohamed*
383. Pr. LAAROUSSI Mohamed
384. Pr. LYAGOUBI Mohammed
385. Pr. NIAMANE Radouane*
386. Pr. RAGALA Abdelhak
387. Pr. SBIHI Souad
388. Pr. TNACHERI OUZZANI Btissam
389. Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Néphrologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Ophtalmologie
Cardiologie
Ophtalmologie
Radiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Ophtalmologie
Cardiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
424. Pr. AFIFI Yasser
425. Pr. AKJOUJ Said*

Rhumatologie
Dermatologie
Radiologie

426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra
 427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 428. Pr. BENCHEIKH Razika
 429. Pr. BIYI Abdelhamid*
 430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 432. Pr. CHEIKHAOUI Younes
 433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 434. Pr. DOGHMI Nawal
 435. Pr. ESSAMRI Wafaa
 436. Pr. FELLAT Ibtiham
 437. Pr. FAROUDY Mamoun
 438. Pr. GHADOUANE Mohammed*
 439. Pr. HARMOUCHE Hicham
 440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 442. Pr. JROUNDI Laila
 443. Pr. KARMOUNI Tariq
 444. Pr. KILI Amina
 445. Pr. KISRA Hassan
 446. Pr. KISRA Mounir
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 455. Pr. SEFIANI Sana
 456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Said*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 462. Pr. BAITE Abdelouahed *
 463. Pr. TOUATI Zakia
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra *
 465. Pr. BALOUCH Lhousaine *

Dermatologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Gastro-entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Anatomie pathologique
 Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie
 Biochimie

466. Pr. SELKANE Chakir *
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 469. Pr. EL ABSI Mohamed
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad *
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq *
 473. Pr. GHARIB Nouredine
 474. Pr. TABERKANET Mustafa *
 475. Pr. ISMAILI Nadia
 476. Pr. MASRAR Azlarab
 477. Pr. RABHI Monsef *
 478. Pr. MRABET Mustapha *
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine *
 480. Pr. SEFFAR Myriame
 481. Pr. LOUZI Lhoussain *
 482. Pr. MRANI Saad *
 483. Pr. GANA Rachid
 484. Pr. ICHOU Mohamed *
 485. Pr. TACHFOUTI Samira
 486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 487. Pr. MELLAL Zakaria
 488. Pr. AMMAR Haddou *
 489. Pr. AOUI Sarra
 490. Pr. TLIGUI Houssain
 491. Pr. MOUTAJ Redouane *
 492. Pr. ACHACHI Leila
 493. Pr. MARC Karima
 494. Pr. BENZIANE Hamid *
 495. Pr. CHERKAOUI Naoual *
 496. Pr. EL OMARI Fatima
 497. Pr. MAHI Mohamed *
 498. Pr. RADOUANE Bouchaib *
 499. Pr. KEBDANI Tayeb
 500. Pr. SIFAT Hassan *
 501. Pr. HADADI Khalid *
 502. Pr. ABIDI Khalid
 503. Pr. MADANI Naoufel
 504. Pr. TANANE Mansour *
 505. Pr. AMHAJJI Larbi *

Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie plastique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Dermatologie
 Hématologie biologique
 Médecine interne
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Virologie
 Neuro chirurgie
 Oncologie médicale
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 ORL
 Parasitologie
 Parasitologie
 Parasitologie
 Pneumo phtisiologie
 Pneumo phtisiologie
 Pharmacie clinique
 Pharmacie galénique
 Psychiatrie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Réanimation médicale
 Réanimation médicale
 Traumatologie orthopédie
 Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes

Anatomie

Pr. AZENDOUR Hicham *
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. AMAHZOUNE Brahim *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. EL OUENNASS Mostapha
 Pr. ZOUHAIR Said*
 Pr. L'kassimi Hachemi*
 Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. BASSOU Driss *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. KADI Said *

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. CHERRADI Ghizlan

Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie
 Cardiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Dermatologie
 Gastro-entérologie
 Gynécologie obstétrique
 Hématologie biologique
 Hématologie biologique
 Hématologie clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Neuro-chirurgie
 Neurologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Rhumatologie
 Traumatologie orthopédique
 Traumatologie orthopédique

Médecine interne
 Gastro entérologie
 Cardiologie

Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. KANOUNI Lamya
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. BOUSSIF Mohamed*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. RAISSOUNI Zakaria*
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. LEZREK Mounir
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. ZOUAIDIA Fouad
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. CHADLI Mariama*

Anesthésie Réanimation
 Anesthésie réanimation
 Radiothérapie
 Radiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Médecine aérotrique
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Chirurgie pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 ORL
 Ophtalmologie
 Hématologie
 Anatomie pathologique
 Anatomie pathologique
 Physiologie
 Biochimie chimie
 Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

1. Pr. ABOUDRAR Saadia
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima
3. Pr. ALAOUI KATIM
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
5. Pr. ANSAR M'hammed
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed
9. Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia
10. Pr. DAKKA Taoufiq
11. Pr. DRAOUI Mustapha
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen
13. Pr. ETTAIB Abdelkader
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine
17. Pr. KABBAJ Ouafae
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine

Physiologie
 Biochimie
 Pharmacologie
 Histologie-Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique
 Applications Pharmaceutiques
 Génétique Humaine
 Microbiologie
 Biochimie
 Physiologie
 Chimie Analytique
 Pharmacognosie
 Zootechnie
 Pharmacologie
 Chimie Organique
 Biochimie
 Biologie

19. Pr. REDHA Ahlam
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
21. Pr. TOUATI Driss
22. Pr. ZAHIDI Ahmed
23. Pr. ZELLOU Amina

Biochimie
Chimie Organique
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

*** *Enseignants Militaires***



Dédicaces



A Ma très chère Mère, Najia

C'est pour moi un jour d'une grande importance, car je sais que tu es à la fois fière et heureuse de voir le fruit de ton éducation et de tes efforts inlassables se concrétiser.

Aucun mot, aussi expressif qu'il soit, ne saurait remercier à sa juste valeur, l'être qui a consacré sa vie à parfaire mon éducation avec un dévouement inégal.

Tes prières ont été pour moi d'un grand soutien moral tout au long de mes études.

C'est grâce à ALLAH puis à toi que je suis devenue ce que je suis aujourd'hui.

Puisse ALLAH m'aider pour rendre un peu soit-il de ce que tu m'as donné.

Je souhaite que cette thèse t'apporte la joie de voir aboutir tes espoirs et j'espère avoir été digne de ta confiance.

Puisse ALLAH t'accorder santé, bonheur et longue vie.

A mon très cher oncle, Brahim

Aucun mot ne saurait exprimer la profonde gratitude et l'immense amour que j'ai pour toi.

Tu as été et tu seras toujours un exemple pour moi par tes qualités humaines, ta persévérance et ton perfectionnisme.

J'espère, cher oncle, que j'ai gagné ta confiance, ta satisfaction et ta fierté.

Merci de m'avoir soutenu tout au long de mon cursus.

Accepte ce travail comme le témoignage de ma reconnaissance, ma gratitude et mon profond amour.

Que ALLAH te protège et t'accorde santé, longue vie et bonheur.

A ma très chère sœur, Ikram

J'espère pouvoir t'exprimer mes remerciements pour les encouragements que tu as pu me procurer tout au long de ce trajet.

En témoignage de mes sentiments d'amour et d'affection, Je te dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite aussi bien dans ta vie professionnelle que personnelle.

A mon très cher fiancé, Yassine

Aucun mot, ne saurait exprimer mon profond amour et mon respect à ton égard.

*Tu n'as pas cessé de me soutenir, rassuré et de m'encourager,
quoique que je puisse te dire, ça ne sera jamais en mesure
d'exprimer ce que tu représentes pour moi.*

Aucune dédicace ne pourrait traduire au juste, la valeur, le respect, la reconnaissance et l'Amour que je te porte.

Puisse Dieu nous accorder santé et volonté pour faire de nous un couple uni et heureux à jamais.

Milles merci et merci mon prince adoré d'avoir partagé avec moi les bons et les mauvais moments qu'on a vécu tout au long de notre cursus.

Que Dieu te prodigue succès, santé et longue vie.

A mes très chères tantes Touria, Fatima et Hassania

A mes chers oncles Simohammed et Driss

Votre soutien, votre amour et vos encouragements ont été pour moi d'un grand réconfort.

En témoignage de l'affection que je vous ai toujours réservé.

J'espère que vous trouverez à travers ce travail l'expression de mes sentiments les plus chaleureux.

Je vous souhaite une vie pleine de bonheur.

Puisse Dieu vous procurer santé et prospérité.

A ma grand-mère adorée

Je te dédie ce travail avec toute mon affection et amour.

Ton soutien, ta prière ont été pour moi un stimulant tout au long de mes études.

Que Dieu te préserve de tout préjudice et te procure santé et longue vie, espérant te voir toujours parmi nous.

A mes chers cousins et cousines

Votre amour et vos encouragements ont été pour moi d'un grand réconfort.

Veillez trouver dans ce travail, l'expression de mon amour et mon affection indéfectible.

Qu'ALLAH vous protège et vous accorde santé, bonheur, prospérité et réussite.

A toute la famille SEMLAL

A toute la famille SADRATI

*Avec tous mes respects, Veuillez trouver dans ce modeste travail
l'expression de mon estime et mon affection la plus sincère.*

Que Dieu vous préserve de tout préjudice.

A ma meilleure amie Bouchra Zhari,

Sa famille et son mari Yasser

*Je te remercie, chère bibiche, pour ta présence et ton soutien dans
les moments les plus difficiles de ma vie*

*Ton humour, ta délicatesse et ton altruisme m'ont beaucoup
aidée....*

Que Dieu pérennise cette forte amitié qui nous unit

*Je te souhaite tout le bonheur du monde et beaucoup de succès
dans ta vie*

A mes merveilleux amis

*Karam Yatribi, Yasser Touzani, Hassna Zaouri, Leila Tamaoui,
Achraf Zaimi, M^{ed} amine Saoudi, Abdessamad Sekkouh, Yassine
Ibrahimi, Youssef Zorkani, Amina Lfhel, Kaoutar Johri, Siham
Hentour, Nadia Abounouh...*

*Au souvenir des moments qu'on a passé ensemble. Vous m'avez
offert ce qu'il y a de plus cher : l'amitié.*

*Les mots ne sauraient exprimer l'entendue de l'affection que j'ai
pour vous et ma gratitude.*

*Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé
et de réussite.*

Merci d'être là pour moi

À tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer.

À tous ceux qui ont participé de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.

À tous ceux qui ont pour mission cette pénible tâche de soulager l'être humain et d'essayer de lui procurer le bien-être physique, psychique et social.



Remerciements



A notre maître et président de thèse

Monsieur le professeur L. SAFI

Professeur et chef de service d'anesthésie-réanimation chirurgicale

HMIMV de RABAT

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de notre jury de thèse.

Votre culture scientifique, votre compétence et vos qualités humaines ont suscité en nous une grande admiration, et sont pour vos élèves un exemple à suivre.

Veuillez accepter, cher Maître, l'assurance de notre estime et notre profond respect.

A notre maître et rapporteur de thèse
Monsieur le professeur A. BAITE
Professeur agrégé d'anesthésie-réanimation chirurgicale
HMIMV de RABAT

Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir nous ont énormément marqué.

Nous avons trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui nous a reçus en toute circonstance avec sympathie, sourire et bienveillance.

Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.

Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde gratitude.

Veillez croire en l'expression de mon estime et de ma profonde reconnaissance.

*A notre maître et juge de thèse
Monsieur le professeur S.SIAH
Professeur d'anesthésie-réanimation
HMIMV de RABAT*

Vous avez accepté de juger ce travail avec une spontanéité et une simplicité émouvante.

C'est pour nous un grand honneur de vous voir siéger parmi le jury de cette thèse.

Nous tenons à vous exprimer nos sincères remerciements et profond respect.

A notre maître et juge de thèse
Monsieur le professeur M. BENKIRANE
Professeur d'hématologie
HMIMV de RABAT

*Vous nous faites un grand honneur en acceptant de siéger parmi
notre jury de thèse.*

*Nous rendons hommage à votre sérieux, humanisme et à votre
haute compétence.*

*Veuillez croire, cher Maître, en notre profonde estime et notre
haute considération.*



Sommaire



INTRODUCTION.....	1
ETUDE ANALYTIQUE.....	3
Envenimation vipérine.....	4
I- DEFINITION :	5
II- EPIDEMIOLOGIE.....	6
III- LA FAMILLE DES VIPERIDES.....	11
A- Classification:.....	11
B- Répartition:.....	17
IV- LES PROPRIETES BIOLOGIQUES DU VENIN DE VIPERE.....	26
A- Les enzymes :	26
B- Les toxines :	30
C- Autres composants :	31
V- PHYSIOPATHOLOGIE ET CONSEQUENCES.....	32
A- Le syndrome local :	32
B- Le syndrome hémorragique et thrombotique :	36
C- Le syndrome neurotoxique :	39
D- Le syndrome cardiovasculaire :	42
VI- ETUDE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE DE L'ENVENIMATION.	44
A- La clinique:	44
1. Les signes locaux.....	44
2. Les signes généraux.....	48
3. Les grades cliniques des morsures :	54

B – La biologie :.....	58
C – Les complications :.....	61
D- Evaluation de la gravité :	62
VII- TRAITEMENT	64
A- Conduite à tenir sur place	64
B- Traitement à l'hôpital :.....	66
1. Traitement symptomatique :.....	66
2. Traitement antivenimeux :.....	70
VIII- LA PREVENTION	81
Les échanges plasmatiques.....	83
I. DEFINITION :.....	84
II. PRINCIPE	85
III. MODE D'ACTION	86
IV. MODALITES TECHNIQUES :	90
A. Séparation plasmatique.....	90
1. La centrifugation à flux discontinu.....	90
2. La centrifugation à flux continu :	94
3. Séparation par filtration :.....	97
4. Epuration plasmatique sélective :.....	100
B. Voies d'abord vasculaires :	103
1. L'accès veineux périphérique	103
2. Les voies veineuses centrales	103

3. Shunt et fistule artérioveineuse :	104
C. Anticoagulation du circuit extracorporel :.....	105
D. Produits de substitution plasmatique	106
1. Les produits artificiels :	106
2. Les produits naturels dérivés du sang :.....	107
V. LES INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS.....	109
A. Les Indications.....	109
1. Echanges plasmatiques en urgence :	109
2. Echanges plasmatiques en dehors de l'urgence :	114
B. Les contre-indications :	116
VI. LES COMPLICATIONS.....	117
ETUDE PRATIQUE.....	125
Observation clinique	126
DISCUSSION	132
CONCLUSION	139
RESUME/ ABSTRACT/ ملخص	142
BIBLIOGRAPHIE.....	146

Liste des abréviations

M	: masculin
F	: féminin
GP	: glycoprotéine
VWF	: Von Willebrand Factor
CA	: Carinactivase
GD	: Gla Domain
t-PA	: tissue plasminogen activator
ARG	: arginine
Val	: valine
Plase A₂	: phospholipase A ₂
FT	: facteur tissulaire
ECG	: électrocardiogramme
SAV	: sérum antivenimeux
CIVD	: coagulation intra-vasculaire disséminée
TP	: taux de prothrombine
PDF	: produit de dégradation de la fibrine
TCA	: temps de céphaline activée
IVD	: intraveineuse directe
EP	: échange plasmatique
CIC	: complexes immuns circulants
Ag	: antigène
Ac	: anticorps
SRE	: système réticulo-endothélial
USIN	: unité de soins intensifs
ACD	: Acid citrate dextrose
HEA	: hydroxyethylamidons
PVA	: plasma viro-atténué
PFC	: plasma frais congelé
IR	: insuffisance rénale.



Introduction



Les envenimations par morsures de serpents, dont 90% sont dues aux vipéridés [1], constituent un problème de santé public dans le monde, en particulier dans les pays tropicaux et subtropicaux, où l'incidence de morbi-mortalité associée aux morsures demeure élevée [2].

L'envenimation vipérine est caractérisée par un syndrome inflammatoire et un autre hémorragique.

L'immunothérapie antivenimeuse est le seul traitement actuel spécifique des envenimations. Cependant, ce sont dans les pays où les serpents sont les plus abondants et les espèces les plus venimeuses, que la disponibilité en antivenins est la plus faible voire inexistante.

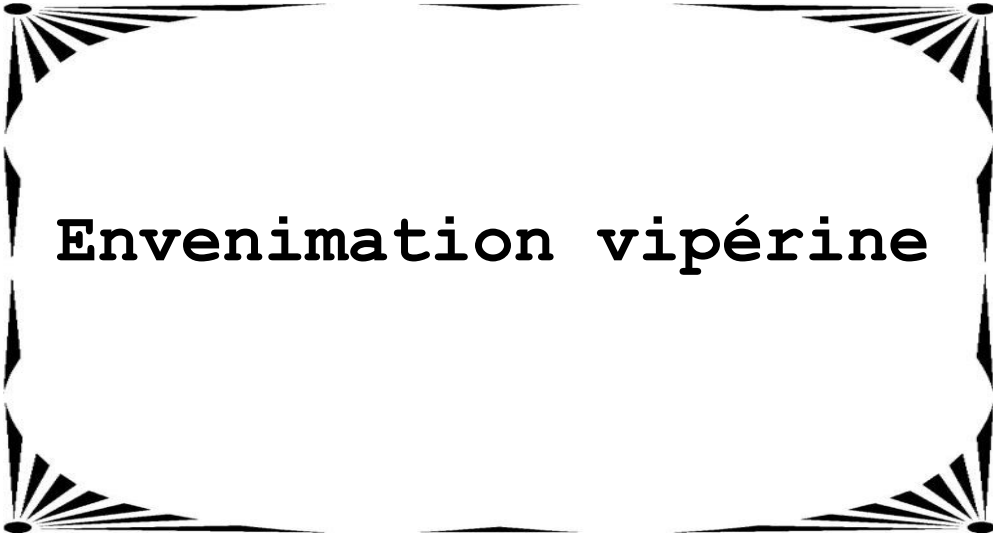
Au Maroc, les envenimations par morsures de serpents venimeux constituent un sujet d'inquiétude pour les populations et les professionnels de santé, du fait d'une part de leur gravité dans certaines zones à risque, et d'autre part de la non disponibilité de la sérothérapie antivenimeuse. Mais l'une des principales causes négligées de la défaillance de la prise en charge des accidents d'envenimation, reste néanmoins, l'absence de protocole thérapeutique clair, ce qui induit une réticence du personnel médical face au traitement des envenimations et une insuffisance du traitement dans de nombreuses occasions.[3]

Il nous a paru intéressant de décrire dans notre travail une observation sur le sujet en utilisant pour une première fois, une nouvelle thérapeutique se basant sur les échanges plasmatiques, au lieu de l'immunothérapie antivenimeuse, comme une première expérience au Maroc. Ainsi, nous rapportons le cas d'un patient qui fut hospitalisé au service de réanimation chirurgicale à l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat.



Etude analytique





Envenimation vipérine

I- DEFINITION :

Envenimation vipérine : ensemble des manifestations locales et générales induites par l'absorption d'une substance venimeuse dans l'organisme par inoculation par un crochet venimeux.

Ne pas confondre :

- « Morsure simple », où les crochets n'entrent pas en action, donc sans inoculation de venin ;
- « Piqûre », où les crochets pénètrent dans l'hypoderme, avec ou sans inoculation de venin ;
- « Envenimation », lorsque le venin est inoculé dans les tissus.

II- EPIDEMIOLOGIE

Les envenimations vipérines représentent la majorité des envenimations ophidiennes observées dans le monde [4] [Fig. 1]

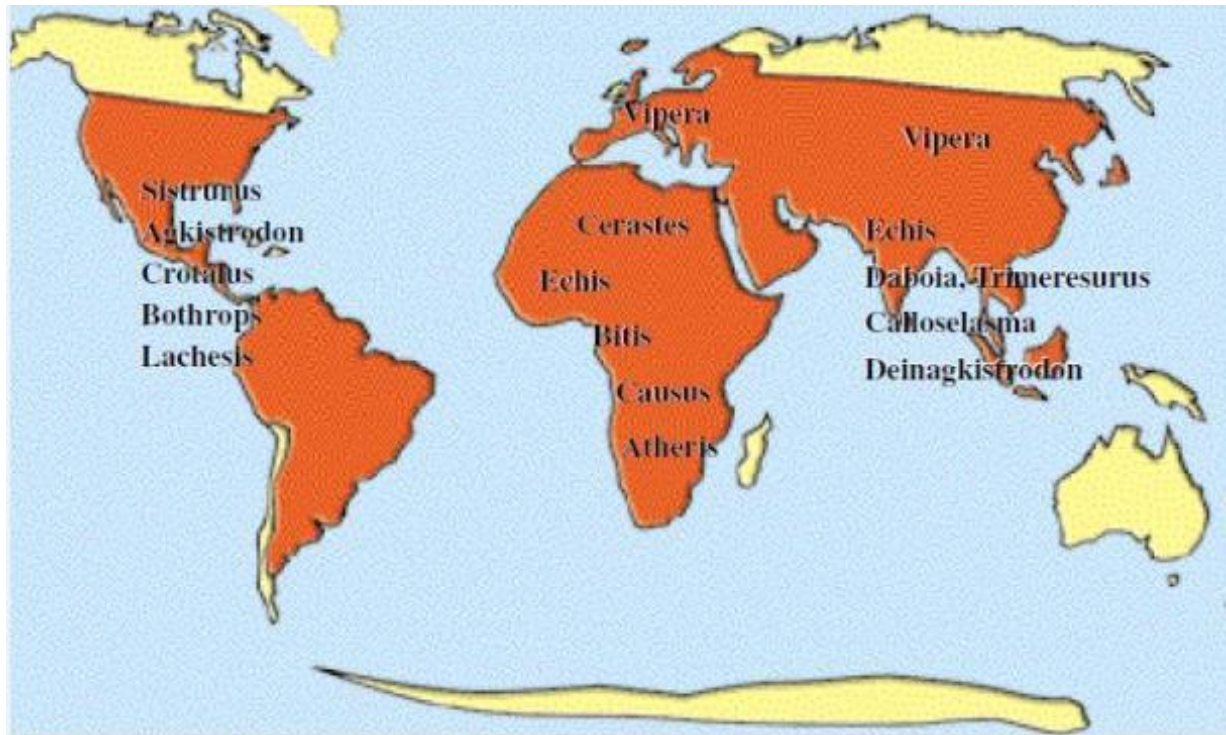


Figure 1: Distribution des vipéridés.

En Afrique, en Amérique et en Asie, parmi les 2.000 espèces de serpents terrestres qui existent, plus de 80% des envenimations sont dues à des Vipéridés, du moins dans les régions tropicales. En climat tempéré, comme en Europe, il s'agit exclusivement d'envenimations vipérines.

- Dans le monde 5 400 000 morsures par an, dont 80% en Asie, 15% en Afrique, 5% en Amérique centrale et du sud,
- 2 700 000 envenimations par an, dont 2 millions en Asie, 500 000 en Afrique, 150 000 en Amérique latine.
- 138 000 décès par an, dont environ 100 000 en Asie, 20 000 en Afrique, 5 000 en Amérique latine.
- en Europe, au proche orient, en Océanie, moins de 350 décès sont recensés chaque année.
- 100 000 patients avec des séquelles.

Ces chiffres sont probablement sous-estimés. Ces envenimations surviennent dans tous les continents, mais l'Australie est exemptée de vipéridés. [5]

Au Maroc, selon les données du centre anti-poison de Rabat [6], 1661 cas de morsures de serpents ont été déclarés au cours de la période entre 1989 à 2007 avec les particularités suivantes :

- Sexe ratio M/F était 1.1
- L'âge moyen était 26,6 +/- 17,6 ans.
- Les enfants de moins de 15 ans représentaient 32% des cas.
- Les patients étaient d'origine rurale dans 70% des cas, généralement au cours de l'activité des agriculteurs dans les champs.
- Les patients étaient symptomatiques dans 62% des cas.

- La symptomatologie clinique était polymorphe dominée par les signes digestifs dans 40% des cas.
- La région la Souss Massa Draa occupant la première place (36%des cas d'envenimation), suivie par la région Marrakech-Tensift-Al Haouz (28,5%), au troisième rang la région de Meknès-Tafilalt (16,3%), et au 4° rang la région de Tanger-Anjar.
- La région de Souss Massa Draa totalise à elle seule 71% des décès [fig. 2].

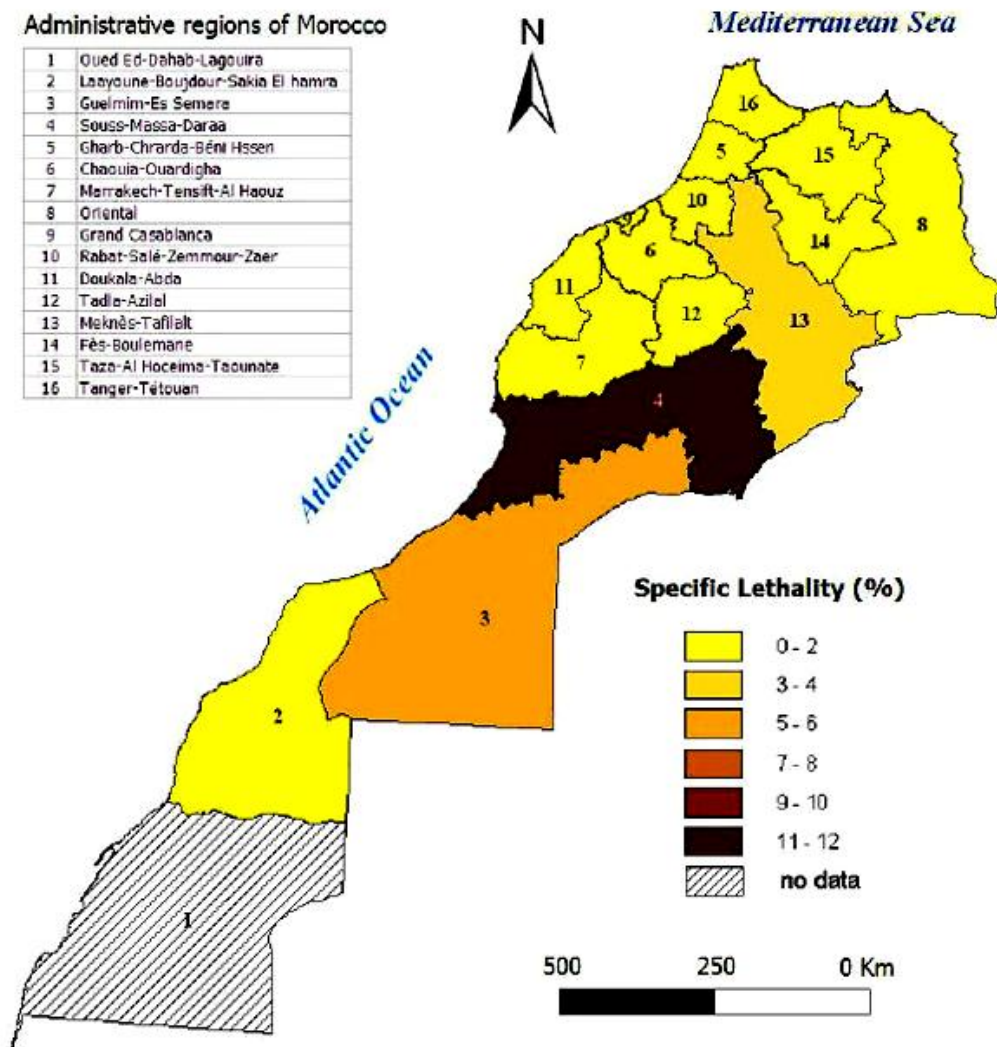


Figure 2: Distribution de la spécifique létalité des morsures de serpents dans les régions administratives du Maroc.

- L'évolution a été favorable dans 93% des cas (1589 cas).
- La létalité générale était de 7% (72 décès).
- 98% des morsures sont dues aux vipères [7].
- Le siège de la morsure est situé au niveau de la main dans 80% des cas [7].
- Les morsures sont généralement observées à partir du mois d'avril jusqu'en Septembre avec un pic en Juillet [7]. [fig. 3]
- Prédominance du grade 2 clinique des morsures [18].

