

**ACIDENTES POR ANIMAIS  
PEÇONHENTOS: ASPECTOS  
HISTÓRICOS, EPIDEMIOLÓGICOS,  
AMBIENTAIS E SÓCIO-  
ECONÔMICOS**

**Rosany Bochner**

**Tese apresentada a Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio  
Arouca como requisito à obtenção do Título de Doutor em  
Saúde Pública**

**Orientador:  
Claudio José Struchiner**

**Rio de Janeiro, outubro de 2003**

*À memória dos pesquisadores*  
*Albert Calmette*  
*Césaire Auguste Phisalix*  
*Vital Brazil*

## **AGRADECIMENTOS NACIONAIS**

Aos meus pais, Simon e Rosa, pela importância que sempre deram à minha formação.

Ao meu marido, Osiris, aos meus filhos, David e Débora, a minha enteada Adriana, ao seu marido Júnior e a minha querida netinha Ana Beatriz (Bubu), pela compreensão da importância desse projeto na minha vida.

À minha Instituição, Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ, e a minha Unidade, Centro de Informação Científica e Tecnológica – CICT, pelas facilidades que me foram proporcionadas e que contribuíram para a conclusão deste trabalho.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES - pelas condições oferecidas ao meu doutorado sanduíche realizado no Instituto Pasteur de Paris.

Ao meu orientador, Claudio José Struchiner, pela sua calma e paciência para lidar com toda minha ansiedade.

Aos profissionais e professores André de Faria Pereira Neto, Aníbal Rafael Melgarejo-Giménez, Claudia Maria de Rezende Travassos, Evandro da Silva Freire Coutinho, Judith Tiomny Fizon e Maria Tereza Serrano Barbosa, por terem aceitado participar da minha banca e que com certeza terão muito a contribuir para esse projeto.

Aos médicos do Hospital Vital Brazil, João Luiz Costa Cardoso e Fan Hui Wen, pelo didático estágio a mim proporcionado e pela disponibilização de artigos e relatórios técnicos, bem como fotos de acidentes e de animais peçonhentos.

Ao colega de Unidade, Francisco Inácio Bastos, pela ajuda na revisão dos abstracts.

Ao meu chefe, Eduardo Vieira Martins, e a minha parceira no SINITOX (Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas), Rosane Abdala Lins de

Santana, por terem assumido muitas das minhas funções no período em que estive na França.

À minha colaboradora Maria de Lourdes de Oliveira Justino pela sua boa vontade e paciência em pesquisar, coletar e me enviar uma série de artigos importantes para o término de uma de minhas publicações.

À amiga e historiadora, Marilene Antunes de Sant'Anna, por ter despertado em mim a paixão pela história.

Às profissionais da Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro, Mônica Stavola e Telma Gomes, pela disponibilização dos dados de acidentes por animais peçonhentos.

Aos webdesigners, Regina Fátima Mercadante Freitas Pires, Rosicler Rodrigues de Souza Magalhães, Michele Nogueira de Souza, Fábio de Queiroz Leira, Larissa Araújo, Renata Peres e Isabel Vidal, pelo apoio e construção da homepage sobre Acidentes por Animais Peçonhentos.

À colega de Unidade, Maria Ângela Esteves, pela ajuda na confecção dos mapas temáticos.

À amiga e parceira, Simone Liduino e Cunha, pelo incentivo constante e apoio na elaboração das transparências.

Ao programador visual, Ruben Carlos Fernandes de Oliveira, pelo dom de captar exatamente meus desejos, realizando maravilhosos painéis.

À Adália Figueiredo por todo apoio logístico.

Às amigas da Aliança Francesa, Silvia Romero de Souza Lima e Ana Carolina Rodrigues Magalhães, por me fazerem acreditar na fluência do meu francês.

## AGRADECIMENTOS INTERNACIONAIS

Ao meu orientador francês, Cassian Bon, pelos momentos de discussão e reflexão que me foram dedicados.

Ao pesquisador do Museu Nacional de História Natural de Paris, Max Goyffon, pela leitura de meus manuscritos em francês, ajuda na transcrição das cartas de Calmette, e acima de tudo, pelo incentivo constante.

