

Centre Hospitalier Universitaire de Nice
Département hospitalo-universitaire de médecine d'urgence

Protocole de service accueil des urgences	
Titre	MORSURE DE VIPERE
Rédaction Dr MION	Approbation Pr LEVRAUT, dr OUALID
Date de création	Aout 2018
Application	Validité
Accueil des urgencies Pasteur 2 CHU de Nice	2 ans

MORSURE DE VIPERE

GENERALITES

- Il existe en France 4 espèces de vipères:

- la vipère aspic (*Vipera aspis*) au sud de la Loire,
- la vipère péliade (*Vipera berus*) au nord de la Loire,
- la vipère basque (*Vipera seoanei*),
- la vipère d'Orsini (*Vipera ursinii*) dans les Alpes.

Seules les 2 premières espèces sont à l'origine d'envenimations pouvant engager le pronostic vital.

- Pic maximal de concentration plasmatique du venin *dès la 30^{eme} minute après la morsure*

- *Demi-vie spontanée d'élimination du venin de 8h*

- Corrélation entre la veninémie et la gravité clinique ultérieure.

CLINIQUE

Grade	Envenimation	Symptomes
0	Pas d'envenimation. morsure blanche	Marque des crochets. Pas d'oedème
I	Envenimation mineure	Oedème localisé autour de la morsure. Douleur modérée, pas de signes généraux
IIA	Envenimation modérée	Oedème régional, extensif autour du point de morsure sur plus de 4 cm ou en cas de morsure digitale dès que l'oedème atteint la main ou le pied) et/ou suffusion hématiche au delà des points de morsure et/ou adénopathie satellite, et/ou douleur intense
IIB		GRADE IIA et signes généraux (digestifs, cardiovasculaires, respiratoires, neuro...) et/ou signes biologiques (cf infra)
III	Envenimation sévère	Oedème extensive atteignant le tronc et/ou signes généraux sévères (réaction anaphylactoïde, choc, OAP, coagulopathie, insuffisance rénale)

- NB: les grades III sont devenus historiques, il s'agit de grade II non traitées par les Ig antivenimeuses ou des envenimations admises très tardivement
- Signes biologiques de gravité: leucocytose > 15000/ mm³, thrombopénie, TP < 60%, fibrinogène < 2g/l)

Dans certaines régions, le tableau clinique peut être différent, avec **des signes de neurotoxicité** que l'on retrouve après morsure par 2 populations distinctes de **vipères aspic du sud de la France** (une population dans l'Aveyron et une dans l'arrière pays nicois) dont les neurotoxines phospholipases A2 sont différentes.

Les signes neurotoxiques sont un ptosis, une diplopie, une dysarthrie, des troubles de la déglutition, une sensation de difficultés respiratoires, des vertiges et des paresthésies.

PRISE EN CHARGE D'UNE ENVENIMATION

1. PREMIERS GESTES SUR PLACE

- Retirer bagues et bracelets
- Désinfecter la morsure
- Pose de glace dans un linge à proximité de la morsure
- Marquer les limites de l'œdème pour surveiller l'extension
- Immobilisation et surélévation du membre mordu
- VVP, antalgiques, mesures de réanimation non-spécifiques

A NE PAS FAIRE: succion, aspivenin, garrot, injection intramusculaire, KT artériel

Toute suspicion de morsure de vipère doit être transférée aux urgences avec transport médicalisé si signes généraux.

2. PRISE EN CHARGE HOSPITALIERE

- Bilan biologique (TP, TCA, fibrinogène, NFS, plaquettes, groupage, RAI, ionogramme sanguine, urée, créatinine, transaminases, CPK) à renouveler toutes les 12h.
- VAT
- Traitement antalgique

IMMUNOTHERAPIE PAR VIPERFAV® ou VIPERATAB®:

La tolérance de Viperfav® s'est avérée excellente et aucune complication allergique n'a été observée jusqu'à ce jour. Il doit être administré le plus précocement possible pour avoir un effet maximal.