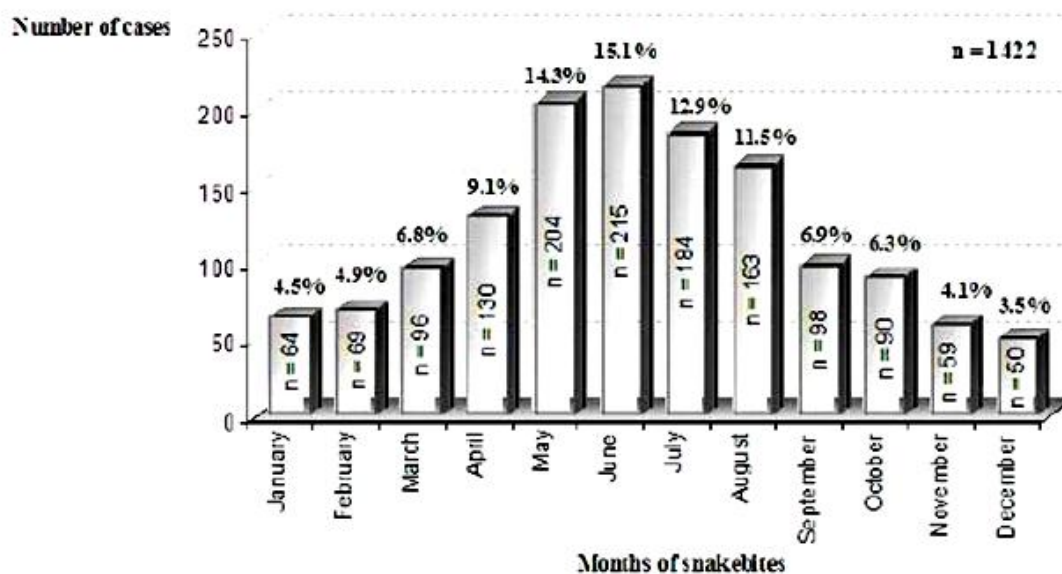


Figure 3: Distribution des morsures de serpent en fonction des mois de l'année [18].

(N=1422, correspond au nombre de morsures de serpents pour la période qui s'étend de 1992 à 2007).

III- LA FAMILLE DES VIPERIDES

A-Classification [tableau1]:

Quatre sous familles

<i>Azémiopinés</i>	<i>Crotalinés</i>	<i>Vipérinés</i>	<i>Causinés</i>
-Azemiops (1 espèce)	-Agkistrodon (10 espèces) -Atropoides (3 espèces) -Bothriechis (7 espèces) -Bothriopsis (7 espèces) -Bothrops (32 espèces) -Calloselasma (1 espèce) -Cerrophidion (3 espèces) -Crotalus (29 espèces) -Deinagkistrodon (1 espèce) -Gloydius (3 espèces) -Hypnale (3 espèces) -Lachesis (1 espèce) -Ophryacus (1 espèce) -Ovophis (1 espèce) -Porthidium (9 espèces) -Sistrurus (3 espèces) -Trimeresurus (36 espèces) -Tropidolaemus (1 espèce)	-Adenorhinos (1 espèce) -Atheris (10 espèces) -Bitis (14 espèces) -Ceraste (3 espèces) -Daboia (1 espèce) -Echis (8 espèces) -Eristicophis (1 espèce) -Macrovipera (4 espèces) -Pseudocerastes (1 espèce) -Vipera (23 espèces)	-Causus (6 espèces)

En effet, il existe 25 espèces d'ophidiens sur le territoire national, seulement 08 d'entre elles sont vraiment venimeuses. Elles sont représentées par deux familles [8]:

Famille Elapidae (un seul représentant)

- Naja Haja legionis (menacée)

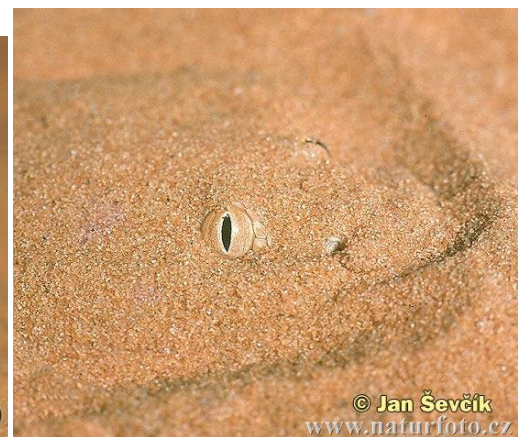
Famille viperidae (7 espèces) :

- Bitis arientans (espèce rare)
- Cerastes cerastes
- Cerastes vipera (espèce rare)
- Vipera latastei (espèce rare)
- Macrovipera mauritanica
- Vipera monticola (espèce endémique)
- Echis carinatus (espèce rare).

➤ Les vipères présentes au Maroc :



Cerastes cerastes



Cerastes vipera



Vipera monticola



Echis carinatus



Vipera lastatei



Bitis arietans



Macrovipera mauritanica

B- Répartition [9,10]:

Les vipéridés, qui habitent l'Afrique, l'Europe et l'Asie, ont une tête large et un cou bien marqué.

- Ce sont *les vipères*, représentées en **Europe**, entre autres, par deux espèces bien connues :
 - L'Aspic (*Vipera aspis*), vipère des alpes qui peut vivre parfois à de très hautes altitudes. Elle est lente mais très agressive, sa morsure étant plus souvent mortelle.
 - La vipère péliade (*Vipera berus*) dont l'aire de répartition couvre toute l'Europe à l'exception de certaines Iles de l'Atlantique (Islande, Irlande) et de la partie méridionale du continent.
- Les **déserts asiatiques** sont le domaine des vipères à cornes (genre *Cerastes*) qui doivent leur nom à des protubérances situées au-dessus des yeux.
- En **Afrique**, les vipères sont largement représentées [11] :
 - *Causus*, présente en savane et en forêt dans toute l'Afrique subsaharienne, abonde dans les plantations d'hévéa et dans les bananeraies où le paillage assure la rétention de l'eau au pied des arbres [11]. Le drainage serait au contraire favorable à une couleuvre sans danger pour l'homme : *Afronatrix anoscopus*. *Causus maculatus*, prédominante au Liberia et au Ghana, est peu toxique chez l'adulte. L'envenimation cause un œdème douloureux qui cède en deux à trois jours sans nécrose [12].

On rencontre *Causus rhombeatus*, dans les jardins de Bangui.

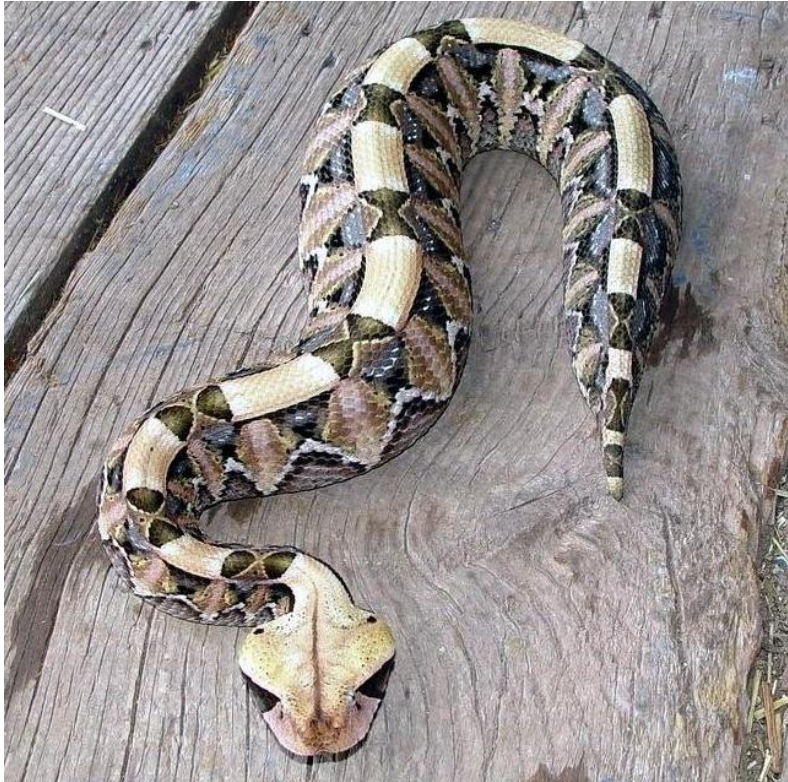
- *Atheris* est une vipère arboricole peu dangereuse rencontrée dans certaines plantations.
- *Cerastes* est une vipère à cornes de la partie sud du Bassin méditerranéen. L'envenimation comporte une hypotension marquée.
- *Bitis* (1 à 2 mètre de long) a une capacité venimeuse considérable et son venin est extrêmement nécrosant. On rencontre *Bitis arietans* (vipère heurtante) en savane, *Bitis gabonica* (vipère du Gabon) et *Bitis nasicornis* (vipère Rhinocéros) en forêt.
- *Echis carinatus*, la vipère dite des pyramides (*E. Ocellatus* dans la littérature, carpet viper ou saw-scaled viper des Anglo-Saxons), répandue du Sénégal jusqu'en Inde, est responsable de la majorité des décès en Afrique. Elle est présente en Afrique du Nord, en Egypte, à Djibouti et en Afrique intertropicale. Elle est très abondante au Mali et au Bénin. Elle entraîne un syndrome hémorragique majeur, mais contrairement à *Bitis*, rarement une nécrose.



Causus maculatus



Causus rhombeatus



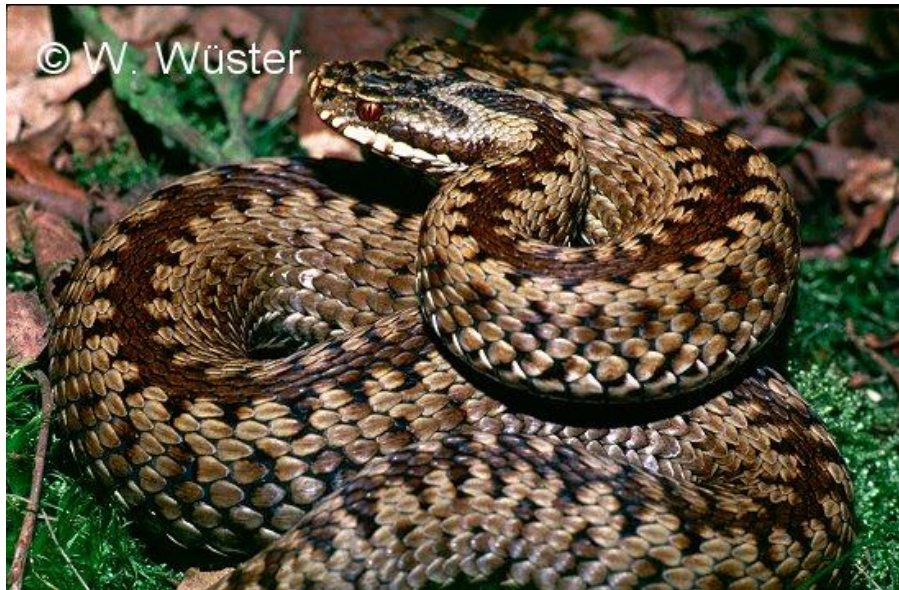
Bitis gabonica rhinoceros



Bitis gabonica gabonica



Bitis gabonica rhinoceros



Vipera berus



Vipera aspis

- Au **Maroc**, les vipéridés peuplent les régions chaudes et tempérées [fig. 1], ils vivent partout y compris les hautes montagnes avec 7 formes toutes dangereuses pour l'Homme [13].

On distingue [tableau 2] :

- La vipère heurtante (*Bitis arietans*) :

Elle mesure de 90 à 120 centimètres de longueur. Elle est localisée dans le sud ouest du pays : vallée du Souss, extrémité occidentale de l'Anti-Atlas jusqu'à Laayoune.

- La vipère des pyramides (*Echis carinatus*) :

Très rare au Maroc, sa longueur est de 60 centimètres. Elle est agressive lorsqu'elle est provoquée et elle s'attaque surtout aux chevaux.

Elle se trouve entre Goulmime et Figuig.

- La vipère lebetine (*Vipera mauritanica*) :

C'est la plus répandue des vipères et la mieux étudiée.

Elle se trouve dans tout le Maroc (excepté les hautes montagnes) surtout dans les endroits forestiers et broussailleux.

- La vipère de Lataste (*Vipera latastei*) :

Elle ne dépasse pas 80 centimètres de longueur. Elle est localisée dans la région de Tanger, le rif et le moyen atlas, sans remonter en haute altitude.

- La vipère monticola :

Plus courte que la précédente (longueur de 25 à 35 centimètres).

Présente dans les hautes altitudes de l'Atlas et du Rif.

➤ La vipère à cornes (Cerastes cerastes) :

La tête est munie de deux cornes, parfois quatre. Ces cornes sont mobiles et serviraient d'organe de tact surtout le jour. Lorsque cette vipère est menacée, elle émet un bruit caractéristique. Elle habite les hauts plateaux du Maroc oriental et le sud ouest dans la région de Goulmime et l'ouest de Darâa.

➤ Cerastes vipera :

Elle ressemble fortement à la précédente, sans toutefois avoir de cornes.

Elle a des taches punctiformes, elle émet un crissement pour intimider sa victime et habite le Sahara.

<i>Espèces</i>	<i>Taille</i>	<i>Tête</i>	<i>Corps</i>	<i>Queue</i>	<i>Habitat</i>	<i>Comporte- ment</i>
<i>Vipera Monticola</i>	35cm	Triangulaire	Fin	Courte	Haut atlas	—
<i>Vipera Latastai</i>	60cm	Triangulaire	Fin	Courte	Haut et Moyen Atlas	—
<i>Vipera Mauritanica</i>	120cm	Triangulaire	Lourd	Courte	Tout le Maroc	Agressif
<i>Cerastes Cerastes</i>	80cm	Triangulaire Très large	Assez lourd	Très Courte	Tout le Sahara Vallée Moulaya	—
<i>Cerastes Vipera</i>	45cm	Triangulaire	Assez lourd	Très Courte	Tout le Sahara	—
<i>Echis Carinatus</i>	80cm				Région prés Désertique	Agressif
<i>Bitis arietans</i>	120cm	Triangulaire	Très Lourd	Très Courte	Sud ouest du Maroc Vallée de Souss	—

Tableau 2 : Caractères morphologiques et habitats des vipères au Maroc [14].

Nom scientifique	Nom commun	Aire de distribution
Elapidae		
<i>Naja haje legionis</i>	Cobra ou Naja	Sahara, Laayoune, région Agadir avec extension jusqu'à Figuig (limite sud des Atlas)
Viperidae		
<i>Cerastes cerastes</i>	Vipère à corne	Zones prédésertiques du sud de l'Atlas, Goulmime Tarfaya, Assa, sud ouest du Maroc, Sahara
<i>Bitis arietans</i>	Vipère heurtante	Sud-ouest du Maroc, vallée de Souss, anti atlas, Tantan, Souss, Taroudant
<i>Cerastes vipera</i>	Vipère de l'Erg	Tarfaya, Laayoune, Merzouga (Sahara)
<i>Macrovipera mauritanica</i>	Vipère de Mauritanie	Anti-atlas, Tan Tan, moyen Atlas, environs de Rabat, environs de Marrakech, Dra, Jerada, Goulmima, environs de Ouazzane, rif central
<i>Vipera monticola</i>	Vipère naine de l'atlas	Haut atlas, Moyen atlas (région Qsiba)
<i>Echis carinatus</i>	Echide carénée	Goulmime et Figuig, Gultate Zemmour, Sahara occidental
<i>Vipera latastei</i>	Vipère de lataste	Rif, moyen atlas, central et méridional et du Haut atlas

Figure 1: Distribution géographique des serpents venimeux au Maroc [15].

IV-LES PROPRIETES BIOLOGIQUES DU VENIN DE VIPERE

Les venins de serpents sont des mélanges complexes de protéines dont la fonction première est de participer à l'immobilisation et/ou à la digestion de la proie. En bon accord, on distingue classiquement dans les venins deux grands types de composants : les enzymes et les toxines. Ces subdivisions sont cependant approximatives car certaines molécules peuvent entrer dans deux catégories. C'est ainsi le cas des phospholipases A2 et des protéases à sérine [16].

A- Les enzymes [9,17] :

Les **enzymes** de nature variées sont très nombreuses dans les venins de serpents. Parmi la trentaine d'activités enzymatiques détectées, la moitié d'entre elle est retrouvée dans tous les venins. Certaines enzymes peuvent exercer un effet toxique local : œdème, suffusions hémorragiques, nécrose. Parmi les enzymes retrouvées dans tous les venins, on distingue :

- Les hyaluronidases, assurent la diffusion du venin, injecté parfois profondément dans les tissus musculaires et conjonctifs [19].
- Les protéases, endopeptidases, provoquent la destruction tissulaire conduisant en partie à la nécrose.
- Les phospholipases A2 qui hydrolysent les glycérophospholipides et la lécithine des membranes cellulaires et sont ainsi responsables de la lyse des globules rouges, ils provoquent la libération d'histamine et de kinines qui jouent un rôle dans l'hypotension initiale [19].
- Les acétylcholinestérases, les amino-acide-oxydases, les phosphoestérases, les hydrolases, les nucléosidases, les ribonucléases.

Les **protéines** responsables de troubles de l'hémostase sont présentes et actives surtout dans les venins de vipéridés, elles peuvent être classées en plusieurs catégories :

- Les hémorragines qui induisent des troubles de la perméabilité capillaire.
- Les désintégrines et protéines apparentées qui perturbent l'hémostase primaire.
- Les protéases qui interfèrent avec la coagulation.

***Les hémorragines :**

L'endothélium vasculaire est la cible de ces zinc-métalloprotéases qui détruisent les membranes basales des capillaires et sont responsables du développement de l'œdème, de la nécrose, mais aussi d'hémorragies aussi bien locales que systémiques. C'est le cas de la bothropasine du venin de *Bothrops jararaca* qui dégrade le collagène de la gélatine, la fibronectine, le fibrinogène et la fibrine.

***Les protéines agissant sur l'adhésion cellulaire et les plaquettes :**

Les désintégrines, les protéines riches en cystéine (MDS) et les protéines lectine-like (C-lectine) inhibent l'agrégation plaquettaire.

D'autres molécules activent au contraire les plaquettes.

- L'échistatine de la vipère *Echis carinatus* est le plus petit des inhibiteurs de la glycoprotéine GP IIb-IIIa.
- L'échicétine d'*Echis carinatus* est une lectine qui bloque la liaison vWF- GP1b.

- La lébécétine de *Macrovipera lebetina*, protéine basique hétérodimérique proche des protéines ophidiennes de type C-lectine, inhibe l'agrégation plaquettaire [20].
- L'écarine d'*Echis carinatus* est une enzyme initiant l'agrégation plaquettaire [21].
- La convulxine de *Crotalus durissus terrificus* active les plaquettes en se liant avec une haute affinité au récepteur GPVI de la membrane plaquettaire [22].
- La piscivostatine du venin d'*Agkistrodon piscivorus* est une désintégrine qui induit deux activités contradictoires en bloquant la liaison fibrinogène GP IIb-IIIa et quand cette liaison existe déjà, en la rendant irréversible [23].
- La désintégrine qui inhibe l'agrégation plaquettaire dans le venin de *Bothrops jararaca*, la jarastatine, inhibe également la migration des polynucléaires.
- L'altérnagine de *Bothrops alternatus* est une désintégrine-métalloprotéase qui inhibe l'adhésion cellulaire médiée par l'intégrine $\alpha_2\beta_1$, un des principaux récepteurs du collagène [24].

***Les protéases :**

La majorité des enzymes procoagulantes interagissent avec la partie terminale de la cascade hémostatique et agissent sur le fibrinogène ou la fibrine, la prothrombine, les facteurs V ou X. Certains venins contiennent des protéines qui activent la protéine C ou exercent une forte activité thrombolytique [25].

- Activateurs de la prothrombine :

- Les activateurs écarine-like de la prothrombine sont présents dans les venins d'Echis et de Bothrops.
- La carinactivase 1 (CA-1 ou multactivase ou multisquamase) du venin d'Echis est une métalloprotéase bicaténaire qui requiert l'addition d'ion calcium pour activer la thrombine [25].

- Activateurs du facteur X :

On trouve chez Echis, Vipera , Daboia, Cerastes, Bothrops et calloselasma des activateurs du facteur X calcium-dépendants [26].

- Enzymes thrombine-like :

Chez certaines espèces, comme Agkistrodon rhodostoma, il existe des enzymes dites thrombiniques ou thrombine-like, capable d'hydrolyser directement le fibrinogène. C'est le cas de la lébétase de Vipera lebetina, la gabonase de Bitis gabonica, l'éléxobine de Trimeresurus elegans, ou encore la crotalase qui a une forte homologie avec la kallicréine.

- Facteurs anticoagulants :

Certains venins contiennent des inhibiteurs du facteur X :

La protéine IX / X-bp (factor IX / factor X-binding protein) du Habu snake ou la X-bp de Deinagkistrodon acutus très proche, sont des hétérodimères lectine-like de type C qui se lient au domaine GD du facteur X [27].

- Enzymes fibrinolytiques :

TVS-PA, l'activateur du plasminogène extrait de venin de Trimeresurus stejnegeri, est une sérine-protéase qui partage environ 70% d'homologie avec

les autres sérine-protéase ophidiennes. Il possède d'importantes similarités structurales avec t-PA et transforme le plasminogène en plasmine de la même façon que celui-ci : par clivage de la liaison Arg⁵⁶¹-Val⁵⁶² [28].

En définitive, la composition des venins est le plus souvent dirigée contre plusieurs cibles au sein du système hémostatique. Par exemple, le venin de *Bothrops jararaca* contient deux serine-protéases qui se partagent les deux activités complémentaires de la thrombine : la bothrombine qui coagule le fibrinogène sans action plaquettaire et PA-BJ, qui provoque l'agrégation plaquettaire sans action sur le fibrinogène. La modélisation moléculaire a montré que chaque molécule partage des homologies avec l'un des deux exosites de la thrombine [29].

B- Les toxines :

Les effets toxiques des venins de serpents sont le résultat de l'action conjuguée des toxines qui les composent. Les toxines sont des polypeptides ou des protéines regroupées en plusieurs catégories selon leur constitution chimique et leur action pharmacologique.

Certaines sont communes à plusieurs espèces ou plusieurs familles de serpents venimeux, sans toutefois être identiques, d'autres sont plus au moins spécifiques d'une espèce particulière. Les toxines du système neuro-musculaire comprennent :

- Les neurotoxines curarisantes, dites toxines à trois doigts qui se fixent sélectivement sur les récepteurs post synaptiques de l'acétylcholine. Elles sont caractéristiques des venins d'élapidés et d'hydrophidés.

- Les neurotoxines pré-synaptiques, isolées de certains venins d'élapidés, d'hydrophidés et de vipéridés, constituées d'une à cinq chaînes polypeptidiques dont l'une est au moins une phospholipase A2.

Ces toxines inhibent la libération d'acétylcholine.

- Les cardiotoxines, présentes dans les venins de cobras, ont une structure à trois doigts comparable à celle des neurotoxines. Ces toxines induisent des nécroses cutanées.
- Des toxines que l'on ne trouve que dans certains genres, telles les *sarafotoxines*, molécules vasoconstrictrices des venins du genre *Atractaspis*, les *dendrotoxines* et *fasciculines* des venins de *Dendroaspis*, qui respectivement augmentent la libération d'acétylcholine et inhibent son métabolisme. Enfin les *myotoxines*, petits polypeptides basiques des venins du genre *crotalus*, ou *phospholipases A2* des venins de vipéridés ou d'élapidés.

C- Autres composants :

Certains composants agissent sur certains mécanismes biologiques sans pour cela exercer une toxicité chez l'animal. C'est le cas du facteur de stimulation de la croissance du nerf (Nerve Growth Factor) qui induit et accélère la différenciation des neurones sensoriels des ganglions sympathiques.

Le venin contient également des bactéries aérobies et anaérobies telles que [30] : Pyocyanique, Protéus, Staphylocoque, Clostridies, Bactéroides.

V- PHYSIOPATHOLOGIE ET CONSEQUENCES

Etude physiopathologique des grands syndromes :

Il existe quatre grands syndromes qui représentent les principales perturbations à la suite de l'inoculation du venin de vipère.

A- Le syndrome local :

L'action locorégionale observée lors de l'envenimation vipérine est la conséquence de quatre facteurs fortement synergiques et difficiles à dissocier [Fig.2 et 3] [32].

Les enzymes qui composent le venin des Vipéridés ont de fortes capacités hydrolytiques. - Les phospholipases A2 agissent sur les phospholipides libres et membranaires. - Les hyaluronidases hydrolysent les mucopolysaccharides des tissus conjonctifs, ce qui favorise la diffusion des autres composants du venin. - Les protéases s'attaquent à divers tissus de structure musculaire, osseuse ou endothéliale, mais aussi aux protéines fonctionnelles comme certains facteurs de la coagulation et du complément ou à divers médiateurs chimiques. Ainsi, les enzymes détruisent les tissus au contact desquels elles se trouvent. Ceci constitue l'étiologie première de la nécrose qui se développe à partir du siège de la morsure.

Par ailleurs, l'action spécifique de certaines enzymes sur les peptides fonctionnels et la réponse physiologique qu'elle entraîne de la part de l'organisme expliquent de nombreux symptômes. L'action des phospholipases sur les membranes cellulaires, outre la destruction structurale, va donner naissance à l'acide arachidonique, lui-même précurseur de diverses substances fortement inflammatoires, au premier rang desquelles les leucotriènes qui

augmentent la perméabilité capillaire, les prostaglandines qui entraînent une vasodilatation et potentialisent la bradykinine et les thromboxanes.

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

Le troisième facteur qui intervient est la surinfection. La cavité buccale des serpents est fortement septique [33]. Il y a été retrouvé de nombreuses bactéries anaérobies notamment qui peuvent être introduites lors de la morsure. Les gestes thérapeutiques de premier secours, surtout certaines pratiques traditionnelles, scarifications et emplâtres, sont une source évidente de contamination.

Le dernier facteur est mécanique, provoqué par des manœuvres iatrogènes qui visent à ralentir la diffusion du venin ou à l'extraire et qui contribuent en fait à arrêter la circulation sanguine, entraînant une anoxie tissulaire. Le garrot reste

le geste de premier secours le plus utilisé dans les pays tropicaux. Il peut rester serré plusieurs heures, voire quelques jours. Les incisions locales, autre pratique très fréquente, altèrent la circulation sanguine et la perfusion tissulaire et augmentent la surface de contact entre le venin et les cellules.

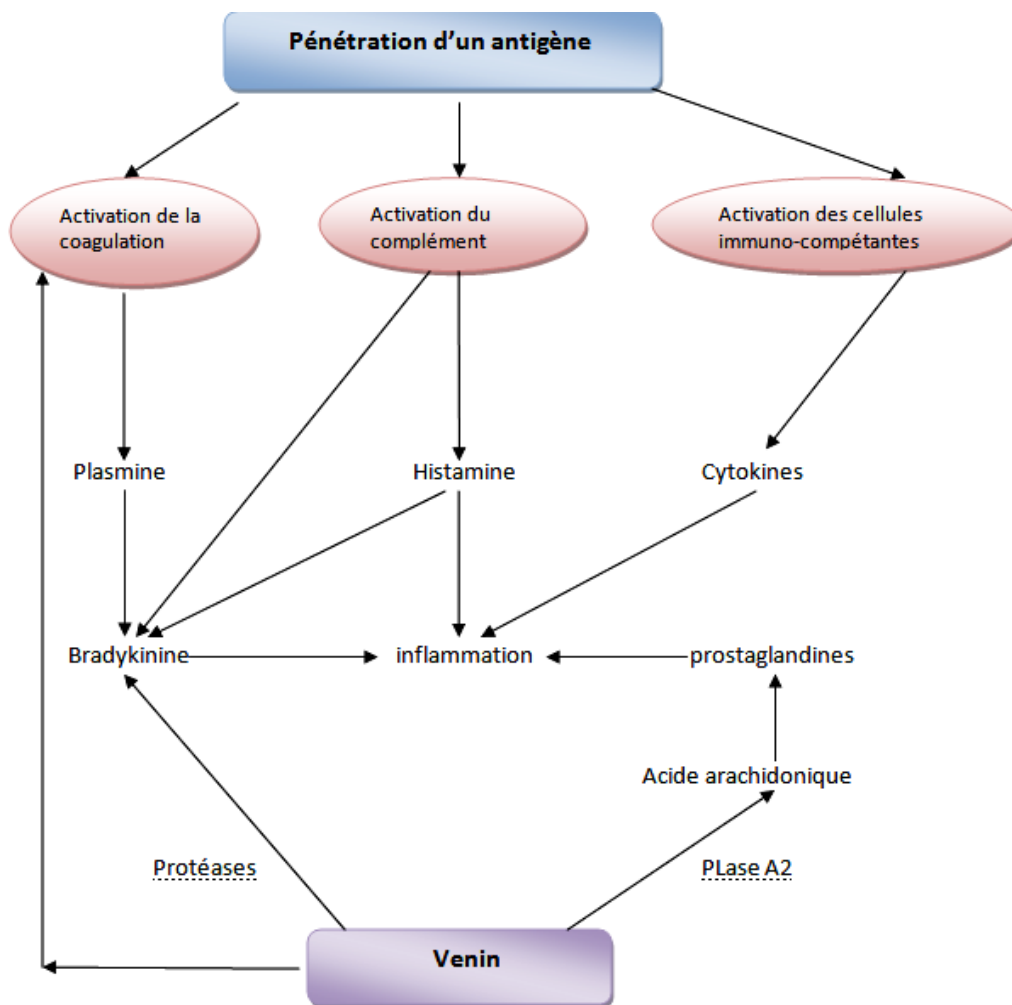


Figure 2 : réponse inflammatoire lors de l'envenimation vipérine [32].