Ao pesquisador já aposentado do Museu Nacional de História Natural de Paris, Edouard Brygoo, por nosso produtivo encontro na biblioteca do Museu, bem como pelos seus artigos e cartas contendo importantes referências bibliográficas.

Aos colegas da Unidade de Venenos, Bernard Saliou e Solange Coueille, pela revisão de meus textos, bem como pelas didáticas aulas de francês.

À bibliotecária do Instituto Pasteur de Paris, Sandra Legout, pela excelente acolhida e ajuda, bem como pela parceria na construção da página sobre Phisalix.

À bibliotecária do Museu Nacional de História Natural de Paris, Claude Franqueville, pela disponibilização do acervo e ajuda nas pesquisas.

Aos chefes dos arquivos do Instituto Pasteur de Paris, Stephane Kraxner, do Instituto Pasteur de Lille, Fernand Duriez, e do Museu Nacional de História Natural de Paris, Pascale Heurtel, pelas facilidades que me foram concedidas na pesquisa dos documentos históricos.

À chefe do Museu do Instituto Pasteur, Annick Perrot, pelo acesso a publicações e a documentos históricos.

À prefeita da cidade natal de Phisalix, Mouthier-Haute-Pierre, Nicole Cupillard, pelo tempo e atenção a mim dedicados.

## SUMÁRIO

INTRODUÇÃO .....	1
OBJETIVOS .....	9
RESULTADOS.....	10
1. Artigos publicados .....	10
2. Artigo submetido para publicação .....	10
3. Texto histórico .....	10
4. Trabalhos apresentados em Congressos .....	11
5. Palestra proferida no Instituto Vital Brazil .....	12
6. Materiais de divulgação.....	13
PARTICIPAÇÃO EM REUNIÕES TÉCNICAS.....	14
PARTICIPAÇÃO EM PROJETOS DE PESQUISA .....	14
MODELO DA FICHA PARA OBSERVAÇÃO DE ACCIDENTE OPHIDICO .....	15
<u>Acidentes por animais peçonhentos e sistemas nacionais de informação.....</u>	<u>16</u>
Introdução.....	17
Metodologia.....	17
Resultados.....	22
Discussão.....	24
Conclusão .....	25
Referências .....	26
<u>Epidemiologia dos acidentes ofídicos nos últimos 100 anos no Brasil: uma revisão .....</u>	<u>28</u>
Introdução .....	29
Objetivo .....	29
Metodologia.....	29
Resultados.....	30
Discussão.....	34
Conclusão .....	34
Referências .....	36

<u>Aspectos ambientais e sócio-econômicos relacionados à incidência de acidentes ofídicos no Estado do Rio de Janeiro de 1990 a 1996</u> .....	38
Introdução .....	39
Metodologia .....	39
Resultados .....	46
Discussão .....	48
Conclusões .....	52
Bibliografia .....	54
<u>Calmette et Phisalix: la sérothérapie et l'immunité naturelle contre les venins</u> .....	59
Introduction .....	59
1 Travaux de Césaire Auguste Phisalux sur le venin avant la découverte de la sérothérapie .....	63
2 Travaux d'Albert Calmette sur le venin avant la découverte de la sérothérapie .....	66
3 La découverte de la sérothérapie antivenimeuse .....	68
31 Sur la question de l'utilisation du venin de vipère chauffé comme vaccin .....	71
32 Sur la querelle de priorité .....	73
4 Travaux de Césaire Auguste Phisalix après la découverte de la sérothérapie antivenimeuse .....	76
5 Travaux d'Albert Calmette après la découverte de la sérothérapie antivenimeuse .....	96
Discussion .....	111
Conclusions .....	111
Références bibliographiques .....	112
Divulgação da Biografia e Produção Científica de Césaire Auguste .....	124
Home page sobre Acidentes por Animais Peçonhentos .....	142
CONCLUSÕES .....	144
CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	145