Indications: dès que des signes de grade 2 apparaissent (extension de l'œdème ou signes généraux même mineurs) et/ou signes biologiques de gravité.

Parfois l'œdème peut poursuivre sa progression, nécessitant une seconde dose 5h plus tard.

NB: suite à une rupture de stock de Viperfav®, du **Viperatab®** (médicament destiné initialement au marché du Royaume uni) avait été commandé "à titre exceptionnel".

A savoir que ce dernier n'est pas efficace sur la neurotoxine de la vipère aspic

DEPUIS AOUT 2018 LE VIPERFAV EST DE RETOUR SUR LE MARCHE ET DOIT ETRE UTILISER EN PRIORITE PAR RAPPORT AU VIPERATAB

	VIPERFAV®	VIPERATAB®
INDICATIONS THERAPEUTIQUES	Traitement des envenimations grade II ou III par les vipères européennes (Vipera aspis, Vipera berus, Vipera ammodytes)	TTT des envenimations modérées à sévères par les vipères Vipera berus Les données sur modèle animal suggèrent un bénéfice dans les envenimations par Vipera aspis, Vipera ammodytes (mais non confirmé chez l'homme)
COMPOSITION	Fragments F(ab') d'Ig <i>equine</i> antivenimeuse de vipères européennes neutralisant les venins de Vipera aspis, Vipera berus, Vipera ammodytes	Fragments F(ab) d'immunoglobuline <i>ovine</i> antivenimeuse de vipère européenne neutralisant le venin de Vipera berus
PRESENTATION	Flacon de 4 ml de solution	Flacon de 4 ml de solution
POSOLOGIE	Dose initiale de 4ml soit 1 flacon (Selon l'évolution clinique peut être renouvelée 2 fois à 5h d'intervalles) Poso identique chez l'enfant et la femme enceinte	Dose initiale de 8mg soit 2 ampoules Doit être administrer le + précocément possible et doit être systématiquement renouvelée une fois (voir 2 fois pour vipera aspis) à 4h d'intervalle
MODE D ADMINISTRATION	Les 4 ml de la solution (1 flacon de Viperfav®) doivent être dilués dans 100 ml de Nacl à 0,9% La durée totale de la perfusion est de 1h La perfusion devra tjs être débutée sous surveillance médicale étroite, à une vitesse de 15 gouttes/minute ou 50 ml/h 2 flacons disponibles sur le CHU (1 pharmacie Archet + 1 au SAUV) aout 2018 seul Avignon et Aix en Provence en possèdent aussi un flacon en date de sept 2017 (pas de flacon disponible sur Monaco)	Les 8ml de la solution (2 flacons de Viperatab®) doivent être dilués dans 100 ml de Nacl La durée totale de la perfusion est de 30 minutes Une surveillance médicale étroite est requise à minima pendant 1 heure après l'administration 1 flacon disponible en SRUV, 1 à la pharmacie de Pasteur 2, 1 à la pharmacie de l'Archet 4 flacons à Avignon, 3 à Aix en Provence, et 4 à Gap

- Traitement symptomatique avec si besoin remplissage +/- adrénaline si besoin.
- **PAS d'indication à une antibiothérapie ni corticothérapie systématique** dans les envenimations vipérines en Europe.
- **PAS d'HBPM** (double le risque d'hématome et aggrave la gêne fonctionnelle).