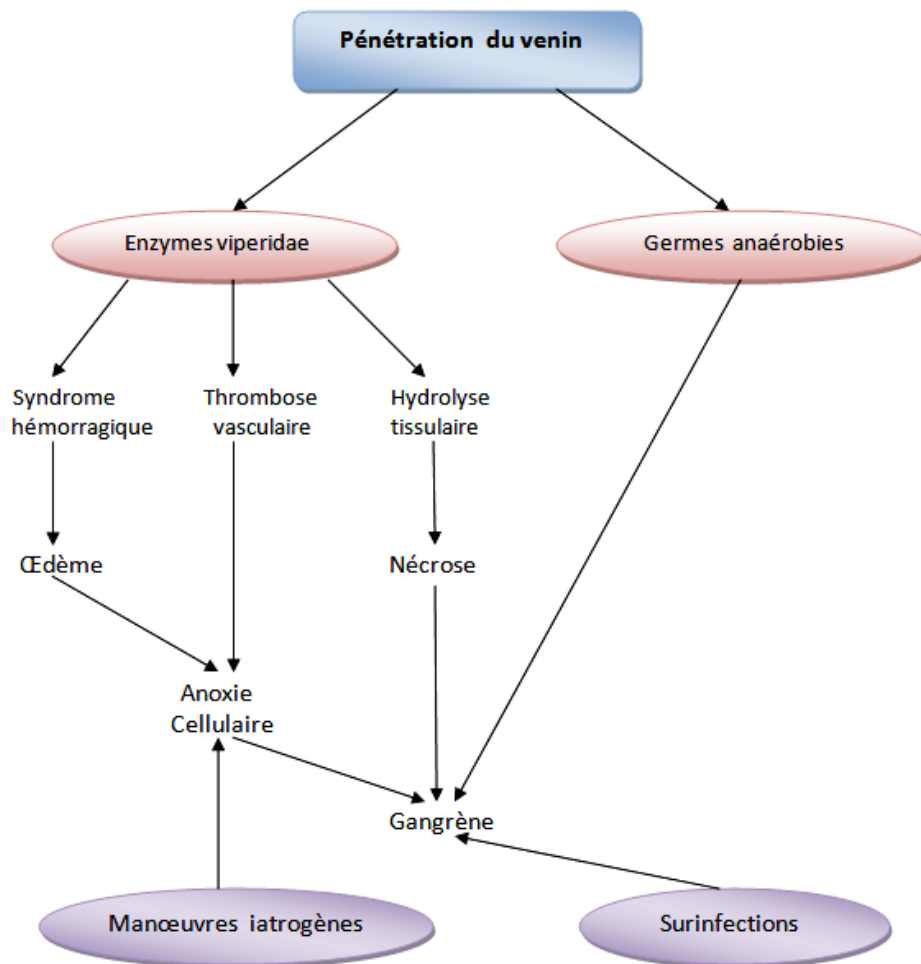


Figure 3 : Etiopathogénie de la nécrose [32].

B- Le syndrome hémorragique et thrombotique :

Les processus mis en jeu au cours des syndromes hémorragiques sont complexes, en raison d'interactions fréquentes et contradictoires [fig. 4]. Deux phénomènes sont à distinguer. Dans un premier temps, les hémorragines provoquent des lésions des parois vasculaires qui se traduisent par des saignements diffus ou localisés. Ensuite, d'autres facteurs interviennent sur la coagulation, principalement les enzymes thrombiniques qui se substituent à la thrombine naturelle pour hydrolyser le fibrinogène. Ce dernier est le précurseur de la fibrine qui assure la coagulation du sang en se polymérisant et en emprisonnant dans ses mailles les cellules sanguines.

Selon le venin, le composé obtenu possédera des propriétés distinctes de celles de la fibrine naturelle. Le caillot sera donc de taille et de stabilité variable. Sa sensibilité aux enzymes fibrinolytiques, à la plasmine en particulier, sera également différente. *Echis carinatus* possède, en plus d'une enzyme thrombinique remarquablement efficace, une glycoprotéine transformant la prothrombine en thrombine, c'est-à-dire amorçant le processus en amont de la transformation du fibrinogène. Les venins de *Bitis*, également pourvus d'enzymes thrombiniques, chacune spécifique, contiennent une enzyme fibrinolytique distincte de la plasmine. L'écarin (*Echis carinatus*) est une enzyme initiant l'agrégation plaquettaire. Les plaquettes sanguines, en se liant les unes aux autres, provoquent des thromboses diffuses dans les capillaires sanguins, notamment dans les viscères (cœur, poumon, cerveau, reins et intestins en particulier). La carinatin et l'echistatin sont deux toxines, également isolées de venins d'*Echis carinatus*, inhibant l'agrégation plaquettaire. Toutefois, l'action plaquettaire de ces protéines a probablement des traductions clinique et biologique mineures.

La présence simultanée de ces enzymes explique la diversité des tableaux cliniques rencontrés et la difficulté de leur traitement. Si les syndromes hémorragiques décrits ont pu être, grossièrement, rassemblés sous le terme de coagulopathie de consommation, ils devraient être redéfinis avec une plus grande rigueur. La phase d'hypercoagulabilité est de durée variable en fonction du venin. Elle se traduit par un syndrome de thrombose vasculaire diffus pouvant favoriser certaines complications viscérales. Au cours des envenimations par *Bitis*, un syndrome hémorragique massif suit rapidement, en moins de cinq heures habituellement, le syndrome thrombotique. Cela pourrait être en rapport avec la consommation rapide du fibrinogène, associée à une fibrinolyse primitive. Avec le venin d'*Echis*, en revanche, la période hémorragique, due à une afibrinogénémie, apparaît longtemps, parfois 24 à 48 heures, après la morsure. En général, du moins au début, aucun autre facteur de la coagulation que le fibrinogène n'est franchement effondré, pas même les plaquettes, ce qui élimine formellement le diagnostic de coagulopathie de consommation aiguë.

Aucune des enzymes thrombiniques actuellement connues des venins de Viperidae africains ne sont inactivées par l'héparine (Stocker & Meier, 1988), non plus que par l'hirudine (Pirkle & Theodor, 1988). La fibrinoformation ne sera donc pas sensiblement ralentie par une héparinothérapie qui ne pourrait agir que sur la fibrinoformation naturelle devenue très secondaire. En outre, l'héparine, en activant la thrombolyse physiologique, pourrait anticiper l'apparition de la phase fibrinolytique, voire aggraver le syndrome hémorragique.

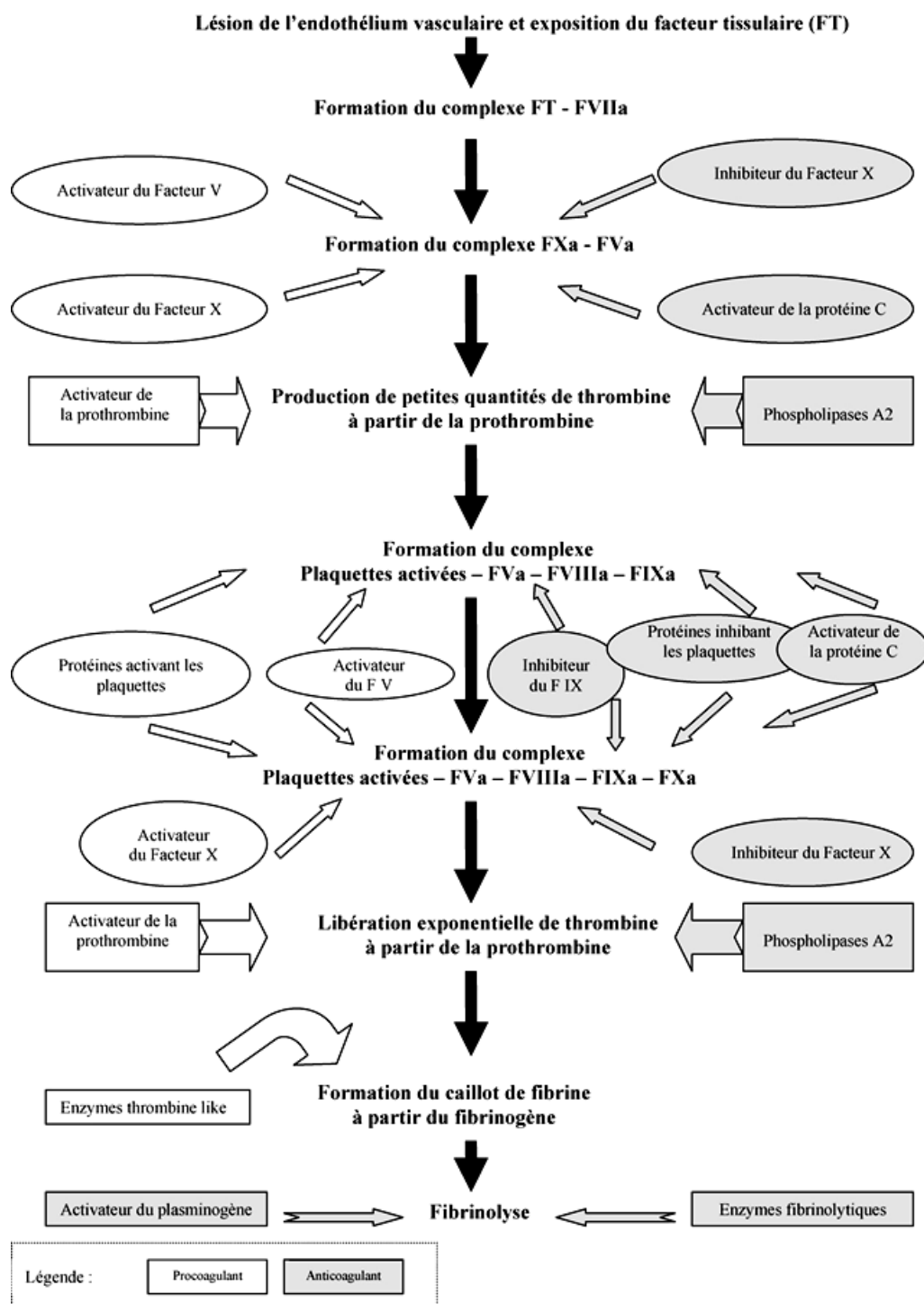


Figure 4 : Action du venin des vipères sur la coagulation et la fibrinolyse [34].

C- Le syndrome neurotoxique :

La transmission neuromusculaire est articulée en plusieurs étapes, qui peuvent être chacune la cible des neurotoxines ophidiennes [Fig. 5]. Après sa synthèse présynaptique, l'acétylcholine est stockée dans des vésicules et libérée dans la fente synaptique par exocytose sous l'influence d'un influx calcique, lors de la transmission du potentiel d'action. La liaison aux récepteurs nicotiniques postsynaptiques provoque l'ouverture des canaux calciques, la dépolarisation et la contraction musculaire. L'acétylcholine est alors rapidement hydrolysée par l'acétylcholinestérase, puis recyclée.

Les neurotoxines ophidiennes peuvent être classées en plusieurs catégories : selon qu'elles inhibent la transmission synaptique (neurotoxines post et présynaptique) ou qu'elles favorisent un bloc de dépolarisation (dendrotoxine et fasciculine).

Les neurotoxines post synaptiques agissent les premières et peuvent provoquer un arrêt respiratoire entre 30 minutes et 8 heures après la morsure. Les neurotoxines présynaptiques produisent une symptomatologie similaire conduisant à la paralysie respiratoire, mais de façon plus retardée (1 à 12 heures).

1- Les neurotoxines postsynaptiques ou neurotoxines- α : sont isolées dans les venins d'élapidés ou d'hydrophidés, mais aussi de quelques venins de colubridés. Elles se fixent spécifiquement et quasi-irréversiblement sur les récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine [35]. Elles bloquent la transmission de l'influx nerveux en aval de la plaque motrice, entraînant la paralysie du muscle diaphragmatique et le décès par *effet curare like* : elles n'affectent pas les

réponses de la fibre musculaire aux stimulations électriques.

2- Les neurotoxines présynaptiques ou neurotoxines- β : isolées de certains venins d'élapidés, d'hydrophidés et de vipéridés (faisant objet de notre étude), elles illustrent un phénomène rarement rencontré : la transformation d'enzymes en toxines fonctionnelles. En effet, ces neurotoxines sont des phospholipases A2 neurotoxiques qui constituent un modèle de transformation d'enzymes dont la fonction primaire est de dégrader les phospholipides vers la reconnaissance de cibles sur les membranes si particulières que sont les membranes présynaptiques [36]. Ces toxines sont des combinaisons d'une, deux ou quatre sous unités constituées par des phospholipases A2 basiques associées à des protéines acides dénuées de toxicité [37].

Leurs toxicité est variable mais dans l'ensemble souvent supérieure chez la souris à celle des neurotoxines post-synaptiques [37]. Par un mécanisme différent, ces toxines présynaptiques ont des effets similaires à celles-ci en inhibant le recyclage de l'acétylcholine dans les vésicules synaptiques ce qui provoque, avec une certaine latence, la paralysie des muscles respiratoires.

3- Toxines générant un bloc par dépolarisation : dendrotoxine et fasciculine sont des toxines des venins de *Dendroaspis* spp. Qui conjuguent leurs effets aux grandes quantités d'acétylcholine présentes par ailleurs dans ces venins, pour produire un bloc par dépolarisation et un syndrome muscarinique [38].

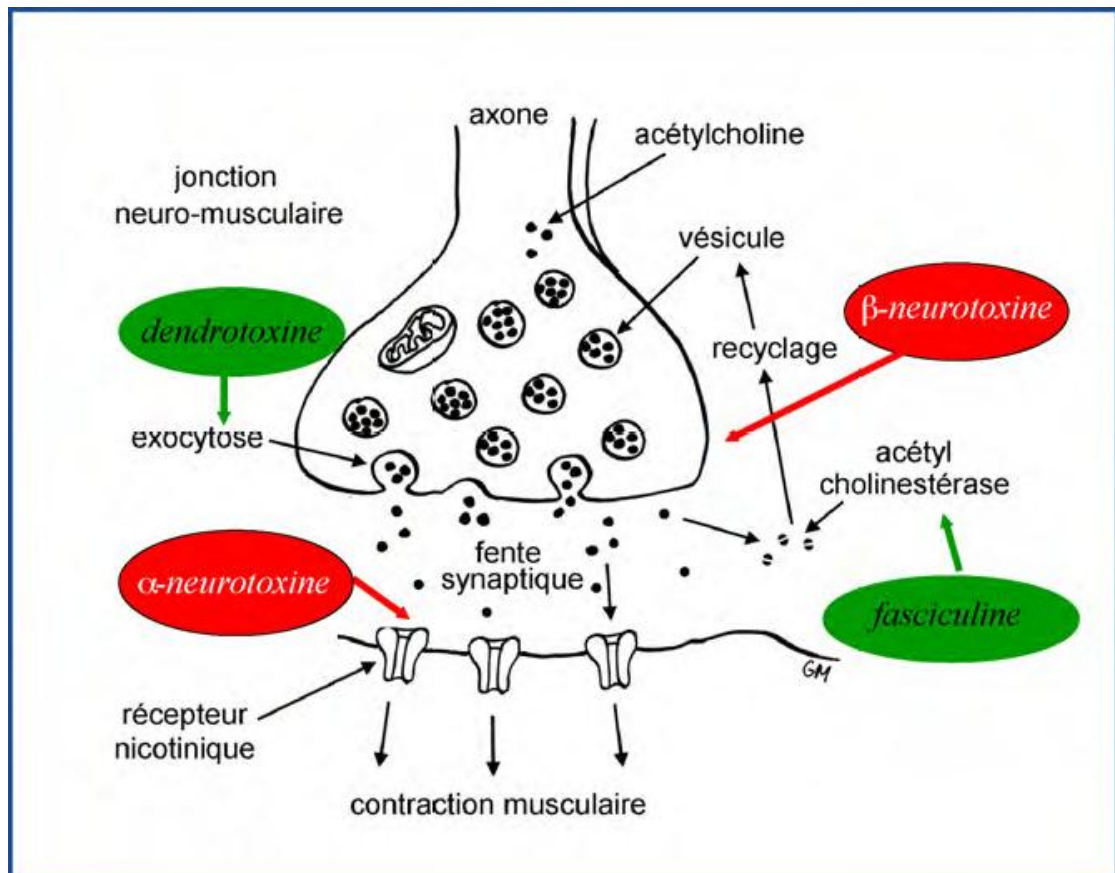


Figure 5 : Sites d'action des neurotoxines.

D- Le syndrome cardiovasculaire [39] :

Bien que moins fréquents que les troubles digestifs, ce sont les signes systémiques les plus importants, non seulement en terme de pronostic immédiat, mais aussi en raison de leur valeur prédictive dans la détermination de la gravité de l'envenimation.

Les troubles cardiovasculaires regroupent les états de choc, les anomalies de l'ECG et les thromboses veineuses profondes.

1- Les états de choc :

La chronologie d'apparition du choc est corrélée au mécanisme physiopathologique de l'état de choc.

Ainsi l'état de choc peut survenir précocement, dans les minutes suivant la morsure. Celui ci peut être en rapport avec, soit une réaction vagale secondaire à l'émotion et à la douleur, soit une réaction anaphylactique au sérum anti-vipérin (SAV) chez un sujet déjà sensibilisé, soit encore à une réaction anaphylatoxique par activation du complément par sa voie alterne sous l'action du venin inoculé. Dans ces deux derniers cas, la survenue de manifestations cutanées telles qu'un prurit et/ou une urticaire est très évocatrice. Lorsque l'état de choc est retardé, entre la 1ère et la 6ème heure, il serait sous la dépendance d'une accumulation vasculaire de bradykinines responsables d'une vasodilatation artériolaire et d'une augmentation de la perméabilité capillaire, réalisant un tableau hémodynamique d'hypovolémie relative. Ailleurs, L'état de choc est tardif, au-delà de la 6ème heure, il est hypovolémique vrai, en rapport avec une fuite plasmatique massive, responsable d'un œdème important.

A ces trois mécanismes physiopathologiques d'états de choc on peut rajouter les pertes hydriques liées aux vomissements, à la diarrhée et à la transpiration comme causes majorant l'hypovolémie.

Les états de choc évoluent souvent favorablement sous traitement.

2- Les anomalies de l'ECG :

Des troubles du rythme, des troubles de la conduction et des troubles de la repolarisation peuvent être observés. L'origine de ces troubles serait en rapport avec soit:

- une toxicité myocardique directe d'une cardiotoxine composant le venin;
- les anomalies micro circulatoires de l'état de choc;
- l'apparition de thromboses coronariennes ou d'hémorragies intra pariétales sous l'action des venins.

3- La thrombose veineuse profonde :

Elle est favorisée, d'une part, par l'association de la stase circulatoire secondaire à l'alitement et à l'œdème et, d'autre part, par la toxicité du venin au niveau de l'endothélium vasculaire.

Cette complication, bien que rare, doit faire discuter sa prévention en cas de localisation de la morsure au membre inférieur.

VI-ETUDE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE DE L'ENVENIMATION.

Toute morsure de vipère ne donne pas lieu à une envenimation. Il faut insister sur le fait que 50% des morsures de vipères sont dites blanches (sans injection du venin) [31]. C'est l'apparition de signes locaux intenses qui signe l'envenimation par les vipéridés et leur absence permettra d'infirmier le diagnostic.

Lorsqu'il y a inoculation du venin, les signes cliniques que l'on peut observer sont :

- Des signes locaux, généralement intenses, directement liés aux propriétés du venin.
- Des signes généraux immédiats et rapidement régressifs, soit retardés et progressifs dans l'évolution.
- Des signes biologiques, reflétant la gravité de l'envenimation.

A- La clinique:

1. Les signes locaux

a. La douleur [21] :

L'injection du venin, profonde en raison de la configuration des crochets de vipère, est toujours très douloureuse. Le plus souvent, la douleur augmente, irradiant vers la racine du membre. Elle peut même être rebelle à toute thérapeutique et nécessiter une anesthésie locorégionale.

b. La trace des crochets [40]:

Sous forme de deux effractions punctiformes séparées d'un centimètre, 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.



La trace des crochets [56 ; IFMT-MS-2007 (M. Strobel)].

c. L'œdème [9]:

Des signes inflammatoires parfois impressionnants apparaissent dans les minutes qui suivent la morsure. Les phlyctènes sont rares (moins de 10% des cas), mais un œdème se développe dans des proportions inquiétantes chez un tiers des patients. Accompagné de rougeur puis d'un placard purpurique, il résulte de la réaction inflammatoire et de la lésion endothéliale et peut faire doubler de volume le membre concerné. Il se résorbe en 10 à 20 jours dans les morsures d'Echis, mais peut persister plusieurs semaines, voire des mois, dans le cas de Bitis. Dans certains cas, un syndrome œdémateux peut réaliser un tableau d'anasarque, avec prise de poids supérieure à 10kg, épanchement pleural ou ascite, et contribuer à l'hypovolémie initiale.

d. L'adénopathie:

Elle peut être retrouvée à la racine du membre atteint. Elle s'explique par le fait que la résorption du venin est lymphatique. Elle peut évoluer vers la suppuration ou l'abcédation [41].



Œdème, bulles hémorragiques, ecchymoses [56 ; IFMT-MS-2007 (M. Strobel)].



Nécrose extensive, 2 semaines après morsure de *Bothrops asper*, en Equateur

[© Gutierrez JM, *PLoS Med.* 2006;3: e150]



Syndrome œdémateux local [© Med J Austral]

2. Les signes généraux

a- Les troubles digestifs [42] :

Diarrhée et vomissements, secondaires à la stimulation par les toxines de la chémotriggerzone, région du cerveau dont l'activation déclenche les vomissements, peuvent en imposer pour une pathologie chirurgicale et aggravent éventuellement les troubles dynamiques.

b- Les troubles cardio-vasculaires [42]:

L'atteinte de la fonction cardio-vasculaire relève de mécanismes divers mais peut constituer toute la gravité immédiate d'une envenimation. Hypotension ou état de choc peuvent être d'origine vagale ou s'expliquer par une vasoplégie d'origine anaphylactoïde (libération d'histamine ou de kinines), voire anaphylactique (allergie aux composants du venin), c'est souvent le cas des envenimations par Cerastes ou par Echis.

Fuite capillaire massive, vomissements et diarrhée peuvent entraîner une hypovolémie vraie.

Chez les espèces du genre Crotalus, c'est la présence d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine qui peut provoquer un collapsus.

c- Les troubles neurologiques [43] :

Ils sont peu fréquents. On note principalement un état d'agitation, ou inversement de prostration. Quelques cas de délire, de coma et de paralysie périphérique ont été décrits. Beaucoup plus rarement, il s'est constitué une paralysie bilatérale des III, IV et VI paires crâniennes régressant spontanément en 6 à 8 jours.

d- Les troubles respiratoires [42]:

Des œdèmes glottiques et des dyspnées asthmatiformes ont été signalés, ainsi que des œdèmes pulmonaires précoces de type lésionnel ou tardifs de nature hémodynamique à la phase de résorption des œdèmes.

e- Les troubles rénaux [9]:

Les morsures de vipéridés se compliquent fréquemment d'une insuffisance rénale de gravité variable. Douleur lombaire, protéinurie, syndrome néphrotique, parfois anurie d'emblée ont été décrits. Dans certains cas, les critères de syndrome hémolytique et urémique sont réunis [44]. En Birmanie, les morsures de vipères sont la première cause d'insuffisance rénale aiguë et justifient la moitié des dialyses péritonéales. Ces complications néphrologiques relèvent de deux types de mécanismes :

- Tubulopathie, voire nécrose corticale, d'origine ischémique, secondaire à la coagulation intra-vasculaire disséminée, la rhabdomyolyse, l'hémolyse ou l'état du choc.
- Toxicité directe du venin sur la membrane basale du glomérule, responsable d'une glomérulonéphrite extra capillaire. Ce type d'accident, qui se voit dans les envenimations par Bitis, n'est pas d'origine immunologique, comme l'atteste l'absence de dépôts en immunofluorescence [11]. Il est possible que le sérum antivenimeux (SAV) ne prévienne pas certains de ces effets toxiques, en laissant libre le site actif malgré la formation de complexes antigène-anticorps.

En revanche, les complications rénales sont exceptionnelles après une envenimation par Echis et semblent dépendre du syndrome hémorragique ou d'une cause iatrogène [21].

f- Les troubles de la thermorégulation [43]:

La fièvre est de règle au cours des premières 48 heures, mais rarement supérieure à 38,7°C. Elle s'atténue habituellement à partir du 5ème jour, sauf en cas de complication intercurrente (accès palustre, surinfection, hématome, nécrose).

Il est décrit aussi des hypothermies franches (par perturbation d'origine centrale ou par collapsus) voire des hyperthermies majeures (par surinfection ou déshydratation intra-cellulaire).

g- Les troubles de la coagulation:

En Europe, les vipères provoquent rarement un syndrome hémorragique. En Afrique, au contraire, des hémorragies graves sont provoquées par Cerastes, Bitis et Echis.

❖ CIVD et syndrome de défibrination [9,17]:

La CIVD caractéristique des morsures de vipéridés est un syndrome qui s'observe dans des pathologies diverses : affections gravidopuerpérales, infections graves, hémolyses, certains contextes chirurgicaux et néoplasiques [45]. La CIVD n'est pas le simple emballement des processus hémostatiques normaux, mais au contraire une réaction constituée par la production anormale continue de monomères solubles de fibrine dans le torrent circulatoire. On a pu parler de véritable « septicémie » à thrombine. Des microthrombi se déposent dans la plupart des circulations régionales où ils obstruent la lumière des

artérioles, des capillaires et des veinules avant d'être lysés par la plasmine. L'effondrement caractéristique du fibrinogène en est la première manifestation. Le terme de coagulopathie de consommation n'est pas le plus adapté car la déplétion en facteurs de coagulation résulte largement de leur biodégradation par la plasmine. Cette fibrinolyse réactionnelle ou secondaire est un phénomène salutaire qui permet la reperméabilisation des micro-vaisseaux. Les plaquettes sont piégées dans les microthrombi, ce qui explique la thrombopénie observée. Le passage des hématies dans les capillaires rétrécis par un manchon de fibrine, provoque la formation de schizocytes et une anémie hémolytique. Les hématies lysées libèrent à leur tour des agonistes plaquettaires et des phospholipides procoagulants. Enfin, les produits de dégradation de la fibrine issus de la fibrinolyse pérennisent les troubles de l'hémostase [11].

- Au cours des morsures de serpents, la CIVD typique est rare, comme en témoignent des taux souvent normaux d'antithrombine III, de facteur XIII ou de D-dimères. La fibrine générée sous l'action des glycoprotéines thrombine-like est instable et rapidement lysée. La morbidité et la mortalité sont donc principalement liées aux syndromes hémorragiques secondaires à la défibrination, associée ou non aux troubles induits par les hémorragines et les protéines à tropisme plaquettaire. *Bothrops lanceolatus*, dont le venin provoque dans 30% des cas de véritables thromboses artériolaires, notamment myocardiques et encéphaliques, fait figure d'exception.

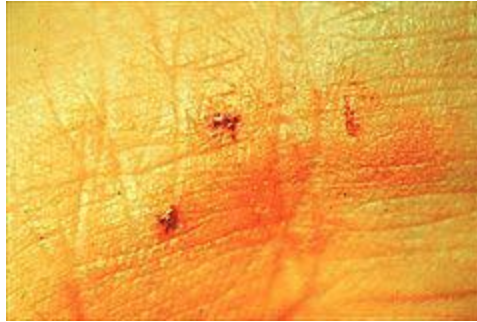
❖ Syndrome hémorragique [9,17,21]:

Les processus mis en jeu au cours des syndromes hémorragiques sont complexes en raison d'interactions fréquentes et contradictoires.

Deux phénomènes sont à distinguer : Dans un premier temps, les hémorragies provoquent des lésions des parois vasculaires qui se traduisent par des saignements diffus ou localisés. Ensuite, d'autres facteurs interviennent sur la coagulation, principalement les enzymes thrombiniques.

- Si les syndromes hémorragiques ont pu être, grossièrement, rassemblés sous le terme de coagulopathie de consommation, ils devraient être redéfinis avec une plus grande rigueur. La phase d'hypercoagulabilité est de durée variable en fonction du venin, elle se traduit par un syndrome de thrombose vasculaire diffus pouvant favoriser certaines complications viscérales. Au cours des envenimations par Bitis, un syndrome hémorragique massif suit rapidement, en moins de cinq heures habituellement, le syndrome thrombotique. Cela pourrait être en rapport avec la consommation rapide du fibrinogène associée à une fibrinolyse primitive. Avec le venin d'Echis, en revanche, la période hémorragique, due à une afibrinogénémie, apparaît plus tardivement, parfois 24 à 48 heures, après la morsure. En général, du moins au début, aucun autre facteur de la coagulation que le fibrinogène n'est franchement effondré, pas même les plaquettes, ce qui élimine formellement le diagnostic de coagulopathie de consommation aiguë.