# ACIDENTES POR ANIMAIS PEÇONHENTOS: ASPECTOS HISTÓRICOS, EPIDEMIOLÓGICOS, AMBIENTAIS E SÓCIO-ECONÔMICOS

## Introdução

No Brasil, os acidentes por animais peçonhentos constituem um problema de saúde desde os mais remotos tempos. A célebre carta datada de 31 de maio de 1560, escrita em São Vicente pelo jesuíta espanhol José de Anchieta e dirigida a seu superior Padre Diego Laynes em Roma, relata acidentes causados pelos diversos gêneros de serpentes venenosas existentes no Brasil, como a jararaca, a cascavel e a coral, descreve aranhas peludas, hoje conhecidas como caranguejeiras, e retrata até mesmo as lagartas<sup>1</sup>, que se tornaram um problema mais evidente no país a partir de 1989, em especial nos Estados do Rio Grande do Sul e Santa Catarina, onde foram observados registros crescentes de acidentes com lagartas de *Lonomia obliqua*<sup>2</sup>.

No período colonial, registros de acidentes são encontrados de maneira esparsa e não sistematizada. No Livro de registros de óbitos ocorridos em São Paulo no período de 1791 a 1793, encontra-se o atestado de óbito de Antonio da Silva Moraes, datado de 1793, tendo como causa da morte o fato de ter sido picado por uma cobra. Com relação aos 1.044 óbitos ocorridos na Santa Casa do Rio de Janeiro em 1838, um foi atribuído à picada de cobra<sup>3</sup>.

---

<sup>1</sup> CARDOSO, J. L.C., 2003. José de Anchieta e as Cartas. In: *Animais Peçonhentos no Brasil: Biologia, Clínica e Terapêutica dos Acidentes* (J. L. Cardoso et al. Org.), pp. 456-457, São Paulo: Sarvier.

<sup>2</sup> ABELLA, H. B., TORRES, J. B., MARQUES, M. G. B., DUARTE, A. C. & BARROS, E., 1998. *Manual de Diagnóstico e Tratamento de Acidentes por Lonomia*. Rio Grande do Sul: Centro de Informação Toxicológica do Rio Grande do Sul.

<sup>3</sup> CARDOSO, J. L. C. & FAN, H. W., 2003. Introdução ao Ofidismo. In: *Animais Peçonhentos no Brasil: Biologia, Clínica e Terapêutica dos Acidentes* (J. L. Cardoso et al. Org.), pp. 3-5, São Paulo: Sarvier.



Em 1901, Vital Brazil ao iniciar a produção de soro antiofídico no Brasil, introduziu o “*Boletim para observação de acidente ophidico*” (vide pág. 15), que era enviado juntamente com as ampolas de soro, para serem preenchidos com os dados do acidente que fez uso desse antiveneno, e devolvidos ao laboratório produtor. Este boletim representou a base dos atuais sistemas nacionais de informação sobre esse tipo de acidente. Por meio desse boletim, vários trabalhos foram publicados, como o do próprio Vital Brazil (1911)<sup>4</sup>, Penteado (1918)<sup>5</sup>, Amaral (1930)<sup>6</sup>, Barroso (1944)<sup>7</sup>, Fonseca (1949)<sup>8</sup> e Magalhães (1958)<sup>9</sup>. Com o tempo, surgiram outros modelos de ficha para a notificação desses acidentes como os utilizados pelo Estado de São Paulo, pelos Centros de Informação e Controle de Intoxicações, pelo Estado do Rio de Janeiro, pelo Estado de Roraima e pelo Programa Nacional de Ofidismo.

A maioria das análises epidemiológicas realizadas no país nos últimos 100 anos baseou-se nas mesmas variáveis já apontadas por Vital Brazil em seu *Boletim para Observação de Acidente Ophidico*, ou seja, sexo e idade da vítima, mês de ocorrência do acidente, local da picada, gênero da serpente, tempo decorrido entre o acidente e o atendimento e evolução<sup>10</sup>. Com vistas a evoluir nessas análises, realizamos um estudo exploratório para verificar as possíveis relações entre variáveis ambientais e sócio-econômicas com a incidência desses acidentes. Obtivemos como fatores de risco as seguintes variáveis em ordem de importância: Região Baía da Ilha Grande, Região

---

<sup>4</sup> BRAZIL, V., 1911. *A Defesa Contra o Ophidismo*. São Paulo: Poci & Weiss.