EN CAS D' ENVENIMATION PAR UN SERPENT TERRESTRE, SYSTEMATIQUEMET PRENDRE CONTACT AVEC LE CAP DE LA REGION AFIN DE VALIDER LA PRESCRIPTION (Tel 0491752525)

3. SURVEILLANCE ET HOSPITALISATION

Grade	Envenimation	Symptomes	Traitement / Surveillance
0	Pas d'envenimation. morsure blanche	Marque des crochets. Pas d'oedème	6h au SAU
I	Envenimation mineure	Oedème localisé autour de la morsure. Douleur modérée, pas de signes généraux	- TTT sympto - biologie toutes les 12h - 24h a l' UCSU
IIA	Envenimation modérée	Oedème regional, extensif autour du point de morsure sur plus de 4 cm ou en cas de morsure digitale dès que l'oedème atteint la main ou le pied) et/ou suffusion hématiche au dela des points de morsure et/ou adénopathie satellite, et/ou douleur intense	- VIPERFAV® EN PRIORITE - OU si stock epuisé - VIPERTAB® - réanimation grade IIB et III
IIB		GRADE IIA et signes généraux (digestifs, cardiovasculaires, respiratoires, neuro...) et/ou signes biologiques (cf infra)	
III	Envenimation sévère	Oedème extensive atteignant le tronc et/ou signes généraux sévères (reaction anaphylactoide, choc, OAP, coagulopathie, insuffisance rénale)	

BIBLIOGRAPHIE

- P.Harry, L. de Haro. Traitements des envenimations par les serpents en France. Réanimation 2002; 11:548-53
- Bulletin de la société de toxicology Clinique n°44-Nov 2014
- Boels D et al European viper envenomings: assessment of viperfav and other symptomatic treatments. Clinical Toxicology 2012; 50, 189-96
- De Haro L. Management of snake bites in France. Toxicon 2012, 60 (4): 712-8

Lettre aux professionnels de santé

Août 2018

Remise à disposition de la spécialité VIPERFAV, coexistence temporaire de VIPERFAV et VIPERATAB et rappel des différences entre les deux spécialités :

Précision sur les modalités d'administration de Viperatab avec renouvellement systématique de la seconde dose*

Information destinée aux urgentistes, réanimateurs, pharmaciens hospitaliers et aux Centres Antipoison et de Toxicovigilance.

Madame, Monsieur, Chère Consoeur, Cher Confrère,

En accord avec l'ANSM, le laboratoire INRESA souhaite vous informer de la remise à disposition, depuis le **12 juin 2018, de la spécialité VIPERFAV.**

La spécialité **VIPERFAV**, solution à diluer pour perfusion, était en rupture de stock. Afin d'assurer la continuité de l'approvisionnement en fragments d'immunoglobulines antivenimeuses de vipères en France, le laboratoire INRESA avait mis à disposition, depuis le **19 mai 2017**, un médicament initialement destiné au marché du Royaume-Uni : **VIPERATAB**, solution à diluer pour perfusion.

Désormais, le **laboratoire INRESA** a décidé de cesser la distribution du stock restant de **VIPERATAB** et de ne distribuer que le **VIPERFAV**.

Néanmoins, il est possible que ces produits soient tous deux disponibles dans la PUI de votre établissement.

Aussi, nous attirons votre vigilance sur les différences entre ces deux spécialités, afin de limiter le risque d'erreur médicamenteuse. En effet, le laboratoire INRESA a été informé d'une déclaration d'un cas grave de pharmacovigilance dû à l'administration de **VIPERATAB** en suivant le protocole d'administration du **VIPERFAV** (administration initiale d'un flacon au lieu de deux, conduisant à des complications par sous dosage).

Pour cela, vous trouverez ci-dessous un tableau comparatif des deux spécialités prenant en compte les recommandations élaborées par les Centres Anti-Poison :