- Les hémorragies concernent des sites variés : Saignement prolongé au niveau de la morsure et des points de ponction, purpura, épistaxis, gingivorragie, hématurie, hémoptysie, hémorragie digestive d'évolution parfois incontrôlable. Le décès peut survenir dans un tableau de choc hémorragique ou secondairement à une hémorragie cérébro-méningée [11]. Des nécroses hypophysaires ont été décrites.



Hémorragie au point de morsure [IFMT-MS-2007 (M. Strobel)].



Incoagulabilité, gingivorrhagie [IFMT-MS-2007 (M. Strobel)].



Ecchymose de l'hémicorps supérieur droit et du périnée [56].

3. Les grades cliniques des morsures :

Il est important de comprendre que les signes cliniques observés sont toujours corrélés au degré de l'envenimation.

En fait, cette envenimation est rare : les morsures de vipères ne sont à l'origine de manifestations cliniques qu'une fois sur deux et de réelle envenimation qu'une fois sur dix ; seules 10% de ces envenimations sont graves.

La gradation clinique des morsures et des envenimations est déterminante pour l'évaluation de chaque victime et guide la conduite à tenir [Tableau 3].

Grades	Envenimations	Tableau clinique
0	Aucune (morsure blanche)	Traces de crochets au niveau de la morsure, Absence d'œdème ou de réaction locale.
		Œdème local
I	Mineure	Absence de signes généraux.
II		Œdème régional du membre et/ou
	Modérée	Symptômes généraux modérés (hypotension modérée, vomissements, malaise, douleurs abdominales, diarrhées).
III		Œdème extensif atteignant le tronc et/ou
	Sévère	Symptômes généraux sévères (hypotension prolongée, choc, réaction anaphylactoïde, atteintes viscérales).

Tableau 3 : Gradation clinique des morsures et des envenimations d'après

Audebert et al.

Grade 0 : morsure sans envenimation

- Caractérisé par la trace des crochets (deux effractions ponctiformes espacées de 5 à 15 mm s'entourant rapidement d'une auréole rouge). On peut observer une seule trace (perte d'un crochet non remplacé) ou plusieurs (morsures multiples).
- Localisation le plus souvent à l'extrémité du membre inférieur sans dépasser en hauteur le niveau des malléoles ; autres localisations plus rares (main, sans dépasser le poignet).
- En général, indolore.

Grade I : envenimation minime

Il est caractérisé par l'apparition d'un œdème local ne dépassant pas le poignet ou la cheville, douloureux, en général très précoce (dans les 30 à 60 min). Son absence 4 heures après la morsure élimine en principe toute possibilité d'envenimation.

Grade II : envenimation modérée

Il peut correspondre à deux tableaux cliniques différents.

- Grade II précoce avec apparition en moins de 1 heure d'une hypotension parfois associée à une bradycardie ou à une absence de tachycardie, d'un malaise et de signes anaphylactoïdes (dyspnée laryngée, œdème pharyngolaryngé, éruption).
- Grade II plus progressif, en 8 à 24 heures : extension de l'œdème au membre atteint ; secondairement, il se parsème de taches ecchymotiques, purpuriques, de phlyctènes pouvant masquer la trace de la morsure ; adénopathie douloureuse axillaire ou crurale ; signes

digestifs, signes généraux modérés : hypotension modérée, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales.

Autre tableau possible selon le type de vipère : neurotoxicité (observé dans l'Aveyron et dans l'arrière-pays niçois) : ptosis, diplopie, dysarthrie, troubles de la déglutition, sensation de difficulté respiratoire, vertiges, paresthésies [54].

Évolution en général favorable avec le traitement.

Grade III : envenimation sévère [55]

Il est exceptionnellement observé : il s'agit, soit de grade II non traité par les immunoglobulines antivenimeuses, soit d'envenimation admise très tardivement à l'hôpital.

✓ Caractérisé par :

- un œdème majeur, extensif au tronc ; des nécroses et des gangrènes sont possibles ;
- des signes généraux digestifs (diarrhée qui est un signe de gravité) ;
- un état de choc résistant à l'expansion volémique, nécessitant des amines vasoactives.

✓ Complications apparaissant dans les 48 heures :

- Signes d'anasarque avec épanchement des séreuses (troisièmes secteurs);
- complications cardiaques : troubles du rythme, de la conduction ou de la repolarisation (nécrose myocardique, myocardite toxique);
- œdème pulmonaire lésionnel, hémorragique et hypoxémiant;
- insuffisance rénale aiguë oligo-anurique le plus souvent fonctionnelle mais parfois tubulaire ou glomérulaire;

- troubles de l'hémostase (thrombopénie, CIVD, anémie hémolytique) ;
- hémorragie digestive ;
- complications septiques nosocomiales ;
- thrombose veineuse profonde.

- Le tableau 4 résume les différents grades selon une évaluation clinique et biologique.

GRADE	SYNDROME VIPÉRIN			RÉSULTATS BIOLOGIQUES
	<i>Syndrome local</i>	<i>Hémorragies</i>	<i>Signes Généraux Hémodynamiques</i>	
0	Douleur modérée ; Pas d'œdème	Aucune	Aucun	Normaux
1	Douleur marquée; Traces de crochets ; Oedème ne dépassant pas le coude ou le genou	Aucune	Aucun	Troubles mineurs de l'hémostase 80 < Plaquettes < 150 Giga/l 45% < TP < 70% 1g/l < fibrinogène < 1g/l
2	Oedème ne dépassant pas le coude ou le genou; Phlyctènes Nécrose mineure	Saignement modéré au niveau de la morsure, des points de ponction Hématurie; Gingivorrhagies	Vomissements, diarrhées douleurs thoraciques ou abdominales Hypotension Tachycardie	- Coagulopathie Plaquettes < 80Giga/l; TP < 45% Fibrinogène < 1g/l Créatinine > 120μmol/l - Ou temps de coagulation sur tube sec > 20 min
3	Oedème atteignant ou ne dépassant la racine du membre; pas le coude ou le genou Nécrose étendue	Hémorragies graves; Epistaxis; Hémoptysie; Saignement digestif	Etat de choc ; Coma; Convulsions	Coagulopathie Troubles mineurs de l'hémostase et Hb < 9g/dl

Tableau 4 : Critères d'évaluation cliniques et biologiques.

B – La biologie :

Le bilan biologique proposé lors de morsure de serpent correspond aux éléments présents dans le tableau 5 [51, 52].

Un certain nombre de perturbations biologiques est rencontré au cours des envenimations par les vipéridés. Ces troubles peuvent apparaître dès le grade II. Ainsi, on peut observer :

- Une hyperleucocytose
- Une anémie
- Une hypoprotidémie en cas d'œdème massif
- une acidose métabolique en cas d'état de choc
- une hémolyse
- une insuffisance rénale
- une hyperéosinophilie
- une protéinurie
- une hypoglycémie
- une hypocomplémentémie
- une myoglobulinurie fugace
- une élévation des créatines phosphokinases (CPK)
- une diminution du TP
- une baisse du fibrinogène
- une thrombopénie
- une élévation des PDF.

Ces quatre derniers paramètres peuvent être isolés ou associés constituant un syndrome de coagulation intra-vasculaire disséminée.

En l'absence de laboratoire, le temps de coagulation sur tube sec permet le monitoring de l'hémostase [97]. La méthode consiste à prélever 5mL de sang dans un tube sec, placé ensuite sur une pailleasse à l'abri de la lumière pendant 20 minutes. L'absence de formation de caillot après ce délai doit faire conclure à une envenimation. La détérioration du caillot lors de l'agitation du tube a la même signification.



Test de coagulation sur tube sec

Tableau 5 : Examens complémentaires proposés lors de morsure de serpent.

• Formule sanguine complète, plaquettes* • Frottis sanguin (hémolyse microangiopathique) • TP/PTT, fibrinogène, D-dimères* • Electrolytes • Glycémie	• Urée/créatinine • Transaminases/bilirubine • Créatinine kinase • Sédiment et bandelette urinaire** • Sang dans les selles • Gazométrie*** • Electrocardiogramme****
* Examens à répéter régulièrement au cours des premières 12 heures. ** Inclues protéine libre, hémoglobinurie et myoglobinurie. *** Doit être effectuée si présence de signes ou symptômes de troubles ventilatoires. **** Suggéré si patient > 50 ans et/ou avec des antécédents de maladies cardiovasculaires. TP: temps de prothrombine; PTT: temps de thromboplastine activée.	

➤ Signes biologiques de gravité [53] (d'après Harry)

Leucocytose	> 15.000/mm ³
Plaquettes	< 150.000/mm ³
Taux de prothrombine	< 60%
Fibrinogène	<1,5g/l
Produit de dégradation de la fibrine	Présence
(PDF)	

C – Les complications :

1-Locales:

- Les complications locales à type d'escarre, de nécrose superficielle ou de gangrène sont rares. Cette évolution locale différencie nettement les envenimations par Echis des envenimations par Bitis chez lesquelles l'œdème peut persister plusieurs semaines, voire plusieurs mois et la nécrose prend un caractère extensif inquiétant.

- On peut voir également un syndrome de compression locale, vasculaire, nerveuse ou musculaire à type de syndrome des loges avec parfois nécessité d'aponévrotomie de décharge.
- Les agents saprophytes de la cavité buccale du serpent (clostridium pseudomonas) inoculés dans les tissus ischémiques sont sources de surinfection bactérienne qui peut évoluer vers la gangrène gazeuse qui justifie parfois une amputation de sauvetage [42].

2-Générales (42):

Les complications générales sont plus préoccupantes. Ont été décrits :

- Infarctus de myocarde avec trouble de la repolarisation électrocardiographiques [46]
- Des embolies pulmonaires.
- Des hypotensions artérielles persistantes.
- Des phlébothromboses extensives.
- Des perforations digestives avec gastro-entérites hémorragiques de stress.

- Des accidents vasculaires cérébraux.
- Des décès dans un tableau de défaillance multiviscérale.

D- Evaluation de la gravité :

Le syndrome vipérin réunit un syndrome local marqué et un syndrome hémorragique. Des gradations cliniques permettent de se faire en quelques heures une idée de la gravité de l'envenimation [47] [Tableau 6].

Niveau de gravité	Œdème	Saignement
<u>Stade0</u>	RAS	RAS
<u>Stade1</u>	Remonte à la jambe ou à l'avant-bras sans atteindre le genou ou le coude	Persistance pendant plus de 1 heure d'un saignement au point de morsure
<u>Stade2</u>	Atteint le genou ou le coude	Saignements au niveau de lésions cutanées autres que le point de morsure
<u>Stade3</u>	Dépasse le genou ou le coude sans atteindre la racine du membre	Saignement au niveau d'une muqueuse Saine
<u>Stade4</u>	Atteint la racine du membre	Saignement au niveau de la peau non Lésée
<u>Stade5</u>	Dépasse la racine du membre	Extériorisation d'une hémorragie interne

Tableau 6 : score clinique de gravité des envenimations ophidiennes [48].

La gravité des envenimations vipérines varie d'une morsure à l'autre et, contrairement à plusieurs autres interprétations (venin plus ou moins toxique, injection du venin dans une veine ...), ces différences pourraient dépendre de la quantité de venin injecté lors de la morsure. Pour tester cette hypothèse, nous avons mis au point un dosage ELISA permettant de mesurer la concentration du venin dans le sang des patients envenimés [49] et avons réalisé une étude clinique et biologique des envenimations vipérines [50]. Les résultats de cette étude nous ont permis d'établir une gradation clinique des envenimations en quatre niveaux et de mettre en évidence une corrélation entre le grade maximal de l'envenimation et la concentration de venin dans le sang des patients [Tableau7]. Ainsi, la dose de venin administrée lors de la morsure est le paramètre principal qui détermine la gravité de l'envenimation.

Tableau 7 : Gradation clinique des envenimations vipérines et taux de venin dans le sang des patients - C. Bon concentration déterminée par ELISA moins de 4 heures après la morsure, comme décrit par Audebert *et al.* [50]

Grades	Symptômes	Taux de venin(ng/ml)
0	Trace des crochets au niveau de la morsure, absence de réaction locale	1,0 ± 0,3
1	Trace des crochets et œdème local, absence de signes généraux	5,0 ± 1,8
2	Œdème régional du membre et/ou symptômes généraux modérés (hypotension modérée, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée)	32 ± 7
3	Œdème extensif atteignant le tronc et/ou symptômes généraux sévères (hypotension prolongée, choc, réaction anaphylactoïde, saignements)	125 ± 50

VII- TRAITEMENT

A- Conduite à tenir sur place [57]

1. Ce qu'il faut faire

- Avant tout, il faut rassurer la personne et l'entourage. La victime doit rester couchée, au repos.

En effet, une morsure de vipère n'est jamais une urgence vitale. La symptomatologie est volontiers retardée de trente minutes à plusieurs heures, et le blessé peut toujours être dirigé en milieu hospitalier dans des délais suffisants. Dans tous les cas, il faut donc éviter la diffusion du venin qui est accélérée par l'agitation et les efforts.

- En cas de sensations nauséuses, la mise en position latérale de sécurité est indiquée pour éviter une inhalation de liquide gastrique.

- La plaie doit être rapidement rincée et nettoyée avec du savon de Marseille, ou mieux avec un antiseptique. Lorsque c'est possible, on peut mettre de la glace dans un linge au contact de la partie mordue afin de ralentir le développement d'un œdème local, et d'atténuer la douleur (effet antalgique du froid). Par ailleurs, il faut enlever les bagues, les montres, les bracelets... du membre mordu avant l'apparition d'un éventuel œdème.

- Un bandage de crêpe ou de contention modérément serré peut être posé autour du membre atteint pour ralentir le retour lymphatique (un doigt doit pouvoir passer entre la peau et la bande).

- L'immobilisation par une attelle, en position surélevée, est conseillée pour limiter tout mouvement du membre atteint, ce qui contribue à soulager la douleur.

- Enfin, le transport vers un centre hospitalier est à faire dans les plus brefs délais pour prise en charge médicale. L'organisation du transport doit toujours être médicalisée chez l'enfant où la morsure risque d'être grave et s'il existe une hypotension, des signes digestifs ou un œdème rapidement extensif.

- En cas de douleur intense, on peut donner au patient des antalgiques en évitant l'aspirine en raison de son effet anti-agrégant.

L'hospitalisation doit être systématique en cas de morsure de vipère confirmée ou suspectée, une surveillance médicale minimale est alors nécessaire pour suivre l'évolution imprévisible des symptômes.

2. Ce qu'il ne faut pas faire :

Tout geste favorisant la diffusion du venin est contre-indiqué.

- Une manœuvre à proscrire est la succion de la plaie qui est totalement inefficace et même théoriquement dangereuse si le secouriste présente une plaie buccale. L'aspiration avec un AspiveninR n'a pas prouvé son efficacité, l'injection hypodermique du venin rendant assez improbable une quelconque efficacité de ce dispositif.
- De même, l'incision ou la cautérisation est inutile et augmente la surface de diffusion du venin et les risques d'infection et de nécrose.
- Toute pratique gênant la vascularisation du membre mordu, comme la pose d'un garrot, est contre indiquée.
- Par ailleurs, une sérothérapie précoce en dehors d'une structure médicale est à proscrire, en raison d'une possible réaction allergique.
- Compte tenu du caractère thermolabile des protéines du venin, il a été préconisé d'approcher le bout incandescent d'une cigarette à quelques millimètres de la plaie. Il s'agit d'une pratique empirique dangereuse qu'il faut déconseiller.
- Enfin, l'application directe ou trop prolongée de glace sur la peau est également déconseillée.

B- Traitement à l'hôpital : [57, fig. 7]

1. Traitement symptomatique :

Le traitement symptomatique vise à maintenir et/ou restaurer les grandes fonctions vitales. Il convient de distinguer le traitement général mis en œuvre dans toute morsure animale et les techniques plus spécifiquement en relation avec les effets de l'envenimation.

a. Traitement général

Un patient qui n'a pas de symptômes locaux ou généraux dans les 6 à 8 heures après la morsure restera probablement asymptomatique, car cela signifie que le venin n'a pas été injecté. La sortie de l'hôpital est alors envisagée [59].

Le traitement n'est entrepris que s'il existe des signes objectifs d'envenimation, en particulier la présence d'un œdème localisé, ecchymotique, avec ou sans signes de morsure, avec ou sans signes généraux.

Le traitement consiste à :

- assurer une désinfection soigneuse de la plaie et à s'assurer de la validité de la protection antitétanique.

- La prévention d'une surinfection bactérienne se fait par une mise en route d'une antibiothérapie active sur les germes anaérobies (pénicilline G ou macrolides ou cyclines). L'antibiothérapie de choix est l'association pénicilline G+métronidazole ou amoxicilline-acide clavulanique [58].

- D'autre part, un bilan biologique systématique doit être entrepris. Une hyperleucocytose supérieure à 15 000/mm³, une thrombopénie inférieure à

150000/mm³, une fibrinémie inférieure à 2 g/l, un taux de prothrombine inférieur à 60% constituent des éléments de gravité de l'envenimation.

- La surveillance médicale comprend la mesure des paramètres hémodynamiques, pression artérielle, pouls, de la diurèse et, en fonction de l'évolution, la mesure de la pression veineuse centrale.

L'inspection fréquente du membre mordu avec mesure de la circonférence des segments de membre évaluera l'extension de l'œdème. Pesée et bilan biologique seront quotidiens.

- En cas de projection, la cornée est lavée immédiatement de façon abondante à l'aide de sérum physiologique, d'eau ou tout autre liquide disponible. Le traitement associe ensuite analgésie locale par oxybuprocaine en collyre, antibioprophylaxie locale en cas de kératite et anti-histaminiques en cas de conjonctivite allergique. Les synéchies postérieures et les spasmes du muscle ciliaire peuvent être prévenus par un topique cycloplégique [60].

b. Traitement spécifique

Il diffère selon le niveau d'envenimation habituellement évalué selon une gradation à 4 niveaux [61].

Grade 0 (traces de crochets au niveau de la morsure, absence d'œdème ou de réaction locale).

L'envenimation à ce niveau ne nécessite pas d'autre traitement qu'une désinfection.

Grade 1 (œdème local, absence de signes généraux).

L'envenimation est minime. L'œdème reste localisé à la région de la morsure et il n'y a pas de symptômes généraux.

- On renouvelle les pansements désinfectants et on laisse le membre atteint immobilisé.

- Un traitement antalgique (en évitant l'utilisation de l'aspirine) est prescrit pour calmer la douleur.

Selon les cas, un anxiolytique peut être utilisé pour calmer la victime.

- L'hospitalisation et la surveillance médicale est nécessaire pendant 24 heures pour surveiller l'apparition éventuelle de signes traduisant une transformation tardive en grade supérieur.

Grade 2 (œdème régional du membre et/ou symptômes généraux modérés).

L'envenimation est modérée. L'œdème régional implique une partie du membre mordu. On peut observer une hypotension modérée sans état de choc, avec vomissements, diarrhées et douleurs abdominales. La surveillance de la tension artérielle et de la diurèse se déroule dans un service de réanimation.

- L'héparinothérapie systématique est actuellement abandonnée au stade aigue du syndrome hémorragique. Deux indications sont néanmoins formelles : la prévention de la thrombose veineuse lorsque le patient est alité et le traitement complémentaire d'une rarissime coagulation intravasculaire disséminée biologiquement prouvée.

- Les corticoïdes ont également été largement utilisés dans le passé mais il semble que leur emploi ne modifie pas l'évolution locale ou générale.

- A ce grade d'envenimation, l'immunothérapie antivenimeuse doit être envisagée.

Grade 3 (œdème extensif atteignant le tronc accompagné de symptômes généraux sévères et/ou de troubles de la coagulation).

L'envenimation est sévère. On observe un œdème extensif atteignant le tronc fréquemment accompagné par une hypotension prolongée, un état de choc, des saignements, des vomissements et diarrhées.

- Tous les auteurs s'accordent sur l'importance d'une correction soignée, la plus précoce possible, des pertes liquidiennes et des troubles électrolytiques (remplissage vasculaire, alcalinisation).

- Les formes graves, surtout en cas d'apparition d'un œdème pulmonaire, nécessitent une exploration hémodynamique par cathétérisme droit pour adapter au mieux l'expansion volémique et l'utilisation des sympathomimétiques.

- Une surveillance continue de l'électrocardiogramme est nécessaire en cas d'envenimation grave avec défaillance circulatoire importante.

- Les corticoïdes et les antihistaminiques peuvent être utiles en cas de symptômes initiaux de type allergique.

- Le traitement des complications repose sur des mesures de réanimation conventionnelle, intubation et ventilation assistée sous pression expiratoire positive en cas d'œdème du poumon, adrénaline en cas de choc anaphylactique, hémodialyse en cas d'insuffisance rénale anurique.

En cas d'hémolyse sévère et de rhabdomyolyse, une diurèse alcaline est recommandée.

- L'utilisation de l'héparinothérapie reste dans les mêmes indications que pour le grade 2.

- Enfin, la discussion de l'immunothérapie antivenimeuse est essentielle.

- Aponévrotomie : Elle est indiquée seulement en cas de syndrome des loges prouvé (il s'agit d'un conflit contenant/contenu, qui se produit suite à une augmentation de la pression au sein d'une loge anatomique inextensible, ici dans notre situation, l'œdème généré par la morsure).

2. Traitement antivenimeux :

- L'immunothérapie appelée naguère sérothérapie, demeure l'unique thérapeutique spécifique de l'envenimation ophidienne actuellement.

a. Les antivenins utilisés :

Le choix de l'antivenin est en fonction des stocks disponibles et du tableau clinique. Un antivenin monovalent est préférable lorsque le serpent est identifié, mais n'est pas toujours accessible. L'antivenin polyvalent sera utilisé dans les autres circonstances : serpent non identifié ou seule présentation disponible. L'antivenin polyvalent offre en général une meilleure paraspécificité que l'antivenin monovalent, et sera plus facilement utilisé à ce titre, lorsque l'envenimation est due à une espèce proche de celle qui a servi à préparer l'antivenin.

- En Europe :

- L'Ipser Europe* a été remplacé par le Viperfav* dont le processus de fabrication et de purification et l'étape de pasteurisation finale confèrent aux fragments F(ab')₂ équins de niveaux de pureté élevés [62].

- Le Viperfav^{*} [fig. 9], actif sur le venin des vipères aspis, berus et ammodytes, est réservé à l'usage hospitalier. Il se présente sous forme de deux seringues pré-remplies de 2ml [63].



Figure 9 : VIPERFAV, le sérum antivenimeux utilisé en Europe.

- En Afrique :

- Le sérum Bitis-Echis-Naja^{*}, de l'Institut Pasteur, est particulièrement adapté aux morsures de B. Gabonica, B. Lachesis, E. Carinatus et plusieurs espèces de Naja (en revanche elle n'est pas adaptée aux morsures de mambas). Il se présente sous la forme d'une seringue pré-remplie de 20ml.
- FAV-AfriqueTM [fig. 10], le nouvel antivenin, présente l'avantage d'être polyvalent. Aventis Pasteur a en effet élargi sa composition de façon à ce qu'il soit efficace contre les espèces de serpents africains les plus dangereuses : cobra (Naja), mamba (Deudroaspis), vipères (Bitis, Echis...).



Figure 10 : FAV-AFRIQUE, le sérum antivenimeux utilisé en Afrique (y compris le Maroc).

b. Les indications :

- L'utilisation de l'immunothérapie est conditionnée par l'observation des signes patents d'envenimation. Il ne peut donc s'agir d'une précaution systématique, comme cela se ferait pour la prévention du tétanos ou de la rage [21].
- En Europe, l'antivenin s'impose chez les enfants lorsque l'envenimation est certaine et chez l'adulte souffrant d'une envenimation au moins de grade 2 avant que les lésions tissulaires ne s'installent et séjournant en

milieu hospitalier où l'apparition d'un effet indésirable grave est généralement maîtrisable [57].

- Selon Manent, l'utilisation de l'antivenin, déconseillée à titre systématique, s'imposera dans trois situations cliniques :
 - 1- L'envenimation du jeune enfant (avant 11 ans) dont l'aggravation est souvent rapide, particulièrement chez le nourrisson.
 - 2- L'envenimation du grand enfant (à partir de 11 ans) et de l'adulte présentant des signes cliniques de gravité.
 - 3- L'envenimation du grand enfant et de l'adulte sans signe clinique de gravité mais dont le taux d'hémoglobine est déjà inférieur à 9g/dl après 48heures d'évolution.
- Il en est de même chez le vieillard particulièrement menacé d'accident vasculaire cérébral en cas de défibrination.
- Chez la femme enceinte, l'envenimation peut s'accompagner d'une disparition des mouvements spontanés et bruits cardiaques fœtaux l'immunothérapie est capable de reverser cette détresse fœtale et de permettre l'extraction par voie basse [64].

c. Le délai d'administration :

Il est admis que l'immunothérapie, une fois son indication posée, est d'autant plus efficace qu'elle est précoce. Cependant, un long délai entre la morsure et la mise en route du traitement ne doit pas conduire à l'exclure [65].

d. La voie d'administration :

- L'ensemble des spécialistes s'accorde pour reconnaître la voie intraveineuse comme la seule logique et efficace. Elle a pour avantage de permettre de mieux contrôler l'apparition d'effets secondaires immédiats ou précoces. Le plus souvent, l'antivenin est administré en perfusion lente, dilué au dixième ou au cinquième dans une solution isotonique [66].
- L'injection sous cutanée doit être proscrite car elle est inefficace, très douloureuse et augmente les risques de complications locales [32].
- Quant à la voie intra-musculaire, elle est d'intérêt relatif et d'une efficacité limitée en raison de la résorption lente et de la biodisponibilité faible de l'antivenin.

e. La posologie – les protocoles thérapeutiques [tableau8] :

- Les doses administrées sont les mêmes pour l'adulte et l'enfant, quelque soit l'âge, car le but du traitement est de neutraliser une quantité de venin qui est sans rapport avec le poids de la victime [57]. En effet, les posologies dépendent uniquement de la dose de venin inoculé, donc de la symptomatologie et de son évolution.

▪ *Protocole d'immunothérapie par Viperfav^{*} :*

- Le protocole recommande l'administration d'une dose de 4ml diluée dans 100ml de sérum physiologique en perfusion lente pendant une heure pour les diagnostics d'envenimation de grade 2 ou 3, avec évaluation clinique et biologique.

La perfusion se fera à la vitesse de 15gouttes/minute ou 50ml/heure.

La première perfusion fait généralement disparaître les signes généraux, mais, selon l'évolution clinique, une seconde dose de 4ml peut être administrée 5heures après le début de la première perfusion.

- Ce protocole permet d'obtenir une guérison rapide si les lésions tissulaires ne sont pas déjà établies, ce qui est le cas d'une prise en charge tardive d'un grade 3.

▪ Protocole d'immunothérapie par FAV-Afrique* :

- Pour FAV-Afrique, le protocole recommande l'administration de 20 ml soit 2 ampoules, en IVD lente ou en perfusion IV sur 30 à 60min diluées à raison de 5 à 10% dans du sérum isotonique. La dose de sérum antivenimeux est en moyenne de 20 à 80 ml, identique chez l'enfant et chez l'adulte. En pratique, 20 ml en première intention, puis poursuite de l'antivenin jusqu'à résolution complète du tableau clinique [67].

L'état clinique et biologique doit être réévalué deux heures après la fin de la perfusion, puis idéalement toutes les quatre heures. En cas de persistance des anomalies cliniques ou de la coagulation, une nouvelle injection de 20 ml est effectuée à la deuxième et à la sixième heure [fig. 8].

En effet, celui-ci est stable à température ambiante, et peut être conservé à 37°C pour une année.

Algorithme décisionnel devant une morsure par serpent aux urgences
Decision algorithm for snakebite in the emergency room.