<sup>5</sup> PENTEADO, D. C., 1918. Acidentes ophidicos: Efeitos do tratamento específico sobre a mortalidade ophidica. In: *Coletânea dos Trabalhos do Instituto Butantan 1901-1917* (Instituto Butantan, org.), pp. 325-331, São Paulo: Instituto Butantan.

<sup>6</sup> AMARAL, A., 1930. Campanhas anti-ophidicas. *Memórias do Instituto Butantan*, 5: 195-232.

<sup>7</sup> BARROSO, R. D., 1944. Ofidismo no Brasil. *Boletim do Instituto Vital Brazil*, 26: 35-47.

<sup>8</sup> FONSECA, F., 1949. *Animais Peçonhentos*. São Paulo: Empresa Gráfica da Revista dos Tribunais / Instituto Butantan.

<sup>9</sup> MAGALHÃES, O., 1958. Campanha antiofídica em Minas Gerais. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 56: 291-371.

<sup>10</sup> BOCHNER, R. & STRUCHINER, C. J. Epidemiologia dos acidentes ofídicos nos últimos 100 anos no Brasil: uma revisão. *Cadernos de Saúde Pública*, 19(1): 7-16, 2003 (vide pág. 28).

Centro-Sul Fluminense, Região Médio Paraíba, Região Serrana, % de crianças de 10 a 14 anos que trabalham, carência de alfabetização de jovens, % de renda insuficiente, % de domicílios rurais, área plantada de feijão, área plantada de café, área plantada de banana, proporção total de pessoal ocupado em atividades agropecuárias, lavouras em descanso e produtivas não utilizáveis, área plantada de cana-de-açúcar, matas naturais e plantadas e total de suínos. Como fatores de proteção podemos citar as seguintes variáveis em ordem de importância: fronteira com Espírito Santo, Região Metropolitana, Região Norte Fluminense, Região das Baixadas Litorâneas, fronteira com São Paulo, fronteira com Minas Gerais, % de PIB agropecuário, taxa total de máquinas de plantio e colheita, área plantada de tomate, área plantada de mandioca, lavouras permanentes e temporárias, densidade demográfica e total de bovinos<sup>11</sup>.

Ainda com relação ao boletim idealizado por Vital Brazil, é importante salientar que este se tratava de um produto puramente nacional, não tendo sido inspirado em trabalhos de outros pesquisadores. Apesar de Vital Brazil ter se baseado na obra do pesquisador francês Albert Calmette, um dos descobridores da soroterapia antipeçonhenta, esse boletim constitui uma iniciativa totalmente nacional, sem nenhuma influência estrangeira. Nos trabalhos de Calmette sobre venenos não foram encontrados dados quantitativos sobre esse tipo de acidente, sendo registrados apenas alguns relatos de casos tratados com o soro antiofídico.

Faz-se necessário ressaltar que a descoberta da soroterapia antipeçonhenta foi apresentada à Sociedade de Biologia da França no dia 10 de fevereiro de 1894, por dois grupos de pesquisadores de estabelecimentos de pesquisa parisienses, de um lado Césaire Auguste Phisalix e Gabriel Bertrand do Museu Nacional de História Natural e

---

<sup>11</sup> BOCHNER, R. & STRUCHINER, C. J. Aspectos ambientais e sócio-econômicos relacionados à incidência de acidentes ofídicos no Estado do Rio de Janeiro de 1990 a 1996. Artigo submetido para publicação nos Cadernos de Saúde Pública (vide pág. 38).

do outro, Albert Calmette do Instituto Pasteur. Apesar dessa descoberta ser comumente atribuída por diversos pesquisadores somente a Albert Calmette, em 1898 a Academia de Ciências da França outorgou o Prêmio Bréant a Césaire Auguste Phisalix por seus trabalhos sobre venenos e pela descoberta da soroterapia antipeçonhenta<sup>12</sup>.