	VIPERFAV®	VIPERATAB®
Indications thérapeutiques	Traitement des envenimations (grade II ou III) par les vipères européennes (<i>Vipera aspis</i> , <i>Vipera berus</i> , <i>Vipera ammodytes</i>)	Traitement des envenimations modérées à sévères par les vipères <i>Vipera berus</i> . Des données sur modèle animal suggèrent un bénéfice de ce médicament dans le traitement des envenimations par les vipères <i>Vipera aspis</i> , <i>Vipera ammodytes</i> , mais ceci n'a pas été confirmé par des données chez l'homme.
Composition	Fragments F(ab')₂ d'immunoglobuline équine antivenimeuse de vipères européennes neutralisant les venins de <i>Vipera aspis</i> , <i>Vipera berus</i> , <i>Vipera ammodytes</i> .	Fragments F(ab) d'immunoglobuline ovine antivenimeuse de vipère européenne neutralisant le venin de <i>Vipera berus</i> .
Présentation	Flacon de 4 ml de solution	Ampoule de 4 ml de solution
Posologie	La dose initiale recommandée est une perfusion de 4 ml de fragments F(ab')₂ de Viperfav, → soit 1 flacon.	La dose initiale recommandée est une perfusion de 8 ml de fragments F(ab) de Viperatab, → soit 2 ampoules.

	VIPERFAV®	VIPERATAB®
	<p>Selon l'évolution clinique, cette perfusion peut être renouvelée 2 fois à 5 heures d'intervalle.</p>	<p>Cette perfusion doit être administrée le plus précocement possible et doit être systematiquement renouvelée une fois (voire deux fois pour <i>Vipera aspis</i>) à 4 heures d'intervalle*.</p>
Mode d'administration	<p>Les 4 ml de la solution (1 flacon de Viperfav) doivent être dilués dans 100 ml de NaCl à 0,9 %.</p> <p>La durée totale de la perfusion est de 1 heure.</p> <p><i>La perfusion devra toujours être débutée sous surveillance médicale étroite, à une vitesse de perfusion réduite à 15 gouttes/minute ou 50 ml/h.</i></p> <p>L'administration se fait en perfusion intraveineuse lente sous surveillance médicale.</p>	<p>Les 8 ml de la solution (2 ampoules de Viperatab) doivent être dilués dans 100 ml de NaCl à 0,9%.</p> <p>La durée totale de perfusion est de 30 minutes.</p> <p>Une surveillance médicale étroite est requise <i>a minima</i> pendant une heure après l'administration de Viperatab.</p>
Recommandations	<p>Rappel de l'importance :</p> <ul style="list-style-type: none"> . d'une désinfection locale soigneuse de la plaie, . d'un interrogatoire minutieux sur les antécédents allergiques du patient, . d'une surveillance étroite en milieu hospitalier afin de pouvoir contrôler au plus tôt toute réaction d'hypersensibilité immédiate. <p>Compte-tenu de la nature hétérologue des immunoglobulines antivenimeuses de vipères qu'elles soient d'origine équine ou ovine, des réactions anaphylactoïdes peuvent se produire. Cependant, le véritable choc anaphylactique reste exceptionnel.</p>	

Aussi, il est rappelé :

- **aux médecins**, de se référer à la notice ou équivalent de chacun de ces médicaments pour disposer d'une information complète avant administration. L'avis d'un toxicologue auprès d'un centre antipoison et de toxicovigilance de référence est recommandé avant l'administration et un éventuel renouvellement du traitement.

- **aux pharmaciens**, en raison de la possible coexistence des deux produits dans votre PUI, de relayer cette information auprès des prescripteurs et des services concernés à chaque délivrance d'un de ces deux produits. Un feuillet synthétisant ces différences devra être remis avec chaque boîte dispensée. Ce feuillet vous sera fourni par le laboratoire INRESA avec chaque boîte de Viperfav livrée (voir annexe).

Déclaration des effets indésirables :

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament auprès de votre Centre Régional de Pharmacovigilance ou sur www.signalement-sante.gouv.fr.

Pour plus d'information sur les médicaments, consultez :

<http://ansm.sante.fr>, ou <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>.



Information médicale

Pour toute demande d'information complémentaire, contactez le laboratoire INRESA par téléphone au 03 89 70 76 60 ou par fax au 03 89 70 78 65.

Nous vous prions d'agréer, Madame, Monsieur, chère Consoeur, cher Confrère, l'expression de nos salutations distinguées.

Thierry GILLARD
Pharmacien responsable