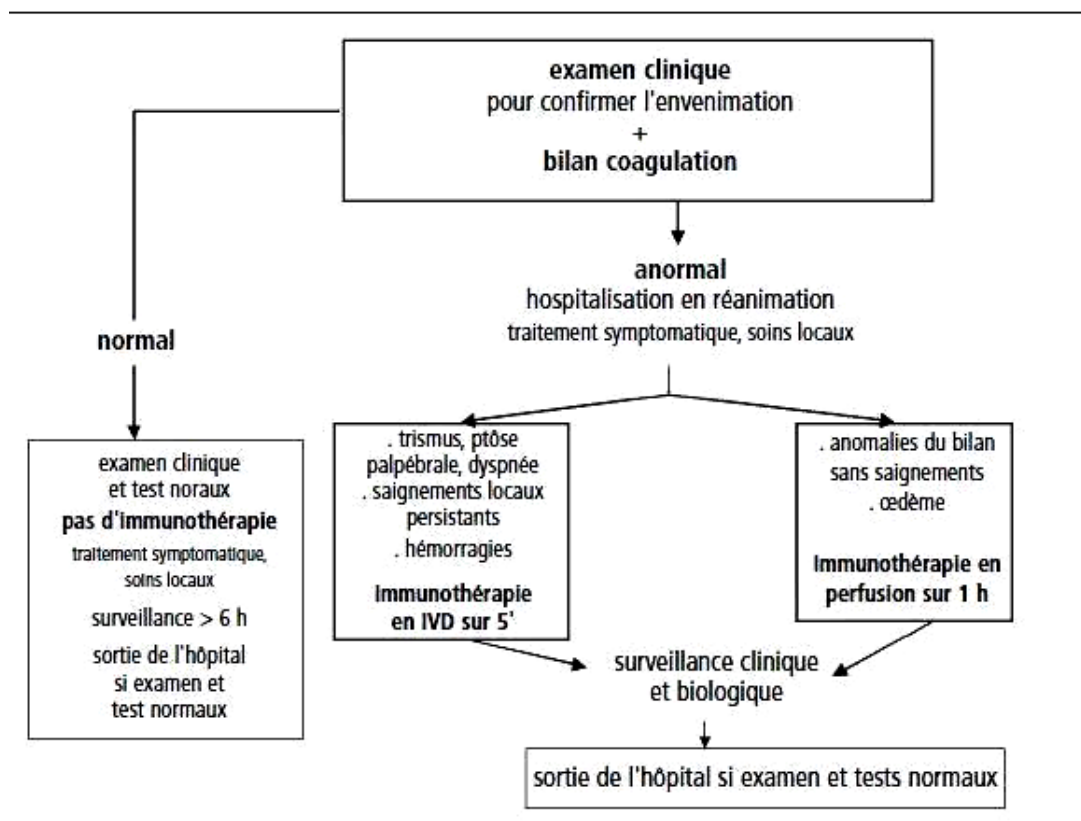


Fig 7 [58]

Profil d'injection d'immunoglobulines selon la surveillance clinique et biologique.
Profile of immunoglobulin injection according to clinical and biological monitoring.

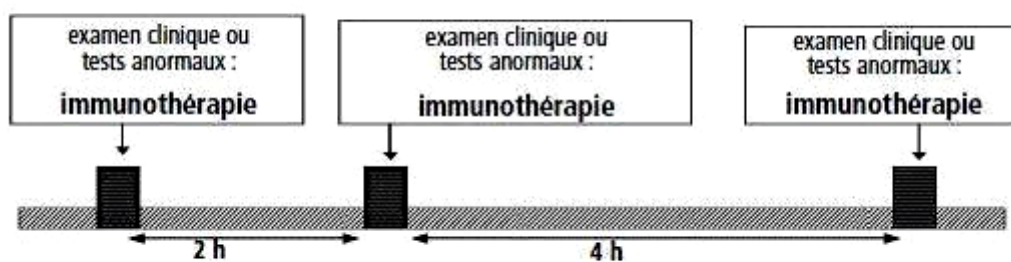


Fig 8 [58]

1) Confirmer l'envenimation par un bilan initial - Examen clinique : recherche d'un syndrome vipérin, d'une atteinte circulatoire Biologie : bilan d'hémostase
2) Si le bilan initial est sans anomalie - Le patient est mis sous surveillance pendant 24h - si au décours de cette surveillance, il n'y a pas d'anomalie, le patient peut quitter l'hôpital.
3) Si l'envenimation est de grade 3 ou 4 2 ampoules d'anti venin dans une perfusion de 250 ml de sérum glucosé ou salé isotonique en 30 minutes - Posologies identiques chez l'enfant mais en limitant la quantité de liquide à son poids - Prévoir le traitement d'un éventuel choc anaphylactique (adrénaline) - Indication d'une injection veineuse directe d'anti venin : - Evolution rapide de l'envenimation - Etat de choc et/ou troubles de la conscience - Traitement entrepris avec retard en cas de morsures d'élapidé
4) Poursuite de l'immunothérapie antivenimeuse - Syndrome hémorragique : jusqu'à normalisation des paramètres d'hémostase ou arrêt du saignement. - Syndrome inflammatoire local intense ou de nécrose (Bitis) : pendant 3 jours. <u>Evaluation à la 1^{re} heure</u> : en l'absence d'amélioration, administration d'une ampoule supplémentaire <u>Pendant les 24 premières heures</u>, évaluation clinique et biologique toutes les 4 heures : en l'absence d'amélioration, 1 à 2 ampoules supplémentaires <u>Puis les jours suivants</u>, évaluation clinique et biologique toutes les 8 à 12 heures : en l'absence d'amélioration, 1 à 2 ampoules supplémentaires. <i>* D'après Chippaux ®</i>

Tableau 8 : Protocole d'immunothérapie passive antivenimeuse d'après Chippaux [68].

f. Les contre-indications du traitement par Viperfav:*

Posologie et contre-indications du traitement par Viperfav®.

Posologie	Contre-indications
Viperfav® : une seule posologie quel que soit l'âge et le poids	Antécédents allergiques connus aux protéines hétérologues d'origine équine (contre-indication relative)*
Un flacon de 4 ml à diluer dans 100 ml de sérum physiologique	Conservation : entre + 2 °C et + 8 °C
Perfusion sur 1 heure	
Débit : 50 ml/h (ou 1½ gouttes/min) au début puis accélérer si aucune réaction	Usage strictement hospitalier
À renouveler éventuellement à h + 5 si les signes de gravité se poursuivent	

* : rechercher l'existence d'injections antérieures de protéines hétérologues (sérum antitétanique) avec ou sans réaction, d'allergies au contact d'animaux, notamment les chevaux, voire d'allergies alimentaires.

g. Les effets indésirables de l'immunothérapie antivenimeuse:

Les effets indésirables suite à une immunothérapie sont de trois types : réaction allergique immédiate, état fébrile et réaction allergique tardive. Leur incidence varie fortement en fonction du produit administré.

L'administration préventive d'antihistaminiques ou de corticoïdes n'est pas démontrée utile. Avant chaque administration d'antivenin, de l'adrénaline doit être préparée en prévision d'une éventuelle anaphylaxie sévère.

Effets indésirables du traitement par Viperfav®.

Réactions allergiques : exceptionnelles

- réactions mineures (sueurs, nausées, éruption cutanée, chute de tension modérée), cédant habituellement au ralentissement de la perfusion
- réactions anaphylactoïdes : hypotension, dyspnée, urticaire, œdème de Quincke, voire choc anaphylactique* : arrêt de la perfusion et traitement du choc

Maladie sérique* : fièvre, prurit, urticaire, adénopathies, arthralgies, 6 jours après le début du traitement

Guérit sous corticoïdes en 21 j

*** : jamais observés lors des études**

h. Les antivenins disponibles en Afrique du Nord :

<i>Institution</i>	<i>Antivenins</i>	<i>Espèces</i>
Institut pasteur du Maroc, place Charles-Nicolle, Casablanca, Maroc, Tél. : +212 2243.4470 ; Fax : +2122226.0957 pasteur@pasteur.ma - http://www.pasteur.ma	Antivipérin polyvalent FAV Afrique*	Cerastes cerastes Echis, Bitis, Naja, Dendroaspis
Institut pasteur d'Algérie, rue de Docteur-Laveran, Alger, Algérie Tél. : +213 (0)2 67 25 02 ; Fax : +213 (0)2 67 25 03	Antivipérin polyvalent	Macrovipera libetina Cerastes cerastes Vipera lebetina
Institut pasteur de Tunis, place Pasteur-13, Tunis, Tunisie, Tél. : +216 (0)1 783.022 ; Fax : +216 (0)1 791.833	Antivipérin polyvalent	Cerastes cerastes
Al-Algousa-Sharea-Alvezara, Le Caïre, Egypte Tél. : +202 (0) 2 575 829 Aventis-Pasteur (www.aventispasteur.com) avenue Pont-Pasteur-2, 69367 Lyon cedex 07, France Tél. : +33 (0)4 37 37 01 00 Fax : 133 (0) 4 37 37 77 37	Anticerastes polyvalent FAV Afrique*	Macrovipera libetina Cerastes cerastes Cerastes vipera Bitis, Echis, Naja, Dendroaspis

Tableau 9 : Les antivenins disponible en Afrique du nord [56]

➤ Nouvelle thérapeutique en cours d'évaluation : les échanges plasmatiques (élément faisant objet de notre étude).

VIII- LA PREVENTION

1- *Il n'existe aucun vaccin contre les venins de serpent*

2- *Prévenir les morsures :*

La meilleure façon d'éviter les morsures de serpents est de traiter ces reptiles avec prudence et respect.

En effet, il faut :

- a) Se renseigner auprès des habitants sur la faune locale et ses habitudes et sur les structures sanitaires proches propres à gérer une envenimation.
- b) Eviter les contacts accidentels grâce aux règles élémentaires suivantes :
 - Port de chaussures montantes solides pour les déplacements en brousse (pas de chaussures de toile).
 - Port de pantalons.
 - Battage dans les hautes herbes lors des déplacements et déplacements lents.
 - Déplacement nocturne toujours avec une lampe électrique.
 - Pas de camping à la belle étoile directement sur le sol.
 - Pas de campement à proximité de vieilles souches, crevasses, tas de pierres, débris de bois ou de broussailles.
 - Ne jamais introduire la main ou le pied dans un orifice borgne.

c) Aux alentours de son domicile :

- Grader les abords propres et dépouillés.
- Tenir la pelouse rase.
- Eloigner les déchets domestiques à 100 mètres de la maison.
- Ne pas accoler de poulailler à la maison.
- Ne pas installer de chatière ou de plantes grimpantes.
- Réparer systématiquement trous, fissures et portes délabrées.

d) En présence d'un serpent :

- Reculer lentement.
- Passer son chemin en évitant de l'effrayer ou de le faire fuir.
- Se méfier des serpents apparemment morts (persistance de l'activité du venin longtemps après la mort de l'animal).

3- *Autres mesures préventives :*

- a) premiers soins corrects.
- b) rapidité d'accès à l'immunothérapie antivenimeuse et à la ventilation assistée.
- c) éviter la médecine traditionnelle.
- d) suivre les recommandations d'utilisation du SAV (anaphylaxie).



Les échanges plasmatiques

I. DEFINITION :

**plasma : du grec plasma [plasmo-, -plasme, plasmatique], en biologie : se rapporte au liquide sanguin ou intracellulaire ; * aphérèse : du grec aphairesis [-aphérèse] : enlèvement.* La plasmaphérèse (contraction des mots plasma et aphérèse) est un prélèvement partiel du sang du donneur. Une centrifugeuse permet la séparation du plasma et des éléments figurés du sang (globules rouges, blancs et plaquettes). Seul le plasma est prélevé, les éléments cellulaires sont restitués au donneur.

Le terme d'échange plasmatique doit être préféré à celui de plasmaphérèse. Alors que l'échange plasmatique comporte l'extraction d'un volume important de plasma, puis la transfusion d'un volume équivalent de substitut plasmatique ou de produit sanguin, la plasmaphérèse n'est qu'une extraction de plasma sans substitution : le volume échangé en est nécessairement limité, et par là, même l'efficacité thérapeutique.

D'où, L'extraction du plasma sanguin se fait soit :

- en petit volume (600 ml max : plasmaphérèse encore utilisée pour le don de plasma).
- en volume plus important (2 à 5 litres): échange plasmatique avec compensation volémique par des produits de substitution, utilisé en thérapeutique.

II. PRINCIPE

L'échange plasmatique (EP) consiste en l'élimination d'une quantité importante de plasma remplacée de façon concomitante par des solutions de substitution de nature colloïdale en quantité suffisante pour maintenir une normovolémie. L'extraction du plasma fait appel à deux principes différents, l'un basé sur une centrifugation du sang qui peut être continue ou discontinue, l'autre sur une filtration à travers une membrane microporeuse.

Le plasma extrait est remplacé par des fluides de substitution et le plasma du patient est éliminé [69].

L'effet thérapeutique repose sur un principe simple : ***enlever le facteur plasmatique qui est responsable des manifestations cliniques.***

Le terme plasmaphérèse doit être réservé aux prélèvements de plasma réalisés dans les centres de transfusion.

Tout d'abord les EP ont été proposés comme méthode thérapeutique par Abel 1913, qui tentait de mettre au point un rein artificiel. Les résultats restaient très contestés vu les difficultés techniques [70, 71, 72] jusqu'à la mise en circulation des séparateurs de cellules par centrifugation continue ou discontinue vers les années 1964-1965. La première application thérapeutique des échanges plasmatiques était réalisée dans le traitement du syndrome d'hyperviscosité de la maladie de Waldenström avec une efficacité reconnue pour de petits volumes échangés [80]. La période située entre le début des années 1980 a été caractérisée par une utilisation intensive des EP pour des pathologies systémiques mal connues et/ou pour lesquelles les ressources thérapeutiques étaient très faibles. Depuis, des études cliniques mieux conduites ont permis d'affiner les indications et de souligner l'intérêt de ce traitement en situation d'urgence (tel que le cas étudié dans notre observation).

III. MODE D'ACTION

L'échange plasmatique est l'extraction d'un volume important de plasma avec injection simultanée d'un soluté de remplacement. De ce fait, le but est soit :

- Une épuration d'une substance en excès dans le plasma qui peut être sélective (épuration de la seule substance) ou non sélective (épuration de l'ensemble des constituants plasmatique y compris les non pathologiques).
- Un apport d'une substance manquante qui est réalisé dans de rares indications. Les deux mécanismes épuration et apport sont parfois associés.

Les effets des échanges plasmatiques dépendent le plus souvent du volume prélevé : c'est l'*effet de soustraction*. Dans certaines indications, comme le purpura thrombotique thrombopénique, le produit de substitution peut avoir un rôle thérapeutique : c'est l'*effet transfusion*.

Le volume du plasma épuré à chaque séance doit être compris entre 1 et 1,5 masse plasmatique, des calculateurs permettent d'évaluer ce volume en fonction du poids, de la taille, du sexe et de l'hématocrite (soit 40 à 60 ml/kg si le taux d'hématocrite est normal). Le rythme est en fonction de la pathologie traitée (d'autant plus rapide que la maladie est plus évolutive) et/ou du métabolisme des substances que l'on doit épurer (2 à 5 séances par semaines au début). Leur efficacité peut être jugée sur les effets immédiats et secondaires [73].

La courbe représentée sur la *figure 11* indique le pourcentage de la substance épurée, ou coefficient d'épuration C, en fonction du nombre N de masses plasmatiques traitées. L'aspect de la courbe justifie l'attitude pratique, qui consiste à retirer l'équivalent d'une à deux masse plasmatiques ; au delà, le bénéfice est très faible et les risques hémorragiques augmentent.

Ainsi, **l'effet immédiat** des EP est une épuration de substances nocives circulantes (toxiques liés aux protéines, immunoglobulines monoclonales, complexes immuns circulants), mais aussi une amélioration des constantes rhéologiques vasculaires (intérêt dans les vascularites et troubles de la microcirculation). Cet effet sera jugé sur la clinique et/ou la biologie.

Les EP ont également des **effets retardés** plus complexes sur la réponse immunologique. Les EP itératifs contribuent directement par l'élimination des complexes immuns de l'organisme et indirectement en restaurant la fonction phagocytaire du système réticulo-endothélial, ce qui augmente la clearance des immunoglobulines et des complexes immuns circulants. Il existe vraisemblablement des interactions entre EP, système complément et cytokines. Leurs conséquences favorables ou défavorables sur la réponse immunitaire sont en cours d'étude [74]. La *figure 12* qui résume ces différents effets immunologiques permet de constater que tous contribuent à modifier la réponse des lymphocytes B et T.

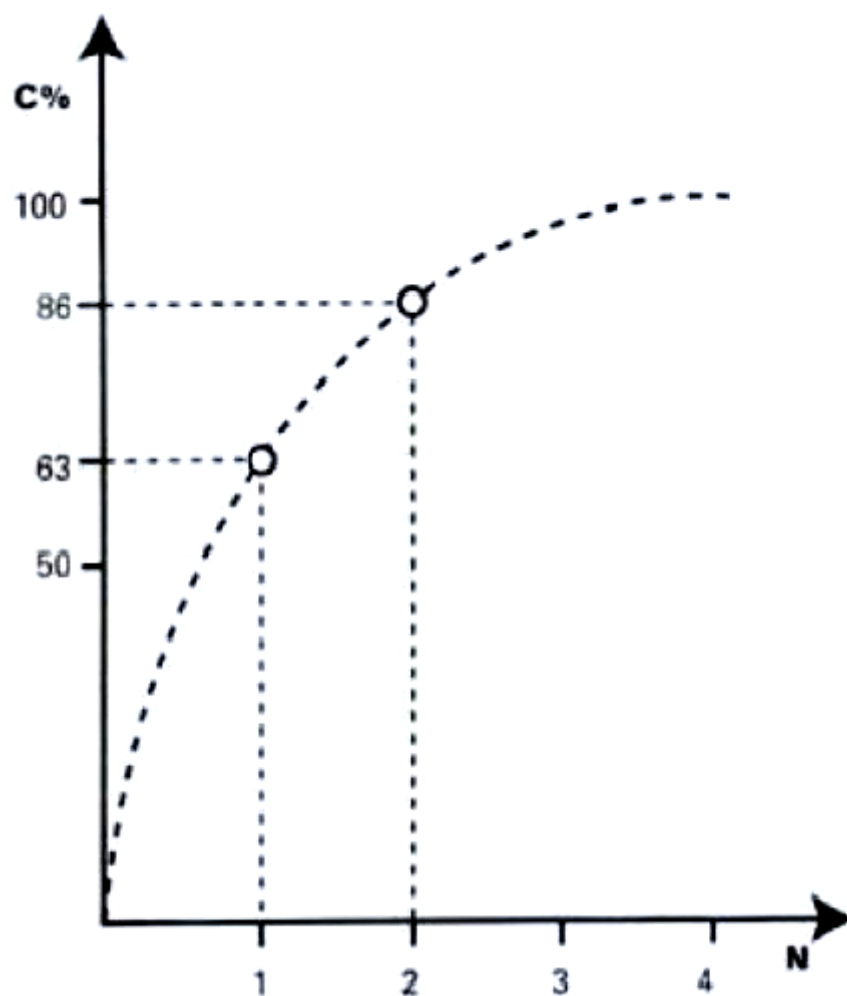


Figure 11 : Epuration en fonction du volume prélevé [73].

C% : coefficient d'épuration.

N : nombre de masses plasmatiques.

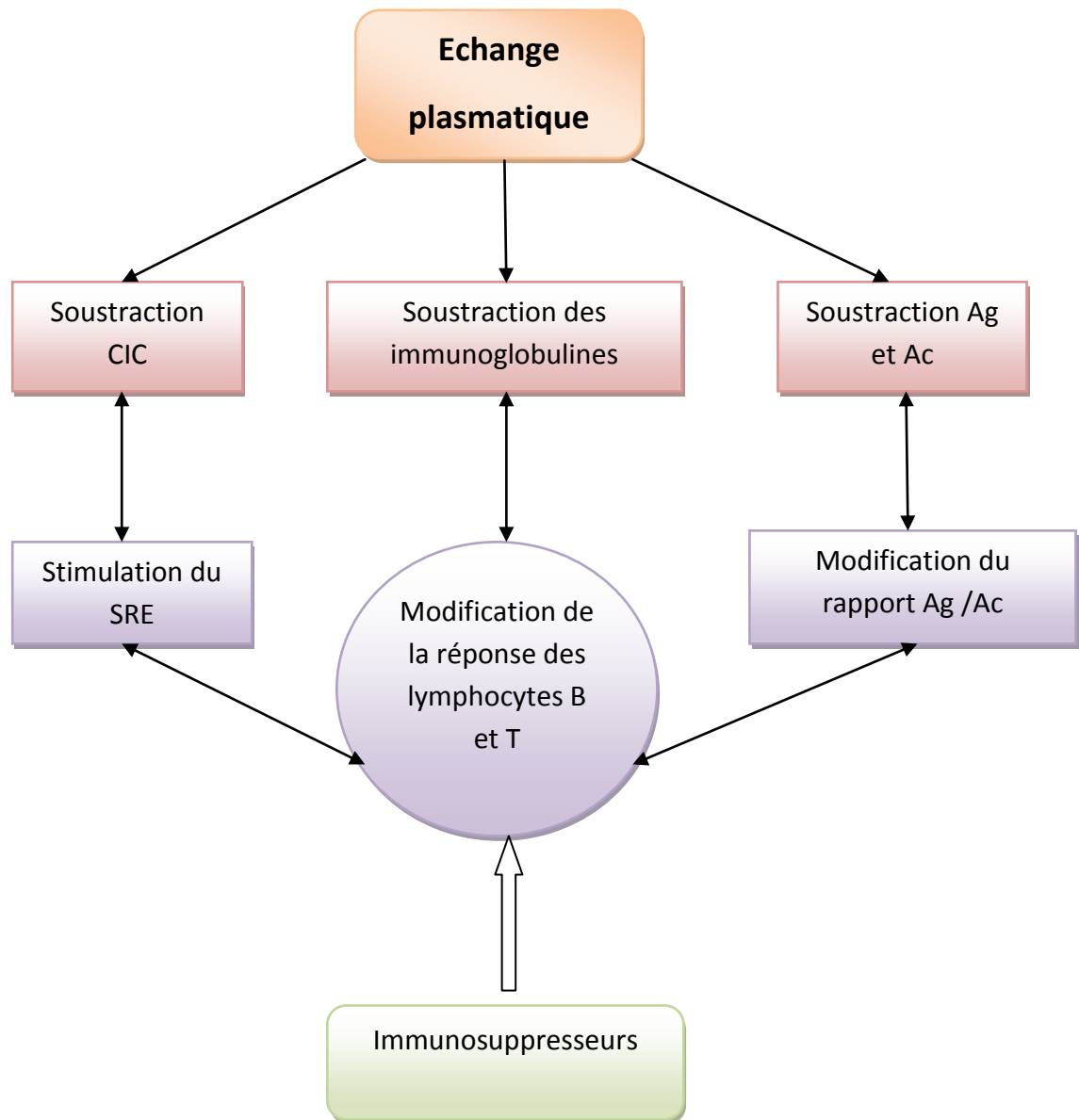


Figure 12 : Effets immunologiques des échanges plasmatiques.

IV. MODALITES TECHNIQUES : [79,80]

A. Séparation plasmatique

Trois techniques sont actuellement couramment utilisées : *la centrifugation à flux discontinu*, *la centrifugation à flux continu*, et *la filtration*. La centrifugation à flux discontinu et la centrifugation à flux continu représentant les deux tiers des séances en Europe, sont effectuées sur des appareils spécifiques de séparation cellulaire et plasmatique dans les établissements de transfusion. L'acquisition de ces machines d'un coût élevé, ne pouvant se justifier que par la réalisation d'un nombre important d'échanges annuels. La filtration est le plus souvent utilisée dans les services de réanimation et USIN. Une 4^e technique d'épuration sur sang total, sans séparation plasmatique préalable, se développe dans l'épuration du cholestérol.

1. La centrifugation à flux discontinu

Il s'agit de la plus ancienne technique utilisée, traitant le sang total de façon séquentielle. Elle présente l'avantage de ne nécessiter qu'un accès veineux, et l'inconvénient d'un volume extracorporel élevé de l'ordre de 400 à 800 ml, parfois mal toléré au point de vue hémodynamique. Le débit de pompe de circulation extracorporelle idéalement de 100 ml/min dirige le sang total vers un bol de centrifugation tournant entre 1400 et 4800 tr/min. La force de gravité peut atteindre 1300 G à la rotation maximale. Le cycle de centrifugation, qui comporte trois phases : remplissage/ séparation et réinjection des éléments figurés au malade, s'interrompt lorsque le bol contient un culot d'environ 350 ml d'éléments figurés à 65% d'hématocrite, correspondant à un volume de plasma séparé de 400 à 700 ml selon l'hématocrite de départ. Le culot de centrifugation

est alors restitué au patient et un nouveau cycle démarre. Cette technique présente l'inconvénient de demander un temps supérieur aux autres techniques : 3h en moyenne par masse plasmatique contre 1H30 avec un flux [Fig. 13].

En contre partie, ces appareils [Fig.14] sont d'une utilisation simple, la mise en œuvre est très rapide (5 à 10min) et le séparateur peut être déplacé très facilement au lit du malade. Le schéma du circuit extracorporel est représenté sur la figure 15.

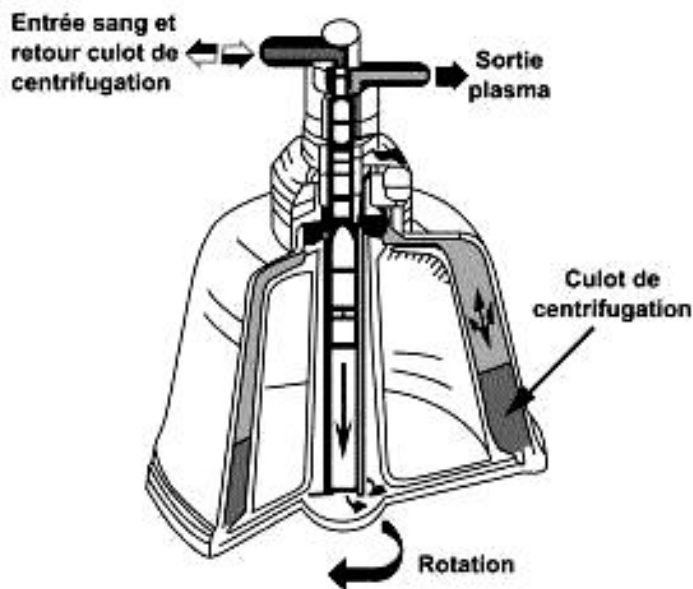


Figure 13 : Bol de centrifugation à flux discontinu, HaemoneticsTM



H30 (1975)



MCS (2000)



Heamonetics^R MCS^R+ (Appareil utilisé chez notre patient).

Figure 14 : Les différents appareils de séparation à flux discontinu

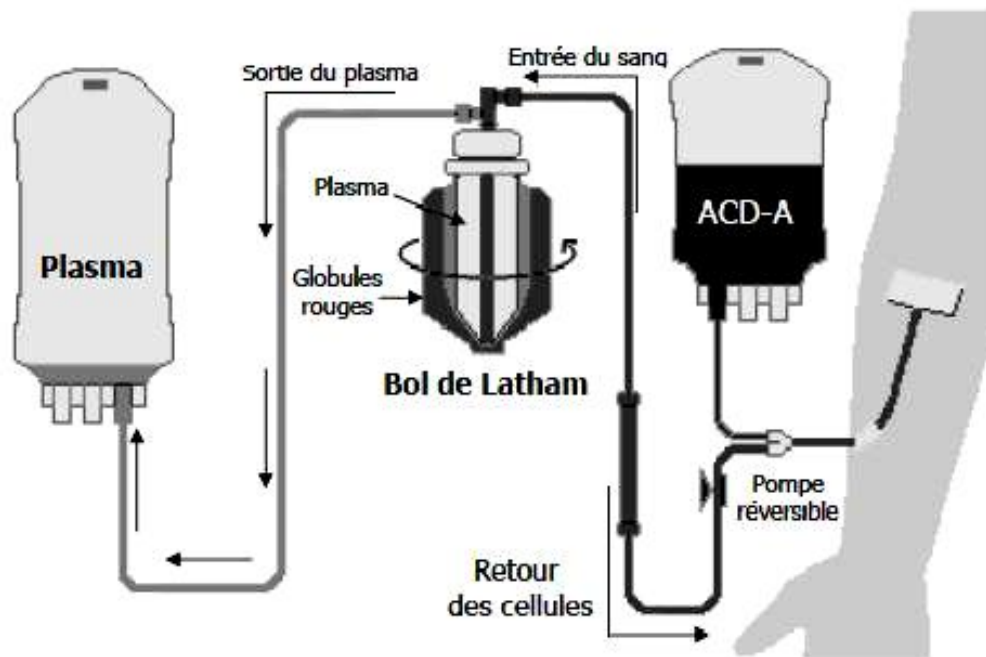


Figure 15 : Schéma du circuit extracorporel lors de la séparation plasmatique à flux discontinu.

2. La centrifugation à flux continu :

La séparation plasmatique et la réinjection des éléments figurés du sang se font en continu. Les figures [16,18] représentent le schéma de fonctionnement de ce type de séparateur. Le volume du circuit extracorporel est faible (250 ml) et peut être rempli, à défaut du sang du malade, par un soluté physiologique ou un dérivé sanguin. Le débit sanguin doit être au minimum de 40 ml/min. La vitesse de centrifugation est réglable de 400 à 5000 tours par minute selon les modèles d'appareil entraînant une force de gravité maximale dans l'anneau de centrifugation voisine de 1000 G pour une vitesse de 5000 tours/min. En utilisation habituelle, on ne dépasse pas une rotation de 2500 tours/min qui produit un culot de centrifugation à 70% d'hématocrite. Chaque fraction sanguine (plasma, leucocytes, plaquettes, hématies) peut être prélevée ou rendue au patient. Le produit de substitution est injecté au patient de façon active par des pompes péristaltiques à débit réglable. L'appareillage [fig. 17] est lourd, il ne peut pas être déplacé facilement au lit du malade. Il nécessite impérativement deux accès veineux de bonne qualité. Enfin, la mise en œuvre est assez longue (30 min) car la purge du circuit doit être minutieuse. Parmi les avantages de ce système, il faut signaler la bonne tolérance hémodynamique et un volume de plasma échangé par unité de temps important permettant des séances beaucoup plus courtes que par la technique à flux discontinu. Le fonctionnement est en règle générale entièrement automatisé, la surveillance est assurée par une unité centrale informatisée qui analyse en permanence les informations issues de différents types de capteurs : pression absolue et gradient, détecteurs d'air, pesons et systèmes optiques.