A discussão sobre a especificidade dos soros colocou o Brasil em evidência e em pé de igualdade com a França, pois se por um lado Albert Calmette atribuía a seu soro uma eficácia não específica, afirmando que este protegia o indivíduo contra diversos tipos de veneno, por outro, Vital Brazil apontava para uma especificidade dos soros antiofídicos em função do tipo de serpente utilizada para sua produção, demonstrando que o efeito do soro de Albert Calmette se limitava aos envenenamentos produzidos por serpentes Naja. Apesar das experiências concludentes de Vital Brazil apresentada em 1901, de George Lamb e William Hanna, dos Departamentos Médico e Sanitário do Governo da Índia, apresentada em 1903 e de Frank Tidswell da Austrália, apresentada em 1902, sobre a especificidade dos soros antiofídicos, Calmette em 1907 modificou apenas parcialmente sua opinião sobre o tema. Em sua nova concepção, admitiu a existência, nos venenos ofídicos, qualquer que fosse sua origem, de apenas dois componentes tóxicos: uma neurotoxina, predominante na peçonha das elapídeas e uma hemorragina ou enzima proteolítica, existente em maiores proporções na peçonha das viperídias. Ele acreditava que em todas as espécies de répteis peçonhentos a substância neurotóxica era única e sempre neutralizável por um soro neurotóxico. Completando sua convicção na unicidade das neurotoxinas ofídicas ele afirmava que o soro obtido pela imunização de animais com a peçonha de Naja se mostrava suficientemente eficaz em relação às peçonhas de Colubridae e de Viperidae. Em 1909, Vital Brazil realizou novas

---

<sup>12</sup> Calmette et Phisalix: la sérothérapie et l'immunité naturelle contre les venins (vide pág. 59).

experiências e concluiu que a neurotoxina e a hemorragina são denominações puramente teóricas e não correspondem a substâncias isoladas e quimicamente puras. Elas indicam simplesmente sintomas que se observam no decurso do envenenamento. Por exemplo, o veneno da *Crotalus terrificus* (cascavel) é neurotóxico, segundo a classificação de Calmette, pois tem ação muito limitada e mata por ação seletiva do sistema nervoso, entretanto sua neurotoxina não pode ser igualada à do veneno de *Naja* não só pelas diferenças de propriedades como principalmente porque em doses imunizantes provoca a formação de anticorpo diverso. Assim, o soro anticrotálico não tem efeito sobre o veneno de *Naja*, nem o soro anti-*Naja* possui ação sobre o veneno crotálico. Apesar de todas essas experiências, a polêmica da especificidade dos soros se prolongou por vários anos e teve seu desfecho em 1912 com os trabalhos do fisiologista suíço Maurice Arthus, que confirmou a teoria de Vital Brazil, ou seja, a ação dos soros antiofídicos é essencialmente específica; trata-se de especificidade de origem, de especificidade zoológica e não de especificidade de ação tóxica<sup>13</sup>.

Hoje em dia os acidentes por animais peçonhentos continuam a constituir um sério problema de saúde pública no Brasil, tanto pelo número de casos registrados, em média temos ao ano 20.000 casos de acidentes com serpentes, 5.000 com aranhas e 8.000 por escorpiões, quanto pela gravidade apresentada, podendo conduzir à morte ou a seqüelas capazes de gerar incapacidade temporária ou definitiva para o trabalho e para as atividades habituais de lazer<sup>14</sup>. Segundo o Sistema de Informações de Mortalidade (SIM), para o período de 1990 a 1995 temos uma média anual de 132 óbitos por serpentes, 6 por aranhas e 38 por escorpiões.

---

<sup>13</sup> BRAZIL, O. V. , 1989. *Contribuição para a História da Ciência no Brasil*. Minas Gerais: Casa de Vital Brazil.

<sup>14</sup> MS (Ministério da Saúde) / FNS (Fundação Nacional de Saúde), 1998. *Guia de Vigilância Epidemiológica*. Brasília: MS/FNS.