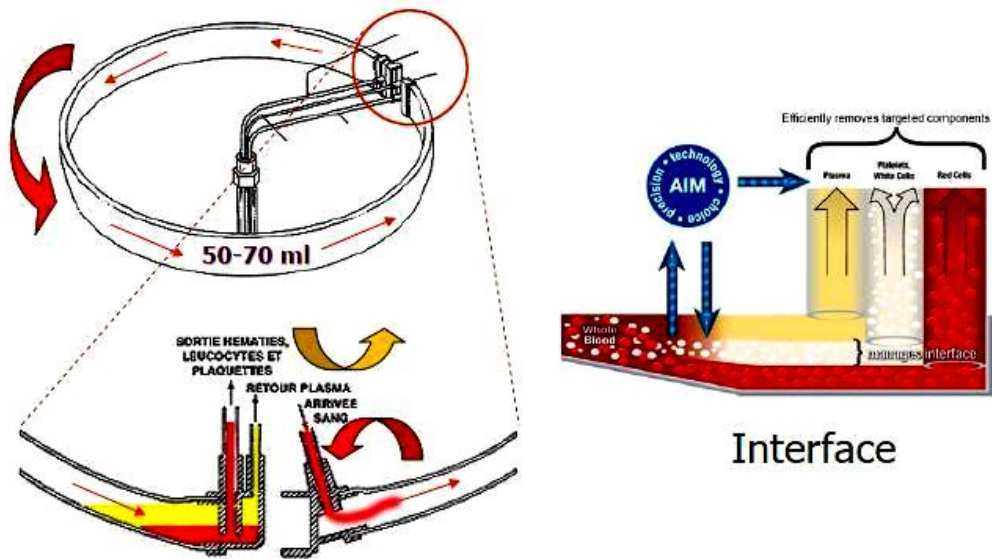


Figure 16 : Anneau de centrifugation continu à phase simple. Appareil Cobe Spectra™



Figure 17 : Appareil de séparation plasmatique à flux continu . Cobe Spectra^R

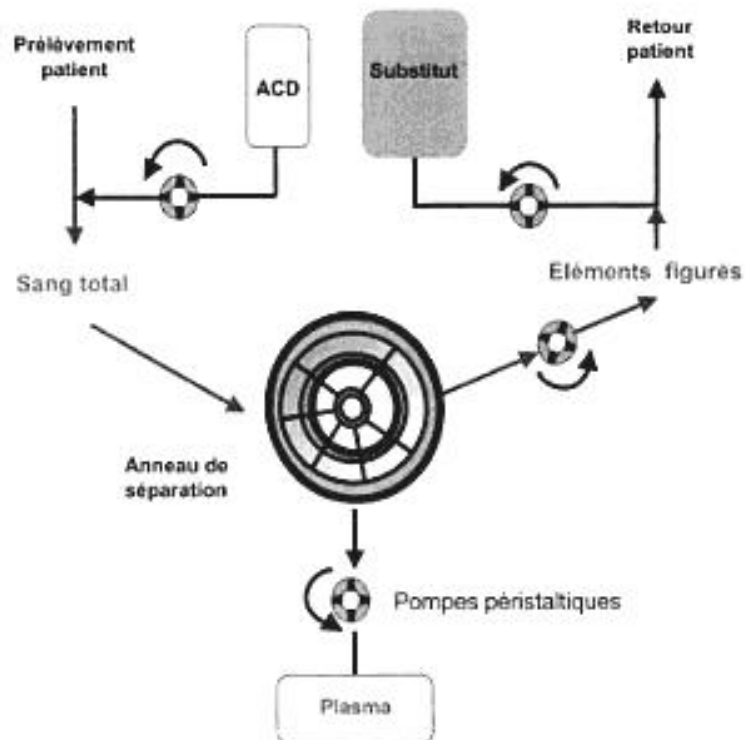


Figure 18 : Schéma du circuit extracorporel lors de la séparation plasmatique à flux continu.

3. Séparation par filtration :

Le circuit extracorporel [fig. 19] ressemble à celui d'une ligne de dialyse. Il peut être monté sur la majorité des dialyseurs modernes. Les filtres disponibles sont les cartouches de fibres creuses comportant des pores de 0,01 μm à 0,075 μm .

Si en centrifugation l'épuration de substances plasmatiques est une fonction exponentielle du volume échangé, en filtration elle dépend de plusieurs paramètres. Certains sont liés au filtre [fig. 20] : *nature de la membrane* (acétate de cellulose, polypropylène, polycarbonate), *structure* (faisceaux de fibres creuses [fig. 21]) et *surface de filtration* [fig. 22]. D'autres dépendent des conditions d'utilisation : taux d'hématocrite du malade, débit de perfusion, niveau et stabilité de la pression transmembranaire qui doit être maintenue au-dessous de 70 mm Hg pour ne pas provoquer la rupture de membrane et une contamination du plasma par les éléments figurés, et durée de la manipulation [75]. Une séparation correcte nécessite des débits importants (100 à 150 ml/min) [76], ce qui impose d'avoir recours, le plus souvent, à des voies veineuses centrales. Il faut noter que le pouvoir de séparation de ces membranes suit une courbe décroissante au cours de l'utilisation. Cette technique est plus onéreuse que la centrifugation en raison du coût élevé du matériel à usage unique. Parmi les avantages de ces systèmes il faut signaler le fonctionnement en flux continu, un volume extracorporel réduit (200 ml) et une bonne mobilité. En outre, cette technique d'EP représente dans la majorité des cas le premier temps des épurations plasmatiques dites " sélectives ".

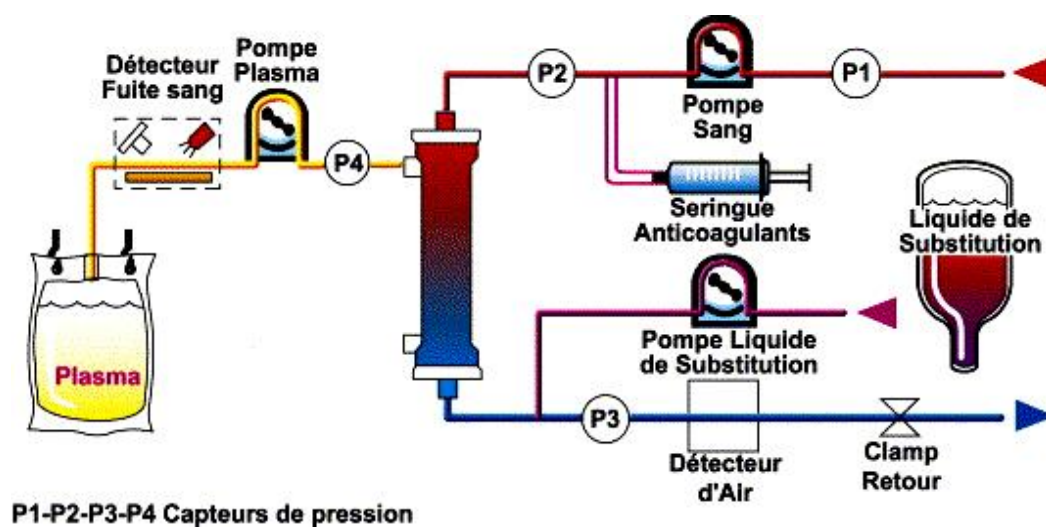


Figure 19 : schéma du circuit extracorporel lors de la séparation plasmatique par filtration. Appareil Hospal Prima™ en mode TPE.



Figure 20 : Les plasmafiltres capillaires.

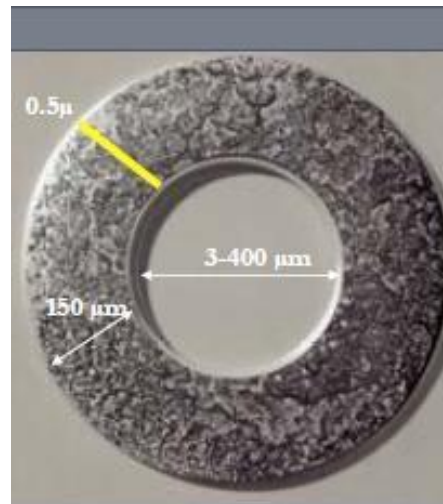


Figure 21 : Coupe transversale d'une fibre de polypropylène.

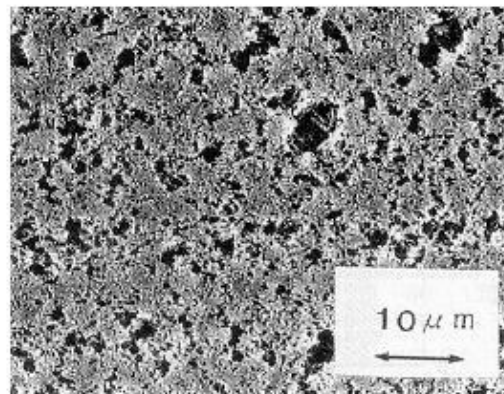
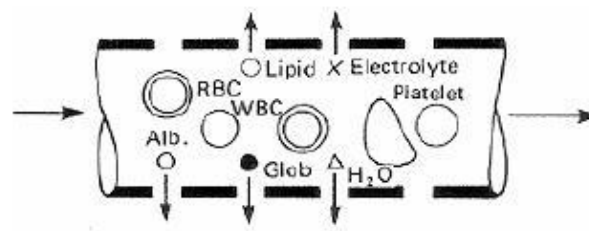


Figure 22 : Schéma représentant le diamètre des pores de la fibre creuse avec les éléments filtrés et ceux non filtrés.

4. Epuration plasmatique sélective :

L'épuration sélective représente une approche plus moderne des EP [77]. Elle permet d'éliminer la molécule (protéine, lipide) en excès tout en restituant au patient les autres constituants plasmatiques. Deux conditions doivent être remplies pour pouvoir appliquer ce type de technique : le facteur pathogène doit être parfaitement identifié et il doit pouvoir être éliminé par un moyen physique, chimique ou immunologique.

Après la séparation plasmatique, le plus souvent par filtration, commence l'étape de traitement du plasma. Parmi les nombreux procédés décrits [77], la double filtration ou cascade, l'immunoabsorption ainsi que l'affinité chimique sont utilisées en routine.

La technique d'extraction par double filtration ou cascade [fig. 23] est un procédé physique. Le plasma séparé des cellules sanguines dans un filtre primaire traverse un deuxième filtre dont le diamètre des pores membranaires sera choisi en fonction de la taille de la molécule à éliminer.

L'immunoabsorption [fig. 24] faite sur des colonnes contenant la protéine A du staphylocoque, est dite sélective. Ce polypeptide possède une très grande affinité pour les immunoglobulines G et pour les complexes immuns. L'immunoabsorption peut être spécifique par l'utilisation de colonnes chargées en antigène (anti-Rhésus, anti-A) ou en anticorps si la molécule a une activité antigénique.

L'affinité chimique du LDL cholestérol ou système DALI (direct absorption of lipoproteins) : Cette technique plus récente, décrite par Bosch en 1993, permet l'extraction des lipoprotéines athérogènes sur le sang total sans

séparation plasmatique préalable. Elle comprend des colonnes à usage unique de gel de polyacrylate de différentes configurations, DALI 500, DALI 700, DALI 1000 ($2 \times$ DALI 500) correspondant à des volumes extracorporels de 330–430–580 ml. Le mécanisme de fixation des LDL est fondé sur l'interaction entre les charges positives des lipoprotéines Apo B et les charges négatives du dextran-sulfate ou des ligands polyacrylates. La vitesse moyenne de la pompe sang est comprise entre 50 et 60 ml/min. Chaque séance traite environ 1,6 masse sanguine [78].

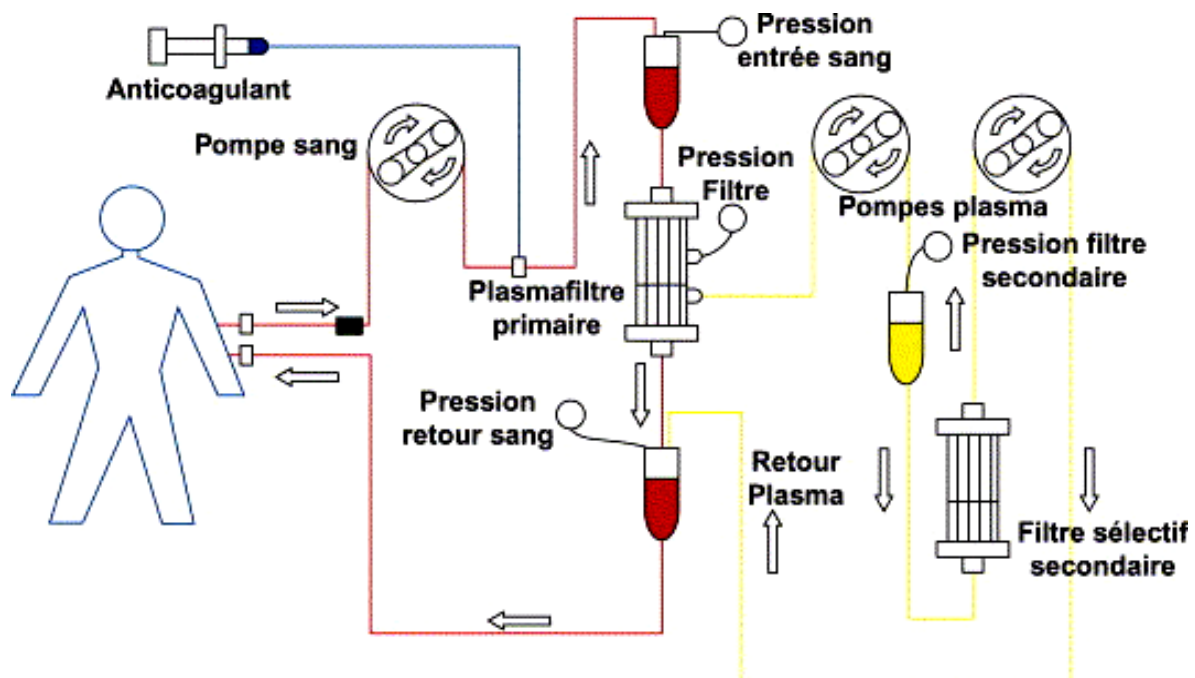


Figure 23 : La technique d'extraction par double filtration ou en cascade.

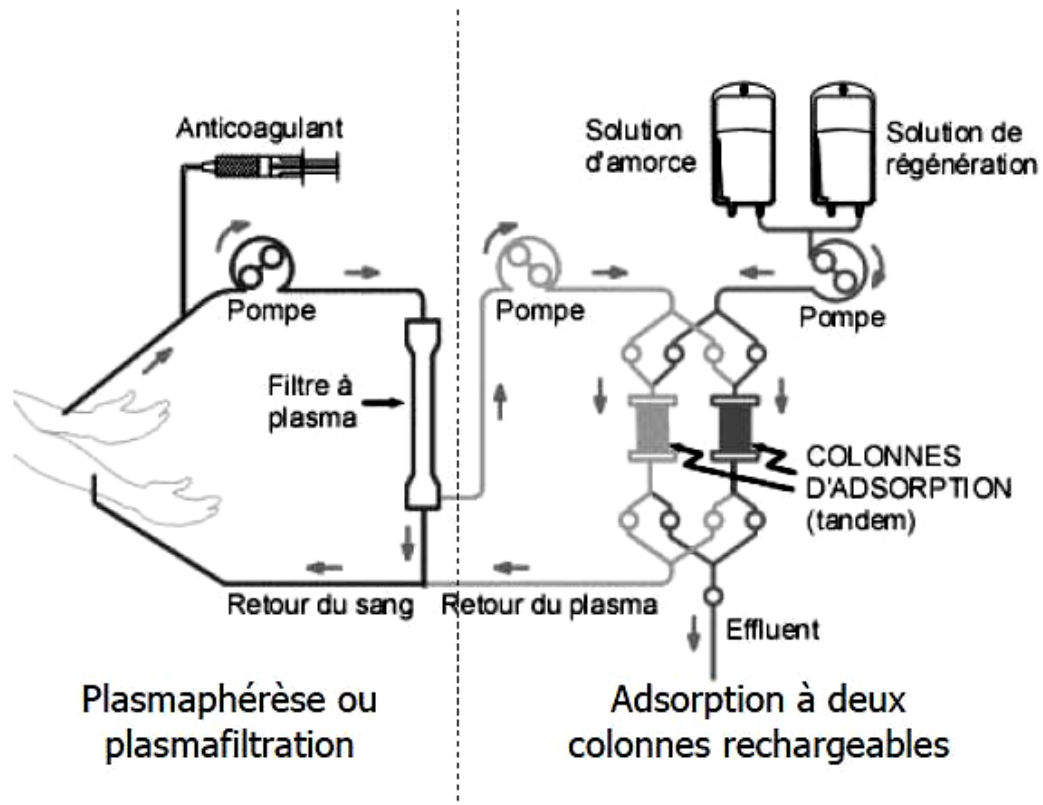


Figure 24 : Epuration plasmatique sélective : immunoadsorption

Les Colonnes Immunosorba contiennent de la protéine A, ce ligand possède des affinités particulières avec la fraction constante des immunoglobulines contenues dans le plasma (préférentiellement du groupe G isotopes 1-2-4) et des complexes immuns. De, par leur sélectivité, les colonnes d'immunoadsorption permettent de traiter un grand volume plasmatique sans avoir de réduction significative des autres facteurs plasmatiques tels que albumine, fibrinogène, et AT III. Ce qui permet de ne pas avoir besoin de solutions supplétives.

Le patient ne reçoit que son propre plasma purifié. Elles fonctionnent par paire et chaque colonne a la capacité d'adsorber 1,2 à 1,3g d'Ig par cycle, on considère qu'il y a environ 8 cycles/ heure (dépendants de la vitesse de pompe plasma), cela nous permet d'éliminer en moyenne 10g d'Ig/heure.

La déplétion sera dépendante du volume de plasma traité et de la quantité à dépléter.

Pendant la séance, elles fonctionnent de manière alternative après chaque cycle, la première adsorbe pendant que la deuxième se régénère. Le volume plasmatique traité est compris entre 2 et 3 volumes, avec une moyenne de 2,5 volumes pour un temps de traitement de 4 à 5 h. La durée du traitement dépend du protocole.

B. Voies d'abord vasculaires :

Un bon accès vasculaire conditionne la durée du traitement en centrifugation et sa qualité en filtration

1. L'accès veineux périphérique (VP)

Il doit permettre un débit constant de bonne qualité surtout par la méthode de filtration. Dans la mesure des possibilités, on doit privilégier l'abord vasculaire périphérique en utilisant des minicathéters de calibre gauge 16 au minimum et gauge 14 de préférence, introduits dans une grosse veine antécubitale ou au pli du coude, permettant un débit régulier supérieur ou égal à 40 ml/min et présentant le minimum de risques de complications septiques. Une anesthésie locale par un anesthésique de contact type pommade Emla® peut être effectuée une heure avant pose des VP après repérage des sites de ponction. Ce n'est que devant l'échec de la voie périphérique que les autres voies seront utilisées. Entre 1990 et 2003, en France, toutes pathologies et tous centres confondus, 63% des EP ont été effectués sur VP, mais seulement 20% en réanimation.

2. Les voies veineuses centrales

Le matériel est le même que celui utilisé pour l'hémodialyse aiguë. Il s'agit d'un cathéter de silicone d'environ 30 cm de long contenant deux lumières cylindriques concentriques. La lumière dite artérielle, ou d'accès, s'ouvre latéralement 25 cm avant la lumière distale dite veineuse ou de retour. Cela diminue la recirculation du liquide réinjecté. Ce type de cathéter est implanté par voie transcutanée, sous asepsie chirurgicale, selon la méthode de Seldinger. Les

voies veineuses utilisables sont les veines sous-clavières, fémorales, jugulaires internes et axillaires.

3. Shunt et fistule artérioveineuse :

Ils sont peu utilisés dans les échanges plasmatiques en réanimation. L'indication peut être portée dans le cas d'EP pour pathologie chronique nécessitant des échanges répétitifs au long cours, chez des patients disposant d'un capital veineux périphérique médiocre. Le shunt permet une utilisation immédiate mais nécessite des soins minutieux pour éviter infections et thromboses. La fistule ne peut être utilisée qu'après 3 semaines à 1 mois de délai et pose le problème de la mise en route d'un traitement anticoagulant momentané. . Ils autorisent pour ces patients la réalisation de séances d'hémaphérèse en ambulatoire en hôpital de jour, dans les mêmes conditions que par voie périphérique.

C. Anticoagulation du circuit extracorporel :

Elle doit être efficace et sans risque pour le malade.

L'anti-coagulation repose actuellement à plus de 62% sur le citrate (ACD) seul alors que cette technique ne représentait que 21% des séances en 1985. Cette augmentation est corrélée à la diminution des séances par filtration effectuées sous héparine seule ou association héparine-citrate [81].

Les solutions de citrate ACD (acide citrique, citrate, dextrose) formule A ou B sont les plus utilisées. Le rapport ACD/sang total doit être au moins égal à 1/10 pour obtenir une anticoagulation efficace. Les sels de citrate empêchent les phénomènes de coagulation en chélatant le calcium ionisé et en inhibant l'agrégation plaquettaire. Lors d'un EP, les deux tiers de l'ACD sont éliminés avec le plasma prélevé. Le tiers restant réinjecté au malade avec les éléments figurés n'entraîne jamais de troubles de l'hémostase. Une baisse du calcium ionisé circulant et la surcharge en citrate sont les deux complications possibles avec ce type d'anticoagulation.

L'héparine est moins souvent utilisée. Elle perturbe la coagulation du patient, ce qui implique une surveillance régulière du bilan d'hémostase. Un accident de surdosage sera traité par la protamine dont on connaît le pouvoir immunogène et l'effet transitoire sur l'héparinémie. Dans notre expérience, si les séances sont effectuées à l'héparine seule notamment en filtration, la dose de départ sera de 50 UI/kg de poids en bolus, suivie de 10 UI/kg par heure. L'association des deux anticoagulants, citrate et héparine, est parfois utile mais elle expose le malade aux effets secondaires de l'un et de l'autre.

D. Produits de substitution plasmatique

Les échanges plasmatiques sont toujours réalisés dans des conditions de normovolémie. Il n'existe pas de substitut idéal capable d'assurer à la fois un bon remplissage pendant une durée suffisante, de maintenir une protidémie correcte, d'être atoxique, non immunogène, facilement disponible et peu onéreux.

Ces substituts peuvent être divisés en deux groupes : les produits artificiels et les produits naturels dérivés du sang.

1. Les produits artificiels :

Ce sont les cristalloïdes, les colloïdes et les hydroxyéthylamidons (HEA). Ils ont en commun un prix de revient peu élevé et ils sont facilement disponibles.

a. Cristallobides

Parmi ceux-ci, c'est le Ringer lactate qui a la préférence. Sa tolérance est parfaite mais sa demi-vie très brève dans le secteur vasculaire (20 min) ne permet pas de couvrir la durée de la manipulation. Il est utilisé en quantité limitée en début d'échange (500 ml) et pour ramener la concentration des solutions d'albumine de 20% à 4 ou 5%.

b. Colloïdes

Les gélatines fluides et les dextrans appartiennent à ce groupe. Leur pouvoir oncotique est égal ou supérieur à celui du plasma et leur demi-vie (4 à 8 h) est compatible avec la durée habituelle des échanges. En pratique, la quantité de colloïde utilisée au cours d'un EP ne doit pas dépasser 20 à 25% du volume épuré.

Les gélatines fluides sont peu utilisées en raison du risque élevé de choc anaphylactique.

Les dextrans de nouvelle génération ont été utilisés avant la mise à disposition des dérivés d'amidon.

c. Hydroxyéthylamidons

Ce sont des polysaccharides naturels ayant un effet d'expansion volémique identique à celui de l'albumine. Leur tolérance est bonne. Leur persistance intravasculaire permet de couvrir très largement la durée de la manipulation [82]. Leur demi-vie plasmatique comprise entre 12 et 24 heures est suffisante pour éviter des manifestations d'hypovolémie au décours et à distance du traitement. Les HEA sont utilisés en début d'échange (1/3 du volume à épurer) avant l'introduction de la solution d'albumine. Les réactions allergiques aux HEA sont très rares.

2. Les produits naturels dérivés du sang :

a. Plasma viro-atténué

Le PVA est le produit de compensation le plus physiologique. Il est préparé à partir d'un pool de plasma issu de prélèvements par plasmaphérèse. L'atténuation virale réalisée est de type chimique : méthode solvant-détergent (SD). Ce procédé n'est actif que sur les virus enveloppés (VIH, virus de l'hépatite B, virus de l'hépatite C), mais sans action sur les virus non enveloppés comme le virus de l'hépatite A ou le parvovirus B19. Le pool de plasma traité est réparti dans des poches de 200 ml dont 20 ml d'anticoagulant environ (ACD A ou CPD [citrate, phosphate, dextrose]). Son utilisation impose le respect strict de deux règles : il doit être transfusé dans les 2 heures qui suivent sa

décongélation lente, la compatibilité dans les systèmes de groupe ABO et Rhésus est impérative pour éviter les accidents d'hémolyse et d'allo-immunisation anti-D. Le plasma frais congelé a été le produit de remplissage de référence jusqu'à la fin des années 1970. Aujourd'hui, le purpura thrombotique thrombocytopénique et +/- le syndrome hémolytique et urémique restent les seules indications admises du PVA.

b. Albumine humaine :

Son origine est exclusivement plasmatique. Elle est utilisée en solution à 4 ou 5% dans du Ringer lactate. Cette dilution lui confère un pouvoir oncotique identique à celui du plasma et permet un remplacement volume pour volume. Les facteurs de la coagulation et les immunoglobulines ne sont pas compensés. Les facteurs de la coagulation se reconstituent en moins de 4 h pour les facteurs VIII et IX et en moins de 24 h pour les autres. La diminution des immunoglobulines ne pose pas de problème sauf en cas d'EP journalier sur une longue durée. L'albumine ne transmet pas de maladies infectieuses, sa tolérance peut varier en fonction des lots utilisés, c'est un produit qui reste assez cher (21Dhs/gr pour un produit national et 60Dhs/gr pour un produit importé).

V. LES INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS

A. Les Indications

Toutes les spécialités médicales sont concernées à des degrés divers. Il s'agit en règle générale de maladies immunologiques, métaboliques ou toxiques. Les EP s'intègrent le plus souvent dans une stratégie thérapeutique selon plusieurs modalités :

1. en urgence, les EP peuvent représenter la seule possibilité thérapeutique pour passer un cap difficile. C'est cet aspect des indications qui sera plus particulièrement détaillé ;
2. hors urgence associés de principe à un traitement, après échec du traitement conventionnel ou pour permettre une réduction des posologies.

1. Echanges plasmatiques en urgence :

Plusieurs indications peuvent être retenues. Pour certaines d'entre elles, l'efficacité des EP a été contrôlée, soit par des études portant sur des grandes séries de malades, soit par de nombreuses observations dont l'analyse objective permet d'établir une relation de cause à effet entre le traitement et le résultat obtenu. Parmi ces indications, certaines sont particulièrement intéressantes.

- Au cours des ***dysglobulinémies malignes***, les EP peuvent être utiles pour traiter rapidement les conséquences du syndrome d'hyperviscosité. Ce syndrome est le plus souvent lié à une hyperproduction des immunoglobulines qui se voit dans les néoplasmes des lymphocytes B tel que dans la maladie de Kahler et la microglobulinémie de Waldenström. L'hypervolémie plasmatique responsable

de la surcharge cardiovasculaire est rapidement corrigée, il en est de même pour certains signes liés à l'insuffisance circulatoire : céphalées, vertiges, hypoacousie. Les saignements cutanéomuqueux des formes évoluées sont également une indication d'EP en urgence. Enfin, les formes hypercalcémiques de la maladie de Kahler peuvent aussi bénéficier de cette approche thérapeutique.

- ***Purpura thrombopénique thrombotique (PTT) /Syndrome Hémolytique et Urémique(SHU)*** : autrefois considérés comme des syndrome distincts, actuellement le PTT et SHU sont considérés comme étant des manifestations différentes de la même entité pathologique (microangiopathie thrombotique « MAT ») en raison des similitudes physiopathologiques et d'une lésion histologique commune. En fonction du territoire de la microcirculation touché par ces anomalies, la traduction clinique de la MAT associe à la thrombopénie et à l'anémie hémolytique, toujours présentes, une atteinte viscérale variable, essentiellement sous forme de complications neurologiques dans le cadre du PTT ou sous forme rénale correspondant alors au SHU. Enfin, selon la nature de l'agression endothéliale à l'origine des microthrombi plaquettaires, il est important de distinguer les MAT primitives et secondaires.les MAT peuvent être secondaire à une grossesse, une infection par HIV ou aux cancers. Le HELLP syndrome peut alors être considérée comme une MAT localisée au niveau du foie et secondaire à défaut d'implantation trophoblastique au cours de la grossesse.