As letalidades desses acidentes são de 0,43% para serpentes (0,31% para o gênero *Bothrops* (jararaca), 1,85% para o gênero *Crotalus* (casvavel), 0,95% para o gênero *Lachesis* (surucucu) e 0,36% para o gênero *Micrurus* (coral)), 0,12% para aranhas e 0,54% para escorpiões<sup>15</sup>.

O número médio anual de acidentes por animais peçonhentos calculado para o período de 1990 a 1995, cerca de 32.000 casos, só é menor do que o número médio de casos por Malária (todas as formas) (546.398), Tuberculose (todas as formas) (81.290), Dengue (57.776) e Hanseníase (32.454), todos calculados com base no mesmo período.

Apesar da longa tradição do Brasil no campo do Ofidismo, um dos poucos assuntos em que o país não ficou defasado frente aos demais países, somente em junho de 1986 e em decorrência da crise na produção de soro no país, que culminou com a morte de uma criança em Brasília, foi implantado o Programa Nacional de Ofidismo na antiga Secretaria Nacional de Ações Básicas em Saúde (SNABS/MS). Nesta época, os acidentes ofídicos passam a ser de notificação obrigatória no país e dados sobre escorpionismo e araneísmo começam a ser coletados a partir de 1988, sendo esses dois agravos incorporados ao Programa Nacional de Ofidismo, passando, desde então, a ser denominado Programa Nacional de Controle de Acidentes por Animais Peçonhentos (Cardoso, 1993)<sup>16</sup>.

Dessa forma, informações confiáveis e importantes eram coletadas e serviam para o gerenciamento e controle desse tipo de agravo à saúde no país.

Informações dessa natureza são importantes à medida que são capazes de dar subsídios à produção e distribuição dos diferentes tipos de soro existentes no país

---

<sup>15</sup> MS (Ministério da Saúde) / FNS (Fundação Nacional de Saúde), 1998. Guia de Vigilância Epidemiológica. Brasília: MS/FNS.

<sup>16</sup> CARDOSO, J. L. C., 1993. *Acidentes por Animais Peçonhentos na Coordenação de Zoonoses e Animais Peçonhentos – Comentários e Sugestões*. Brasília: Ministério da Saúde (mimeo.).

(antibotrópico, anticrotálico, antilaquético, antielapídico, antibotrópico-crotálico, antibotrópico-laquético, antiescorpiônico, antiaracnídico, antiloxoscélico, antilatrodético), à avaliação da localização dos pólos de aplicação de soro, aos programas de prevenção de casos, à diminuição da gravidade dos casos, à diminuição do número de óbitos, ao treinamento dos profissionais, ao mapeamento desses animais e à intervenção no ambiente.

Fica nítida a importância dessas informações quando observamos que após a criação do Programa Nacional de Ofidismo em 1986, os óbitos por envenenamento ofídico reduziram de 253 por ano, dados do período de 1979 a 1995, para 147, dados do período de 1986 a 1998<sup>17</sup>.

Outra evidência interessante da importância da criação desse programa é o número elevado de artigos publicados com base em dados referentes ao período de 1986 a 1993<sup>18</sup>.

Infelizmente, o bom desempenho desse sistema se deu apenas até 1995. A partir de 1996, verifica-se uma nítida quebra de continuidade no número de casos de acidentes por animais peçonhentos registrados pelo Ministério da Saúde, passando de 34.218 em 1995, para 19.624 em 1996, 5.744 em 1997 e 7.119 em 1998<sup>17</sup>.

A carência de informações sobre esses acidentes, fruto da pouca importância política que vem sendo dada a esse tipo de agravo à saúde, pode ser verificada quando mesmo nos dias de hoje o Ministério da Saúde vem utilizando em suas análises epidemiológicas sobre acidentes por animais peçonhentos dados referentes ao período de 1990 a 1993. Nesse sentido, podemos citar o “Manual de Diagnóstico e Tratamento

---

<sup>17</sup> BOCHNER, R. & STRUCHINER, c. J., 2002. Acidentes por animais peçonhentos e sistemas nacionais de informação. *Cadernos de Saúde Pública*, 18(3): 735-746 (vide pág. 16).