A l'heure actuelle, les EP sont considérés comme le traitement de première intention au cours du PTT ainsi que le SHU [83] malgré que le mécanisme de leur efficacité se fonde sur peu d'acquis rationnels et reste mal connu.ils sont réalisés quotidiennement, le plus rapidement possible après le diagnostic,

jusqu'à ce qu'une réponse soit notée la durée moyenne du traitement et d'environ 01mois avec espacement des intervalles entre les séances des EP. La substitution doit être faite avec du plasma frais congelé ou du plasma viro-atténué, éventuellement déplété par la cryoprécipitation en facteur de Willebrand [83].

Syndrome de Guillain-Barré : c'est une neuropathie démyélinisante dont la sévérité est graduée sur une échelle de 1 à 5. Au cours de cette maladie, l'intérêt respectif des immunoglobulines intraveineuses (Ig iv) à forte dose et des EP a été abondamment discuté dans la littérature. Actuellement, et dans l'attente de nouvelles études randomisées, les EP sont toujours considérés comme le meilleur traitement initial des formes graves de syndrome de Guillain-Barré. Ils diminuent la durée de la phase aiguë de la maladie et l'intensité du déficit moteur, l'application rapide de cette thérapeutique permet de diminuer l'incidence des troubles neurovégétatifs et finalement la durée de l'hospitalisation en service de réanimation. Le traitement nécessite deux EP en 48 heures pour les patients conservant une station debout sans appui possible et quatre EP espacés de 48 heures pour les patients présentant une forme plus grave [84, 85, 86, 87].

- La stratégie thérapeutique de **la myasthénie en poussée** fait également l'objet d'un débat opposant EP d'emblée versus Ig iv à forte dose. L'intérêt des EP au cours de cette maladie a été rapporté pour la première fois par Finn et coll. en 1977. Des études non contrôlées plus récentes signalent l'efficacité des Ig iv. Pour Stricker et coll., la poussée aiguë justifie les EP qui éliminent rapidement les auto-anticorps antirécepteurs à l'acétylcholine, les Ig iv sont à réserver à la phase chronique.

- **Glomérulonéphrite rapidement progressive (GNRP) et le syndrome de Goodpasture** : la GNRP est un terme qui décrit une perte rapide de la fonction rénale associée à la présence de croissants glomérulaires à l'examen histologique d'une biopsie rénale. Les étiologies de la GNRP sont multiples, incluant les vascularites, le dépôt d'anticorps anti-membrane basale dans le syndrome de Goodpasture ou le dépôt de complexes immuns rencontré dans certaines maladies infectieuses et connectivites. La GNRP peut aussi être idiopathique. Le syndrome de Goodpasture a vu son pronostic vital et fonctionnel transformé par l'utilisation des EP.

- **Pancréatite aiguë hypertriglycéridémique**, lors d'une pancréatite aiguë due à une hyperlipidémie, les EP éliminent les lipides et les complications inhérents à l'hyperviscosité. L'intérêt des EP dans cette indication est documenté dans la littérature. Plusieurs cas concernent des femmes enceintes [89].

- Certains auteurs ont utilisé les EP pour **éliminer une substance médicamenteuse ou toxique**. Le volume de distribution du médicament et la fixation protéique sont des facteurs primordiaux dans l'extraction des médicaments par EP. Il est logique de penser que plus le volume de distribution est faible, plus la fraction de la dose administrée présente dans le compartiment vasculaire est importante, et plus le procédé d'épuration par EP sera efficace (paracétamol, diclofénac, vidarabine, digitaline). Les EP ont été utilisés au cours d'intoxication à la théophylline, au cisplatine, au paraquat [90].

Selon certains auteurs, les EP constituent une thérapeutique prometteuse dans la prise en charge des envenimations graves par morsure de vipère, vu l'amélioration spectaculaire sur le plan clinique et biologique d'après quelques essais thérapeutiques [92,93]. Ils permettent d'épurer les composants des venins

de vipères, constitués de plusieurs centaines de protéines, pour l'essentiel des enzymes et des toxines, qui induisent des troubles cliniques et surtout des troubles de l'hémostase.

- ***Purpura thrombopénique idiopathique (PTI)*** : le PTI est une maladie caractérisée par le développement d'anticorps dirigés contre les plaquettes. Dans cette indication, les EP ont une place extrêmement limitée. Quelques cas ont été décrits chez des patients résistants aux traitements corticoïdes, immunosuppresseurs et par immunoglobulines. Il a été rapporté que l'association EP et immunoglobulines intraveineuses pouvaient être efficace dans certains cas de PTI réfractaires aux traitements conventionnels

- ***Thrombopénie induite par l'héparine*** : les thrombopénies de type II avec thromboses induites par l'héparine mettent en jeu le pronostic vital dans 30% des cas. Leur prise en charge thérapeutique est difficile et nécessite une anticoagulation de remplacement de l'héparine par hirudine recombinante ou danaparoïde, dans l'intervalle de temps nécessaire au relais par les antivitamines K. Pendant cette phase et pour les formes avec thromboses extensives, la rapidité d'action des EP a été signalée.

- ***Purpura post transfusionnel*** : il s'agit d'un désordre rare caractérisé par une thrombopénie aigue sévère survenant une semaine environ après transfusion sanguine en rapport avec un titre élevé d'anticorps antiplaquettaires. A cause de leur rapidité d'action, les EP sont considérés comme le traitement initial de choix.

- Au cours des **thyréotoxicoses** les EP permettent d'abaisser les taux des hormones thyroïdiennes T4 et T3, cette diminution est proportionnelle à la déperdition en TBG « thyroxin binding globulin », molécule porteuse des hormones thyroïdiennes.

- **En pédiatrie** dans le traitement d'hyperbilirubinémie néonatale, l'EP doit être préféré quand une instabilité hémodynamique préexiste [88].

Enfin, dans certaines situations pathologiques graves, insuffisance hépatique aiguë, choc endotoxinique, éclampsie, pour lesquelles les moyens thérapeutiques disponibles sont insuffisants, la décision d'utiliser les EP en urgence de façon totalement empirique peut être légitime.

2. Echanges plasmatiques en dehors de l'urgence :

En dehors de l'urgence, les EP représentent une thérapeutique de fond qui vise à retarder la survenue des complications liées aux dépôts tissulaires, ou à diminuer la posologie du traitement immunosuppresseur. Il est difficile de passer en revue toutes les indications qui dans ce cadre peuvent bénéficier de l'apport des EP dans le protocole thérapeutique. Le **tableau 10**, établi à partir du registre national Français des EP, rapporte les principales pathologies par spécialité.

Neurologie	Polyradiculonévrite chronique Syndrome de Lambert-Eaton Sclérose en plaque (SEP)
Hématologie	Cryoglobulinémie type 1 Purpura thrombopénique immunologique
Vascularites	Lupus érythémateux disséminé Périarthrite noueuse Cryoglobulinémie mixte Dermatomyosite Maladie de Wegener
Endocrinologie	Hypercholestérolémie Hyperthyroïdie Exophtalmie
Néphrologie	Rejet de greffe Glomérulonéphrite
Dermatologie	Pemphigoïde bulleuse Pemphigus
Digestive	Maladie de Crohn Cirrhose biliaire primitive

Tableau 10 : Indications des échanges plasmatiques en dehors de l'urgence.

B. Les contre-indications :

Liées à la CEC et à l'anticoagulation

- état hémodynamique précaire (chocs surtout cardiogéniques)
- angor instable
- épanchement péricardique (héparine)

Liées à l'immunosuppression

- infections non contrôlées (septicémies)

VI. LES COMPLICATIONS [79]

Elles sont le plus souvent bénignes. Le risque d'accident mortel au cours des EP reste faible et diversement apprécié entre 1/1 000 procédures et 3/10 000. En 1993 en France, l'ensemble des complications [tableau 11] représente un peu plus de 6% des traitements. Le nombre de décès déclarés en relation directe avec les échanges s'établit à 1,27/10 000.

Une surveillance continue des patients traités par EP permet de réduire les conséquences d'éventuelles complications. La tension artérielle et le rythme cardiaque seront régulièrement contrôlés, la stabilité de la volémie devra être assurée. L'état initial du patient sera pris en compte pour adapter la surveillance et définir la structure de prélèvement la mieux adaptée : hôpital de jour, hospitalisation conventionnelle ou réanimation.

A- Complications biologiques

L'hémogramme est globalement modifié par les EP. Le poids d'hémoglobine baisse en moyenne de 10 g/l, les polynucléaires neutrophiles sont peu affectés ou augmentent. Une baisse des plaquettes de l'ordre de 30% a été signalée par certains auteurs utilisant la centrifugation.

Au cours des EP, tous les facteurs de la coagulation diminuent dans des proportions variables, sauf si le PVA est utilisé comme produit de substitution. Cette chute est rapide (30 min après le début de l'échange), importante, mais le plus souvent sans conséquence. Dans les heures qui suivent l'échange, apparaît un déséquilibre entre activateurs et inhibiteurs de la coagulation au profit des activateurs. Le taux d'antithrombine III reste très bas 3 h après EP, alors que le taux de facteur antihémophilique A (facteur VIII) est au même moment élevé et

souvent supérieur à la normale. Ce déséquilibre peut entraîner des accidents de thrombose.

Parmi les autres modifications observées, il faut signaler une hypocalcémie constante et une chute importante des pseudocholinestérases (15 à 20% par litre de plasma épuré) avec pour conséquence un risque de curarisation prolongée en cas d'anesthésie générale dans les 3 jours suivant un EP ; ce risque ne concerne que la succinylcholine et le mivacurium.

B- Complications cliniques

Trois facteurs peuvent isolément ou associés être à l'origine de complications au cours des EP. Ce sont :

- la circulation extracorporelle ;
- la nature des produits de remplacement ;
- l'état initial du malade.

L'ensemble de ces complications est rapporté dans le tableau 11. Certaines sont mineures et n'entraînent pas l'arrêt du traitement, d'autres plus graves mettent en jeu le pronostic vital.

C- Complications allergiques

L'œdème de Quincke et l'urticaire sont très fréquents avec le PVA. La réaction de frisson-hyperthermie est la plus fréquente : un tiers environ des complications immédiates [Tableau 12]. Elle s'observe avec certains lots d'albumine. Des réactions allergiques (flush, dyspnée, hypotension, bradycardie) ont été décrites lors d'EP chez des sujets recevant par ailleurs un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion. Les premiers incidents ont été décrits au

cours d'hémodialyses et de LDL-aphérèse sur des colonnes dextran-sulfate. Plus récemment Brecher et coll. ont décrit ce type de réaction au cours d'EP conventionnels avec substitution par de l'albumine. Ces auteurs recommandent d'arrêter le traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion 24 h avant le début des séances d'échange.

D- Complications métaboliques

Les manifestations d'hypocalcémie (fourmillements, contractures musculaires, tachypnée, tachycardie sinusale, chute tensionnelle) cèdent facilement à la perfusion de sels de calcium.

La surcharge en citrate est plus grave, elle peut s'accompagner de troubles digestifs et surtout perturber la motricité et le rythme cardiaque. Favorisée par l'insuffisance hépatocellulaire (l'ion citrate est métabolisé par le foie), cette surcharge comme l'hypocalcémie s'observe surtout lorsque le PVA est utilisé comme produit de remplacement. La perfusion de sels de calcium est inefficace, les manifestations cèdent à la diminution du débit de réinjection du plasma qui doit toujours être inférieur à 0,5 ml/kg/min. En présence d'une oligurie, les bicarbonates issus du métabolisme du citrate ne sont pas éliminés. Une alcalose sévère peut apparaître.

L'hypoprotidémie et l'anémie ferriprive sont des complications tardives des EP itératifs. Elles nécessitent un traitement substitutif : préventif si on a la notion d'emblée d'un traitement prolongé ou curatif dans le cas contraire.

E- Complications infectieuses

Elles sont essentiellement dues à un défaut d'asepsie au niveau des accès vasculaires. Les conséquences peuvent être très graves dans la mesure où il s'agit souvent de malades recevant des immunosuppresseurs. Les shunts artérioveineux représentent un facteur de risque important de complications septiques. Le PVA peut transmettre l'hépatite A et le parvovirus B19, l'albumine n'expose pas à ce risque. Au cours des maladies systémiques, qui justifient l'association d'une immunosuppression importante aux échanges plasmatiques, des complications infectieuses mortelles ont été recensées. Dans une étude récente, les auteurs mettent en évidence une corrélation entre risque infectieux et lymphopénie, ils préconisent des mesures prophylactiques lorsque le nombre de T4 est inférieur à $200/\text{mm}^3$.

F- Complications hémorragiques et thrombotiques

Les accidents hémorragiques au cours des EP sont exceptionnels. Ils sont dus à des erreurs de posologie lorsque l'héparine est utilisée comme anticoagulant.

Paradoxalement, les accidents de thrombose semblent plus fréquents. Ils seraient dus au déséquilibre de l'hémostase induit par les EP. Ces thromboses peuvent se manifester in situ sur un cathéter central ou à distance sous forme d'embolie pulmonaire massive. Il est prudent d'éviter de laisser en place un cathéter veineux s'il n'est pas indispensable à l'administration des médicaments associées. Dans ce cas, il devra être siliconé afin de réduire le risque thrombogène.

G- Complications cardiovasculaires et pulmonaires

L'hypotension artérielle par hypovolémie peut se voir lors du remplissage du circuit extracorporel chez des malades à l'hémodynamique précaire. Une bonne évaluation clinique et un débit de remplissage initial modéré doivent permettre de prévenir ce type d'incident. Le malaise vagal chez des sujets très émotifs réagit bien à l'injection d'atropine.

Les troubles du rythme cardiaque (fibrillation, extrasystoles, tachycardie sinusale, arrêt cardiaque) observés chez certains malades avec ou sans antécédents particuliers sont attribués par plusieurs auteurs à une toxicité myocardique directe de l'ion citrate indépendamment de la baisse du calcium ionisé. Ces anomalies s'observent essentiellement lors des substitutions par PVA qui apportent une quantité importante de citrate. Comme cela a été indiqué plus haut, la conduite à tenir consiste à réduire le débit de perfusion du citrate. L'injection du PVA dans une cavité cardiaque par l'intermédiaire d'un cathéter central doit être évitée.

L'œdème pulmonaire lésionnel est une complication rare mais très grave des EP. Il survient en général dans l'heure qui suit l'échange : il est annoncé par un grand frisson suivi d'un pic thermique. Il ne s'accompagne pas de signes hémodynamiques de surcharge volémique. La radiographie du thorax montre des infiltrats diffus dans les deux plages pulmonaires. Un malade sur deux décède d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë. Le mécanisme physiopathologique est mal connu, mais plusieurs constatations orientent vers un mécanisme immunologique. En particulier, un tableau identique se voit dans les suites de certaines transfusions massives ; dans tous les cas publiés les EP ont été réalisés en utilisant pour tout ou partie du plasma comme produit de

remplacement avec la découverte chez certains donneurs d'anticorps antimonocytes et anti-HLA dirigés contre les antigènes du receveur. Ces constatations avaient conduit les auteurs à recommander de sélectionner les poches de plasma parmi celles données par des hommes sans antécédent de transfusion ou les femmes n'ayant eu ni transfusion ni grossesse. Actuellement, cette précaution n'est plus réalisable depuis l'interdiction d'utiliser le plasma frais congelé (PFC) au profit du PVA (phase de poolage dans la préparation).

Type	Complications	Etiologies principales
Allergiques	Œdème de Quincke	Plasma
	Urticaire	Plasma
	Frisson, hyperthermie	Albumine (très rare)
	Choc anaphylactique	Gélatine fluide modifiée
Métaboliques	Hypocalcémie	Citrate, hypoprotidémie, réversible
	Surcharge en citrate	Hypocalcémie, alcalose
	Hypoprotidémie	EP répétés
	Anémie	Déplétion martiale, EP répétés
Infectieuses	Septicémie	Déficit en Ig <5g, plasma (minime)
	Viroses	
Troubles de l'hémostase	Hémorragie	Héparine
	Thrombose veineuse	Déficit en Antithrombine III, cathéter
	Embolie pulmonaire	Antithrombine non compensée
Cardiovasculaires et pulmonaires	Hypotension artérielle,	Hypovolémie, hypokaliémie, vagale
	trouble du rythme	
	Arrêt cardiaque	Rôle du citrate
	Œdème pulmonaire lésionnel	Plasma provenant de donneurs immunisés (Ac anti HLA ; TRALI)

Tableau 11 : Principales complications des échanges plasmatiques.

	1986	1988	1990	1992	1994	1995	1996	1998
Fièvre frissons	3,7	1,6	0,68	1,4	0,55	0,38	0,12	0,2
Collapsus	1,42	0,93	0,19	0,8	0,73	0,37	0,66	0,43
Réactions allergiques	1,8	0,7	0,35	1,4	0,36	0,24	0,29	0,45
Nausées vomissements	1,57	0,43	0,34	0,39	0,34	0,41	0,16	0,10
Hypocalcémie	1,17	0,55	0,84	0,2	0,31	0,6	0,38	1,3
Hémolyse	0,57	0,18	0,14	0,27	0,31	0,08	0,15	0,13
Hématome au point de ponction	0,15	0,74	0,80	0,8	0,21	0,33	0,09	0,4
Troubles du rythme	0,3	0,18	0,14	0,17	0,07	0,09	0,12	0,04
OAP	0,07	0,01	0,08	0,019	0,03	0,01	0,02	0,06
Autre	3	1,58	1,15	1,35	1,15	1,23	0,78	0,08
Décès	0,1	0	0,03	0	0,02	0,03	0,02	0,01
Total	11,9	6,9	4,7	6,8	4,08	3,77	2,84	3,45

Tableau 12 : Complications immédiates des échanges plasmatiques, exprimées en pourcentage du nombre de séances [81].



ETUDE PRATIQUE



**Observation
clinique**

Nous rapportons un cas de morsure grave de vipère chez lequel on a utilisé l'échange plasmatique comme moyen thérapeutique. Ainsi, nous allons discuter l'intérêt de la plasmaphérèse dans les envenimations graves par morsure de vipère.

Un patient âgé de 43 ans, militaire de profession exerçant au Sahara occidental marocain, sans antécédent pathologique, était victime d'une morsure de vipère en regard du tendon d'Achille du membre inférieur droit [image 1]. Il était transféré à notre formation au troisième jour de la morsure devant l'aggravation de son état clinique. A l'admission le patient était conscient, angoissé, eupnéique, apyrétique avec un état hémodynamique stable.

L'examen trouvait un membre inférieur droit oedématié chaud, tendu, avec une ecchymose diffuse du membre étendu à l'hémicorps inférieur droit [images 2, 3, 4] avec douleur diffuse, les pouls pédieux et tibial postérieur étaient présents.

Le bilan biologique trouvait l'urée à 0,025 mmol/l, créatinine à 0,12 mmol/l, hémoglobine à 10 g/dl, taux de plaquettes à 18 000 par millimètre cube, TP à 26%, TCA à une fois et demi le témoin, fibrinogène à 0,7 g/l avec présence de PDF et de complexes solubles. L'aponévrotomie n'a pas été réalisée.

La réanimation initiale comprenait un remplissage vasculaire par cristalloïdes et transfusion de quatre plasmas frais congelés (PFC), une analgésie morphinique par titration et une prophylaxie antiulcéreuse (oméprazole). Une antibiothérapie (pénicilline A/ acide clavulanique et métronidazole) était prescrite et le sérum antitétanique ainsi qu'un rappel de la vaccination tétanique administrés.

Le sérum antivenin n'a pas été utilisé en raison de son indisponibilité.

Une première séance d'échange plasmatique était réalisée six heures après l'admission par accès veineux fémoral droit et la compensation faite par albumine et PFC. Une amélioration clinique et biologique était notée le lendemain : réduction de l'œdème et membre moins tendu ; les plaquettes montaient à 50 000 par millimètre cube, TP à 39% et fibrinogène à 1,70 g/l.

Une seconde séance de plasmaphérèse était réalisée au deuxième jour de l'admission.

Au troisième jour, on notait une amélioration très nette avec un TP à 65%, un taux de plaquettes à 87 000 par millimètre cube, un taux de fibrinogène à 2,27 g/l et une normalisation de la fonction rénale.

Le cinquième jour d'hospitalisation, on notait une réduction de l'ecchymose avec disparition de l'œdème, le membre devient libre, le TP passe à 90% et les plaquettes à 133 000 par millimètre cube et fibrinogène à 3 g/l et le patient était transféré au service de médecine.

Le tableau 13 permet d'apprécier l'évolution des paramètres biologiques au cours des 5 jours d'hospitalisation en service réanimation.

Tableau 13 : l'évolution des paramètres biologiques après 2 séances d'échanges plasmatiques.

	Admission	1 ^{ère} séance (1 ^{er} jour d'admission)	2 ^{ème} séance (2 ^{ème} jour d'admission)	5 ^{ème} jour d'admission
TP	26%	30%	65%	90%
Fibrinogène	0,70 g/l	1,70 g/l	2,27 g/l	3 g/l
Plaquettes	18 000	50 000	87 000	133 000



Image 1 : œdème et ecchymose au niveau du pied mordu.



Image 2 : œdème extensif du membre inférieur droit.



Image 3 : œdème et ecchymose étendus intéressant presque la totalité de l'hémicorps droit.



Image 4 : œdème et ecchymose diffus de l'hémicorps inférieur droit étendus jusqu'au tronc.



Discussion



Dans le monde :

- Plus de 2.000 espèces de serpents terrestres existent,
- 5 400 000 morsures de serpents par an,
- 2 700 000 envenimations,
- 138 000 décès,
- 100 000 personnes avec des séquelles.

Au Maroc :

- 1661 cas de morsures de serpents ont été déclarés au cours de la période située entre 1989 à 2007.
- 98% des morsures sont dues aux vipères.
- Le siège de la morsure est situé au niveau de la main dans 80% des cas.
- Les morsures sont généralement observées au cours de la période estivale, avec une prédominance du grade 2 clinique.
- 25 espèces d'ophidiens sur le territoire national, seulement 08 d'entre elles sont vraiment venimeuses. Elles sont représentées par deux familles:
 - Famille Elapidae :
 - Naja Haja legionis
 - Famille viperidae :
 - Bitis arientans
 - Cerastes cerastes : c'est l'espèce responsable de la morsure chez notre patient.
 - Cerastes vipera

- *Vipera latastei*
- *Macrovipera mauritanica*
- *Vipera monticola*
- *Echis carinatus*

C'est un problème de santé publique dans certaines régions du monde, largement mésestimé.

Sécrétés par la glande venimeuse, les venins de vipères sont composés de plusieurs centaines de protéines, pour l'essentiel des enzymes et des toxines, qui induisent des troubles cliniques. Les venins ophidiens agissent sur l'ensemble des étapes de la coagulation.

Il existe quatre syndromes représentant les principales perturbations à la suite de l'inoculation du venin de vipère. On cite : le syndrome local, le syndrome hémorragique et thrombotique, le syndrome neurotoxique et enfin le syndrome cardiovasculaire.

Les manifestations cliniques se caractérisent par des signes locaux : douleurs, œdème, nécrose, et par des signes généraux secondaire essentiellement aux troubles de l'hémostase : saignements locaux aux points de morsures puis diffus voire un tableau de CIVD. D'autres signes cliniques peuvent se voir, tels que des signes digestives, neurologiques, cardiovasculaires, respiratoires ou complètement une IR oligo-anurique.

Notre patient a été admis au troisième jour suivant la morsure (située en regard du tendon d'Achille droit) avec un œdème et ecchymose diffus de l'hémicorps inférieur droit étendus jusqu'au tronc, classant cette envenimation grade III.

Un certain nombre de perturbations biologiques est rencontré au cours des envenimations par les vipéridés. Ces troubles peuvent apparaître dès le grade II.

Parfois on peut retrouver des signes de gravité, tels que : Leucocytose $> 15.000/\text{mm}^3$, Plaquettes $< 150.000/\text{mm}^3$, Taux de prothrombine $< 60\%$, Fibrinogène $< 1,5\text{g/l}$, et présence de PDF.

Le bilan biologique à l'admission de notre patient mimait un tableau de CIVD, avec présence de signes de gravité : TP à 26%, taux de plaquettes à $18\,000/\text{mm}^3$, fibrinogène à $0,7\text{ g/l}$ avec présence de PDF.

Le traitement de l'envenimation vipérine comprend deux volets :

Un traitement sur place, sur le lieu de la morsure qui a pour but de minimiser le risque de diffusion du venin,

Et un traitement en milieu hospitalier se basant sur :

- Un traitement symptomatique qui a pour but de restaurer les grandes fonctions vitales par correction des pertes liquidiennes et des troubles électrolytiques (remplissage vasculaire, alcalinisation), désinfection de la plaie, protection antitétanique, traitement antalgique, et la prévention d'une surinfection bactérienne.
- Un traitement spécifique antivenimeux : l'immunothérapie antivenimeuse utilisée au Maroc est le FAV Afrique.

Par ailleurs, l'immunothérapie reste le plus souvent inaccessible dans les pays émergents, du fait d'un coût important et de la raréfaction des producteurs dont le nombre est passé de 64 à 22 en 25 ans. Autrement, la qualité des antivenins commercialisés reste très variable [91].

Les variations de la composition du venin, dépendant de l'espèce et de la sous population géographique du spécimen, peuvent être également observées entre les membres d'une même fratrie. Ces variations expliquent parfois le manque d'efficacité des antivenins.

Ces problèmes d'ordre quantitatif et qualitatif aboutissent à une perte de confiance des patients et des soignants vis-à-vis de l'immunothérapie antivenimeuse.

En ce qui concerne notre patient, La réanimation initiale comprenait un remplissage vasculaire par cristalloïdes et transfusion de quatre plasmas frais congelés (PFC), une analgésie morphinique par titration et une prophylaxie antiulcéreuse (oméprazole). Une antibiothérapie (pénicilline A/ acide clavulanique et métronidazole) était prescrite et le sérum antitétanique ainsi qu'un rappel de la vaccination tétanique étaient administrés. Le sérum antivenimeux n'a pas été utilisé en raison de son indisponibilité, d'où la réalisation des échanges plasmatiques.

Des essais réussis de la plasmaphérèse chez les victimes de morsure de serpent ont été rapportés, malgré l'absence de preuves d'une activité d'auto-anticorps.

Tel est le cas d'un patient victime de morsure de *Proatheris superciliaris*, qui, en l'absence d'une immunothérapie antivenimeuse spécifique, a bénéficié de 7 séances d'échanges plasmatiques avec une résolution progressive des complications systémiques et biologiques, sans aucune intervention sur le membre mordu [92].

Une autre étude réalisée en Turquie sur une série de 24 patients victimes de morsure de serpent, ont tous guéri et sont sortis de l'hôpital après traitement par plasmaphérèse [93].

D'autres cas confirment son efficacité dans le traitement des envenimations y compris les patients avec troubles de la coagulation [94,95]. Et selon certaines expériences, la plasmaphérèse semble efficace dans la stratégie de sauvetage de membre et gestion des perturbations hématologiques rencontrées chez les victimes d'envenimations par morsure de serpent [93].

En plus de l'élimination du venin circulant dans le sang, la plasmaphérèse permettrait d'éliminer également les toxines diffusées à l'extérieur du compartiment vasculaire et les organes cibles après phénomène de redistribution [93].

La plasmaphérèse a été utilisée dans les cas d'envenimations par morsure de serpent en l'absence de sérum antivenimeux, pour la suppression de complexes immuns, les enzymes procoagulantes, anticoagulantes et/ou fibrinolytiques, et les toxines liées à l'albumine plasmatique [92].

Dans notre cas, devant l'indisponibilité du sérum antivenimeux dans notre formation, la plasmaphérèse a été réalisée.

Une première séance d'échange plasmatique était pratiquée six heures après l'admission, par accès veineux fémoral droit, et la compensation faite par albumine et PFC. Une seconde séance de plasmaphérèse était réalisée au deuxième jour suivant l'admission, et aucune complication des EP n'a été observée.

On avait noté, dès la première séance, une amélioration clinique et hématologique, avec une évolution favorable malgré le délai entre l'envenimation et l'échange plasmatique (3^{ème} jour suivant la morsure).

La durée d'hospitalisation en réanimation était de cinq jours et aucune intervention sur le membre n'a été nécessaire.

Cependant, l'efficacité de la plasmaphérèse reste discutable. Une question est posée : est-ce la plasmaphérèse qui est responsable de l'amélioration clinique ou bien n'est-ce que l'évolution normale de l'envenimation vipérine?



Conclusion



L'envenimation vipérine est l'ensemble des symptômes locaux et généraux secondaires à l'inoculation à l'homme d'une substance venimeuse par un crochet venimeux. Ce sont des accidents souvent dramatiques et largement mésestimés en raison de l'absence de données épidémiologiques claires (accidents en régions reculées et en pays pauvres).

C'est un problème de santé publique dans certaines régions du monde notamment l'Afrique subsaharienne, l'Asie et l'Amérique latine

Il existe 08 espèces de serpents venimeux au Maroc dont principalement les formes Bitis et Echis.

Les venins de vipères contiennent deux types de substances : les toxines et les enzymes. Ces deux éléments seront responsables du syndrome vipérin qui associe inflammation locale, troubles cutanés, nécroses et troubles de l'hémostase.

Un certain nombre de perturbations biologiques est rencontré au cours des envenimations par les vipéridés. Ces troubles peuvent apparaître dès le grade II clinique.

Le traitement se base sur une prise en charge extrahospitalière et un traitement à l'hôpital notamment un traitement antivenimeux.

L'immunothérapie antivenimeuse, appelé naguère sérothérapie antivenimeuse, reste le seul traitement actuel, logique et admis des envenimations vipérines, cependant, son indisponibilité, le risque d'allergie et son cout élevé limitent de plus en plus son utilisation.

Les échanges plasmatiques, qui ont pour but d'épurer le plasma de toute substance en excès, pour enlever le facteur responsable des manifestations cliniques, ont été utilisés chez notre patient en l'absence de l'immunothérapie antivenimeuse, et comme une première expérience au Maroc au service de réanimation chirurgicale à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat. Les résultats étaient très satisfaisants avec une rémission clinico-biologique dès la première séance.

Plusieurs essais ont confirmé l'efficacité de cette nouvelle approche thérapeutique, lui permettant d'être préconisée comme une mesure thérapeutique prometteuse dans la prise en charge des envenimations graves par morsure de vipère.



Résumés



Résumé

Titre : Place des échanges plasmatiques dans la prise en charge des envenimations graves par morsure de vipère : à propos d'un cas avec revue de la littérature.

Auteur : TOUARSA Firdaous

Mots clés : Morsure de vipère, envenimation grave, troubles de l'hémostase, échange plasmatique.

Les morsures de serpents, qui concernent principalement l'Afrique sub-saharienne et l'Asie du Sud, à l'origine d'une très forte mortalité au Maroc, constituent une urgence médico-chirurgicale préoccupante, surtout en période estivale.

La clinique permet de déterminer la gravité de l'envenimation, et de suspecter le type de serpent incriminé, caractérisant un syndrome vipérin.

De nombreuses espèces sont retrouvées dans les régions chaudes du Royaume, dont principalement les formes Bitis et Equis.

Le syndrome vipérin, associe troubles de l'hémostase et lésions locales (douleur, œdème, nécrose). Les troubles de l'hémostase sont liés à une coagulopathie de consommation induite par le venin (CCIV) à distinguer de la coagulation intravasculaire disséminée et se traduisent le plus souvent par des saignements locaux puis diffus.

Les complications locales mettent en jeu essentiellement le pronostic locorégional et fonctionnel du membre atteint.

Le sérum antivenimeux, reste la seule thérapeutique logique actuelle des envenimations ophidiennes, mais son coût élevé, son indisponibilité, le risque allergique et la raréfaction des producteurs, limitent de plus en plus son utilisation.

L'objectif de notre étude est d'évaluer l'efficacité des échanges plasmatiques devant les envenimations graves par morsure de vipère, à la lumière d'une observation rapportant le cas d'un patient traité par les échanges plasmatiques avec une amélioration clinique et biologique dès la première séance, une durée d'hospitalisation courte, et aucune intervention sur le membre mordu n'a été nécessaire.

Plusieurs essais thérapeutiques ont démontré l'efficacité des échanges plasmatiques, leur permettant d'être préconisées comme une mesure thérapeutique prometteuse dans la prise en charge des envenimations graves par morsure de vipère.

Abstract

Title: The use of therapeutic plasmapheresis in the treatment of serious envenomation by viper bite : in a case report and the review of the literature.

Author : TOUARSA Firdaous

Keywords: Viper bite, severe envenomation, immunotherapy, plasma exchange.

Snake bites, which are mainly in sub-Saharan Africa and South Asia, causing a high mortality rate in Morocco is an emergency medical-surgical concern, especially in summer.

Clinical symptoms can determine the severity of envenomation and the type of offending snake, characterizing echium syndrome.

Many species are found in warm regions of the Kingdom, especially Bitis and Equis.

Echium syndrome, combines disorders of hemostasis and local lesions (pain, edema and necrosis). Disorders of hemostasis are associated with consumption coagulopathy induced by the venom, to distinguish from disseminated intravascular coagulation and are reflected most often by local and diffuse bleeding.

Local complications involve mainly locoregional and functional prognosis of the affected limb.

The antivenom remains actually the only therapeutic of snakebites, but its high cost, its availability, the risk of allergy and the increasing scarcity of producers, limit its use.

The aim of our study is to evaluate the effectiveness of plasma exchange front a severe envenomation by snake bite, through an observation relating the case of a patient treated with plasma exchange with clinical and biological improvement, a short hospital stay, and no intervention on the bitten limb was necessary.

Several clinical trials have demonstrated the effectiveness of plasma exchange, allowing them to be advocated as a promising therapeutic in serious cases of envenomation by snake bite.

ملخص

العنوان : تبادل البلازما كعلاج للإنزيمات الخطيرة للأفعى : دراسة حالة ومراجعة للأدبيات

من طرف: طوارصي فردوس

الكلمات المفتاحية : لدغة الأفعى ، إنزيمات خطيرة ، اضطرابات الإرقاء ، تبادل البلازما.

لدغ الأفاعي، و الذي يتركز أساسا في إفريقيا جنوب الصحراء وجنوب آسيا، يتسبب في ارتفاع معدل الوفيات في المغرب وهو مصدر قلق لكونه يشكل طارئا طبيا وجراحيا، خصوصا في فصل الصيف.

الفحص السريري يمكن من تحديد شدة التسمم الأفعواني ، ونوع الثعابين المشتبه بها.

تم العثور على أنواع كثيرة من الأفاعي في المناطق الدافئة للمملكة، خصوصا الحارية والأبثر.

تتميز متلازمة الأفعوانية باضطرابات الإرقاء وآفات محلية (ألم، وذمة، نخر).

ترتبط اضطرابات الإرقاء باعتلال خثري الإستهلاك الناجم عن السم ، ويجب تمييزه عن تخثر الدم داخل الأوعية .

وينتج عن اضطرابات الإرقاء في معظم الحالات نزيف محلي ثم منتشر.

تشكل المضاعفات المحلية خطرا على الطرف المصاب وعلى وظيفته.

يعتبر المصل المضاد للسموم النهج العلاجي الوحيد للدغات الأفاعي ، لكن تكلفته العالية، وعدم توفره، وخطر أمراض الحساسية ، وندرة المنتجين تحد من استعماله.

والهدف من دراستنا هو تقييم فعالية تبادل البلازما خلال إنزيمات الأفعى في ظل ملاحظة متعلقة بحالة مريض تم علاجه بتبادل البلازما مع تحسن سريري وبيولوجي منذ الحصة الأولى، مدة إقامة قصيرة في المستشفى ودون تدخل في الطرف المصاب.

وقد أظهرت العديد من التجارب السريرية فعالية تبادل البلازما كطريقة علاجية واعدة في علاج إنزيمات الأفعى.



Bibliographie



- [1] **CHIPPAUX J.P, LANG J., AMADI-EDDINE S., FAGOT P., RAGEV ET AL.**
Clinical safety and efficacy of a polyvalent F(ab')₂ , equin antivenom in 223 African snake envenomations : A field trial in Cameroon. Trop. Med. Hyg :1999
- [2] **EL KHOLTI M.**
Hopital Hassan II d'Agadir, service de réanimation polyvalente, communication orale, 1^{er} Symposium International-Envenimations scorpioniques et vipérines, janvier 2010.
- [3] **MASSOUGBODJI A. CHIPPAUX J.P.**
Etudes cliniques des antivenins en Afrique Subsaharienne, conférences, 1^{er} Symposium international- Envenimations scorpioniques et vipérines, janvier 2010, P : 31.
- [4] **CHIPPAUX JP.**
Venins de serpents et envenimations.
IRDed, PARIS, collection « didactiques » 2002, 288P.
- [5] **CHIPPAUX J.P.**
Envenimations et intoxications par les animaux venimeux ou vénéneux.II.
Envenimations par viperidae. *Med. Trop.*, 2006, 66, 423-428.

- [6] **CHAFIQ F, RHALEM N, OUAMMI L, SEMLALI I, BADRI M, SOULAYMANI A, FEKHAOUI M, SOULAYMANI-BENCHEIKH R,**
Description des caractéristiques des accidents de morsures de serpents déclarés au contre anti poison et de pharmacovigilance du Maroc (CAPM) de 1989 à 2007
1^{er} Symposium international- Envenimations scorpioniques et vipérines, janvier 2010, P : 55.
- [7] **BENKIRANE R, BENJELLOUN R, SOULAYMANI R, SEMLALI I.**
Envenimations par morsures de serpents- ce qu'il faut savoir.
Espérance médicale, juillet 2001, tome 8, n°74, 335-337.
- [8] **FEKHAOUI M.-**
Institut scientifique, Rabat- les serpents venimeux du Maroc : inventaire et distribution géographique.
1^{er} Symposium international – Envenimations scorpioniques et vipérines, 21-22 janvier 2010, Marrakech, P : 18.
- [9] **MION G, OLIVE F.**
Les envenimations par vipéridés (En Afrique noire).
In : Saissy JM (Ed), Réanimation tropicale, Arnette, Paris, 1997, 349-366.
- [10] **SDAIKI RAJAA.**
Les envenimations par morsure de serpent et pique de scorpion à l'hôpital AVENZOAR de la province de Marrakech (92-93).
Thèse de médecine Rabat, 1994, N°301.

- [11] **CHIPPAUX J.P.**
Les morsures de serpents en Afrique intertropicale.
Cahiers santé 1992, 2, 221-234.
- [12] **CHIPPAUX J.P.**
Les complications locales des morsures de serpents.
Méd trop 1982, 42, 177-183.
- [13] **DAKKI MED.**
La grande encyclopédie du Maroc, P : 93-97.
- [14] **DAKKI MED ET MELLADO J.**
Inventaire des ophidiens et reptiles du Maroc.
Bull. inst. Sci, Rabat, 1988, n°12, 171-181.
- [15] **CHAFIQ F, FEKHAOUI M, BADRI M, RHALEM N, SOULAYMANI R.**
Envenimation par morsure de serpent au Maroc et problématique de sa prise en charge dans les zones à risque.
Med tropicale, 2008, 68, 4, P : 413
- [16] **JAN V, WISNER A. ET CHOUMET V.**
Caractérisation moléculaire et génétique des phospholipases A2 et des protéases à sérine du venin des principales vipères européennes.
Premier colloque Franco-Belge d'herpétologie-Virton (Lorraine belge),
6-8 juillet 2001.

- [17] **MION G, OLIVE F, HERNANDEZ E, MARTIN Y-N, VIEILLEFOSSE A-S ET GOYFFON M.**
Action des venins sur la coagulation sanguine : diagnostic des syndromes hémorragiques.
Bull Soc. pathol. Exot, 2002, 95, 132-138.
- [18] **ARFAOUI A; HMIMOU R; OUAMMI L; SOULAYMANI A; MOKHTARI A; CHAFIQ F; SOULAYMANI-BENCHEIKH R.**
Epidemiological profile of snakebites in Morocco
J. Venom. Anim. Toxins incl. Trop. Dis vol.15 no.4 Botucatu 2009
- [19] **GLASS TG.**
Early debridement in pit viper bites.
JAMA 1996, 235, 2513-2516.
- [20] **SARRAY S, SRAIRI N, LUIS J, MARVALDI J, EL AYEB M ET MARRAKCHI N.**
Lebecetin, a novel platelet aggregation inhibitor from the venom of *Macrovipera lebetina*.
XIIIth world congress of international Society of toxinology, Paris, September 18-22, 2000, L 138.
- [21] **CHIPPAUX J.P**
Les serpents d'Afrique occidentale et centrale.
Paris, IRD éditions, 1999, 280 P.

- [22] **BON C, AROCAS V, BRAUD S, FRANCISCHETI I, LEDUC M ET AL.**
Snake venom in thrombosis and haemostasis.
XIIIth world congress of the international Society of toxinology, Paris,
September 18-22, 2000, L 132.
- [23] **OKUDA D & MORITA T.**
Piscivostatin, Arg-Gly-Asp/Lys-Gly-Asp containing heterodimeric
disintegrin from the venom of *Agkistrodon piscivorus piscivorus* has a
novel activity on platelet aggregation.
XIIIth world congress of the International Society of Toxinology, Paris,
September 18-22, 2000, L135.
- [24] **IEMMA MRC, SOUZA DHF, FERREIRA LL, OLIVA MLV, ZINGALI RB ET AL.**
The disintegrin-like domain of the metalloprotease alternagin inhibits
 $\alpha 2\beta 1$ integrin-mediated cell adhesion.
XIIIth world congress of the International Society of Toxinology, Paris,
September 18-22, 2000, p.119.
- [25] **ROSING J ET TANS G.**
Effects of snake venom proteins on blood coagulation.
XIIIth world congress of the International Society of Toxinology, Paris,
September 18-22, 2000, L129.

- [26] **YAMADA D, SEKIYA F ET MORITA T.**
Prothrombin and factor $\square$ activator activities in the venom of viperidae snakes. *Toxicon*, 1997, 35, 1581-1589.
- [27] **MORITA T, ATODA H, FUJIMOTO Z & MIZUNO H.**
Anticoagulation mechanism of snake venom inhibitor of coagulation factor X: crystal structure of venom anticoagulant-factor X Gla domain complex. XIIIth world congress of the International Society of Toxinology, Paris, September 18-22, 2000, L134.
- [28] **WISNER A, BRAUD S, PARRY M, MAROUN R, ZHANG Y, LE BONNIEC B. ET BON C.**
Structure function of a snake venom plasminogen activator.
XIIIth world congress of the International Society of Toxinology, Paris, September 18-22, 2000, L 137.
- [29] **MAROUN R, SERRANO S, BON C ET WISNER A.**
Molecular basis for the partition of two essential functions of thrombin among two snake venom proteinases: Molecular modeling of the platelet activating enzyme PA-BJ and the fibrinogen enzyme bothrombin.
XIIIth world congress of the International Society of Toxinology, Paris, September 18-22, 2000, L139.

- [30] LACHAUX A, FLORET D, HARTEMANN E, BERTHIER J.C, ARMAND J.P.**
Les formes mortelles d'envenimation par les vipères en France à propos
de 3 observations pédiatriques.
JRUN, 1990, 4, 249-253.
- [31] HARO L.**
Intoxications par les venins.
Rev Prat, 2000, 50, 401-406.
- [32] CHIPPAUX J.P**
Complications locales des morsures de serpents
Med Trop 1982, 42, 177-83.
- [33] JORGE MT, NISHIOKA SA, DE OLIVEIRA RB, RIBEIRO LA, SILVEIRA
PVP.**
Aeromonas hydrophila soft-tissue infection as a complication of snake
bite: report of three cases.
Ann Trop Med Parasitol 1998, 92: 213-7.
- [34] S. LARRECHE ET AL.**
Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 27 (2008), P : 306.
- [35] LEWIS RL, GUTMANN L.**
Snake venoms and the neuromuscular junction.
Semin Neurol 2004; 24: 175-9.

- [36] FAURE G.**
Les phospholipases A2 des venins de serpents.
Bull Soc Zool Fr 1999 ; 124 : 149-68.
- [37] DETRAIT J.**
Composition chimique des venins et immunologie.
In : France SHd, editor. Serpents, venins, envenimations.
Lyon: Edition Fondation Marcel Mérieux ; 1989. P : 77-87.
- [38] AUBERT M, DE HARO L, JOUGLARD J.**
Les envenimations par les serpents exotiques.
Med Trop 1996 ; 56 , P : 384-92.
- [39] HAMOUDA C., HAMMAS Z., MAAROUFI N., MAGHRAOUI H., NOUIRA N.
BORSALI FALFOUL N., BEN SALAH N.**
Envenimations par les serpents en Tunisie.
TAWAREK - Dec 2009 N°4, P : 36.
- [40] PULCE C, TESTUD F.**
Les envenimations vipérines en France.
Fiche technique de toxicovigilance. VIGI tox n°21, juillet 2003.
- [41] BURES E, MALIN F, FOURNIER E, CAPILLON M, ROBERT R.**
Un cas mortel de morsure de vipère chez un adulte en France.
Rev Méd Interne, Mars 1992, 174-176.

- [42] MION G, OLIVE F, GIRAUD D, LAMBERT E, DESCRAQUES C, GARRABE E. ET GOYFFON M.
Surveillance clinique et biologique des patients envenimés.
Bull Soc path Exot, 2002, 95, 3, 139-143.
- [43] DE HEAULME DE BOUTSOCQ P.O.
A propos des morsures de vipères.
Thèse de médecine Grenoble, Année 1993, N°5046.
- [44] KANJANABUCH T, SITPRIJA V.
Snakebite nephrotoxicity in Asia.
Semin Nephrol 2008; 28:363—72.
- [45] KRAMER J, OTTEN HM, LEVI M, TEN CATE H.
The association of disseminated intravascular coagulation with specific diseases.
Réanimation 2002 ; 11:575-83.
- [46] ARAVANIS C, IOANNIDIS J.P, KTENAS J.
Acute myocardial infarction and cerebrovascular accident in a young girl after viper bite.
Br Heart 1992, 47, 500-503.
- [47] CHIPPAUX J.P
Les envenimations ophidiennes en Guyane française.
Med Trop, 2002, 62, 177-184.

- [48] PIERRE AUBRY**
Envenimations par les animaux terrestres.
Actualités 2008, mise à jour le 13/12/2008.
- [49] AUDEBERT F., GROSSELET O., SABOURAUD A., BON C.,**
Quantitation of venom antigens from European vipers in human serum or urine by ELISSA.
J. Anal. Toxicol. 1993, 17, 236-240.
- [50] AUDEBERT F., SORKINE M., ROBBE-VINCENT A., BON C.,**
Viper bites in France: Clinical and biological evaluation, kinetics of envenomations.
Hum. Exp. Toxicol, 1994, 13, 683-688.
- [51] WARRELL DA.**
Commissioned article: Management of exotic snakebites.
QJM 2009; 102:593-601.
- [52] JUCKETT G, HACOX JG.**
Venomous snakebites in the United States: Management review and update. Am Fam Physician 2002; 65:1367-74.
- [53] F. BICAIRE,**
Maladies infectieuses transmises par les animaux.
Rev Méd Interne, 1993, 14, PP : 313-316.

- [54] **STOEBNER PE, CABOT C, JARRY DM, MEYNADIER J, MEUNIER L.**
Envenimation neurotoxique par morsure de vipère.
Presse Med 2001 ; 30 : 220.
- [55] **BURES E, MALIN F, FOURNIER E, CAPILLON M, ROBERT R.**
Un cas mortel de morsure de vipère chez un adulte en France.
Rev Med Interne 1993 ; 14 : 174-6.
- [56] **CHANI M, L’KASSIMI H, ABOUZABIR A, NAZI M, MIONG.**
A propos de trois observations d’envenimations vipérines graves au Maroc.
Ann Fr. Anesth Réanim 2008, 330-334.
- [57] **C. CAENS-DAUDIN, M. GUERBET**
Le point sur le traitement des morsures de vipères.
Lyon Pharmaceutique 2001, 52, 182-188.
- [58] **J.P. BELLEFLEUR, P. LE DANTEC**
Prise en charge hospitalière des morsures de serpent en Afrique.
Bull Soc Pathol Exot, 2005, 98, 4, 273-276.
- [59] **JAEGER A., VALE J.A.**
Intoxications aiguës. Ed Elsevier, Paris, 1999.

- [60] CHU ER, WEINSTEIN SA, WHITE J, WARRELL DA.**
Venom ophthalmia caused by venoms of spitting elapid and other snakes:
report of ten cases with review of epidemiology, clinical features,
pathophysiology and management.
Toxicon 2010; 56: 259—72.
- [61] BISMUTH B., BAUD F., CONSO F., DALLY S., FRÉJAVILLE J.P., GARNIER
R., JAEGER A.**
Toxicologie clinique. Ed. Flammarion, Paris, 2000
- [62] PÉPIN, COVATTA S, LUTSCH C, LANG J, SCHERRMANN J.M.**
Preclinical assessment of immuno-reactivity of a new purified equine
F(ab')₂ against European viper venom.
J.Pharmaceut. Sci 1998, 87, 221-225.
- [63] SERVE F.**
Morsures de serpents en France.
Urgences médico-chirurgicales, 805-808.
- [64] JAMES RF.**
Snake bite in pregnancy.
Lancet 1985, in: 731.

[65] LARRECHE S.

Envenimations par vipéridés en république de Djibouti d'octobre 1994 à Mai 2006: étude rétrospective menée dans le service de réanimation du groupement Médico-chirurgical Bouffard.

Thèse Bordeaux, 2007 : 174pages.

[66] CHIPPAUX J.P.

La sérothérapie antivenimeuse en Afrique. Cent ans après Calmette.

Méd Afr Noire, 1996 ; 43, 45-49.

[67] PIERRE AUBRY.

Envenimations par les animaux terrestres. Actualité 2007, mise à jour le 15/06/2007.

[68] CHIPPAUX JP, GOYFFON M.

Epidémiologie des envenimements dans le monde. In: Mion G, Goyffon M. Editors. Les envenimations graves. Paris: Arnett 2000. Pp. 1-7.

[69] LOÏC GUILLEVIN, ANNETTE BUSSEL, FARHAD HESHMATI.

Service de Médecine Interne, Unité de Médecine transfusionnelle, Hôpital Cochin.

[70] AMIN AHMINEDACHE.

Place des échanges plasmatiques dans la prise en charge du HELLPS syndrome, à propos d'un cas avec revue de la littérature, 2008, n°201.

- [71] **BUSSEL A., PILLIER C., SITTHY X.**
Aspects technologiques et complications des échanges plasmatiques.
Expansion- scientifique française 1981, 243-262.
- [72] 44eme congrès français de médecine. Tunis 983, ed Masson.
- [73] **JEAN-LOUIS POURRIAT, CLAUDE MARTIN.**
Principes de la réanimation chirurgicale, 2^e Édition, 1430 pages, 2005, p :
204,205.
- [74] **SOBEL A, WEISS L, LEVY Y.**
Immunological pathway and plasma exchanges.
Ann Med Interne 1992; 143 (suppl 1): 7-8.
- [75] **SAMTLEBEN W, RANDERSON DH, BLUMENSTEIN M, HABERSETZER R,
SCHMIDT B, GURLAND HJ.**
Membrane plasma exchange : principles and application techniques.
J Clin Apheresis 1984 ; 2 : 163-169.
- [76] **WOOD L, BOND R, JACOBS P.**
Comparison of filtration to continuous-flow centrifugation for plasma
exchange.
J Clin Apheresis 1984 ; 2: 155-162.

[77] SCHOONEMAN F.

From plasma exchange to plasma treatment. Current techniques and therapeutic modalities.

Ann Med Interne 1992; 143(suppl 1) : 85-87.

[78] T. BOSCH,

Lipid apheresis by hemoperfusion : in vitro efficacy and ex vivo biocompatibility of a new low-density lipoprotein adsorber compatible with human whole blood, *Artif. Organs* **17** (1993), pp. 640–652.

[79] PATRICE LEFEVRE, BERNARD LASSALE.

Echanges plasmatiques, service d'hémaphérèse et d'autotransfusion, hôpital de la conception, Marseille.

[80] J-M. KORACH , G. LORON, F. FADEL, S. OULD-ZEIN, D. PETITPAS, P. CHILLET, P.

Berger and Groupe coopératif de la Société Française d'Hémaphérèse.

Hémaphérèse thérapeutique adulte et pédiatrique.

Réanimation, volume 14, issue 7, novembre 2005, pages : 641-650.

[81] CH. GIRAUD, J. M. KORACH, G. ANDREU, C. LACAZE, M. VAICLE, F. SCHOONEMAN AND L. GUILLEVIN.

Applications transfusionnelles et thérapeutiques des techniques d'aphérèse
Transfusion Clinique et Biologique, Volume 9, Issue 3, July 2002, Pages 186-228.

- [82] **GUIDET B, STAIKOWSKY F, VASSAL T, OFFENSTADT G, AMSTUTZ P.**
Efficacité et tolérance de l'Elohes dans les échanges plasmatiques.
Ann Fr Anesth Reanim 1992 ; 11 : 534-539
- [83] **L NAUMOVSKI AND HE PILLSBURY,**
Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with cryosupernatant,
Amer J Hematol 38 (1991), pp. 250–251.
- [84] **DADA M.A, KAPLAN A.A.**
Plasmapheresis treatment in Guillain-Barré syndrome: potential benefit over IV Ig in patients with axonal involvement.
Ther Apher Dial. 2004 Oct ; 8(5): 409-12.
- [85] **J.C. RAPHAEL,**
Present treatment of Guillain Barré syndrome,
Bull. Acad. Natl. Med. 188 (2004), PP: 87-94.
- [86] **T.P BLECK,**
Review: plasma exchange or intravenous immunoglobulin reduces disability in the Guillain-Barré syndrome.
ACP J. Club 140 (2004), P: 76.
- [87] **HUGHES R.A, RAPHAEL J.C, SWAN A.V, DOORN P.A.**
Intravenous immunoglobulin for Guillan-Barré syndrome.
Cochrane Database Syst Rev 2004.

[88] SOUTH M, BUTT W.

Treatment of neonatal hyperbilirubinaemia by plasmapheresis. Intensive Care Med 1992 ; 18 : 373-374

[89] SOWOBODA K, DERFLER K, KOPPENSTEINER R, ET AL.

Extracorporeal lipid elimination for treatment of gestational hyperlipidemic pancreatitis.

[90] FAUVELLE F., PETITJEAN O., TOD M., NICOLAS P., LEON A., GUILLEVIN L.

Extraction des médicaments au cours des échanges plasmatiques. Thérapie 1991 ; 46 : 109-113.

[91] WARRELL DA.

Unscrupulous marketing of snake bite antivenoms in Africa and Papua New Guinea: choosing the right product- “what’s in a name?”. Trans R Soc Trop Med Hyg 2008; 102: 397- 9.

[92] DANIEL E. KEYLER

Envenomation by the lowland viper (*Proatheris superciliaris*): Severe case profile documentation. Toxicon 52 (2008) 836–841

- [93] CUMA YILDIRIM, ZIYA BAYRAKTAROGLU, NURULLAH GUNAY, SELIM BOZKURT, ATAMAN KÖSE, AND MEHMET YILMAZ.
The Use of Therapeutic Plasmapheresis in the Treatment of Poisoned and Snake Bite Victims: An Academic Emergency Department's Experiences.
Journal of Clinical Apheresis 21: 219–223 (2006)
- [94] FERGUSON LA, MORLING A, MORAES C, BAKER R.
Investigation of coagulopathy in three cases of tiger snake (*Notechis ater occidentalis*) envenomation.
Pathology 2002;34:157–161.
- [95] SANO-MARTINS IS, TOMY SC, CAMPOLINA D, DIAS MB, DE CASTRO SC, DE SOUSA-E- SILVA MC, AMARAL CF- REZENDE NA, KAMIGUTI AS, WARRELL DA, THEAKSTON RD.
Coagulopathy following lethal and non-lethal envenoming of humans by the South American rattlesnake (*Crotalus durissus*) in Brazil.
QJM 2001; 94: 551–559.
- [96] LAOTHONG C, SITPRIJA V.
Decreased parasympathetic activities in Malayan krait (*Bungarus candidus*) envenoming.
Toxicon 2001; 39: 1353–1357.
- [97] CHIPPAUX JP, AMADI-EDDINE S, FAGOT P.
Diagnosis and monitoring of hemorrhage due to viper envenomation in the African savanna.
Bull Soc Pathol Exot 1999; 92: 109—13.

Serment

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقر اط

بسم الله الرحمان الرحيم أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - ◀ وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريض هدي الأول.
 - ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
 - ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
 - ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
 - ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشرفي.
- والله على ما أقول شهيد.

تبادل البلازما كعلاج للإنزيمات الخطيرة للأفعى :
دراسة حالة ومراجعة للأدبيات
أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة : فردوس طوارصي
المزودة في: 11 غشت 1985 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية : لدغة الأفعى - انزيمات خطيرة - اضطرابات الإرقاء - تبادل البلازما.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: لحسن صافي

أستاذ في الإنعاش والتخدير

مشرف

السيد: عبد الواحد بايت

أستاذ مبرز في الإنعاش والتخدير

السيد: مجيد بنكيران

أستاذ في علم الدم

السيد: سمير السباح

أستاذ في الإنعاش والتخدير

أعضاء

{