<sup>18</sup> BOCHNER, R. & STRUCHINER, c. J., 2003. Epidemiologia dos acidentes ofídicos nos últimos 100 anos no Brasil: uma revisão. *Cadernos de Saúde Pública*, 19(1): 7-16 (vide pág. 28).

de Acidentes por Animais Peçonhentos”<sup>19</sup> publicado em 1998 e republicado em 2001 e o capítulo 2 (Epidemiologia dos Acidentes por Animais Peçonhentos) do livro “Animais Peçonhentos no Brasil” publicado em 2003, escrito por profissionais do Ministério da Saúde<sup>20</sup>. Este último apresenta uma série histórica de casos de 1986 a 1999, que diferem dos dados disponibilizados anteriormente pelo Informe Epidemiológico do SUS.

O abandono por parte do Ministério da Saúde do Programa de Controle de Acidentes por Animais Peçonhentos pode também ser observado pela divulgação fragilizada dos acidentes causados por esses animais. O Informe Epidemiológico do SUS divulgou dados dessa natureza, apenas os casos de acidentes por animais peçonhentos (serpentes, aranhas e escorpiões) distribuídos por Estado até 1998, quando teve seu perfil modificado, deixando de divulgar dados para se dedicar à publicação de artigos técnicos. O Boletim *eletrônico* Epidemiológico, que veio para sanar essa lacuna no que se refere à divulgação de dados referentes às doenças de notificação compulsória, não contempla os acidentes por animais peçonhentos.

Além disso, os acidentes por animais peçonhentos que contavam com um capítulo na 4ª edição do Guia de Vigilância Epidemiológica (MS/FUNASA, 1998)<sup>21</sup> não foram considerados na 5ª edição dessa publicação (MS/FUNASA, 2002)<sup>22</sup>.

Por outro lado, o próprio Ministério da Saúde, através da Fundação Nacional de Saúde (FUNASA) cria no âmbito do projeto VIGISUS uma linha temática voltada para o mapeamento de serpentes nas regiões sul e sudeste, em primeira instância, e na região

---

<sup>19</sup> MS (Ministério da Saúde) / FUNASA (Fundação Nacional de Saúde), 1998, 2001. *Manual de Diagnóstico e Tratamento de Acidentes por Animais Peçonhentos*. Brasília: MS/FUNASA.

<sup>20</sup> ARAÚJO, F. A., SANTALÚCIA, M. & CABRAL, R. F., 2003. Epidemiologia dos Acidentes por Animais Peçonhentos. In: *Animais Peçonhentos no Brasil: Biologia, Clínica e Terapêutica dos Acidentes* (J. L. Cardoso et al. Org.), pp. 6-12, São Paulo: Sarvier.

<sup>21</sup> MS (Ministério da Saúde) / FUNASA (Fundação Nacional de Saúde), 1998. Guia de vigilância epidemiológica. 4ª edição. Brasília: FUNASA.

<sup>22</sup> MS (Ministério da Saúde) / FUNASA (Fundação Nacional de Saúde), 2002. Guia de vigilância epidemiológica. 5ª edição. Brasília: FUNASA.

nordeste em segunda instância, informações estas que já poderiam ter sido coletadas através de um sistema bem estruturado de informações sobre esses acidentes.

## **Objetivos**

1. Contribuir para a melhoria das informações disponibilizadas no país referentes aos acidentes por animais peçonhentos.
2. Analisar o poder informacional dos Sistemas Nacionais de Informação que contemplam o registro de acidentes por animais peçonhentos.
3. Apresentar o perfil epidemiológicos dos acidentes ofídicos e as variáveis utilizadas ao longo dos últimos 100 anos nas análises realizadas no país.
4. Analisar a relação entre a incidência de acidentes ofídicos com variáveis ambientais e sócio-econômicas, de forma a apontar possíveis fatores de risco ou mesmo de proteção.
5. Analisar os aspectos históricos da descoberta da soroterapia anti-peçonhenta realizada em 1894 por dois grupos de pesquisadores franceses.
6. Resgatar a memória do pesquisador francês Césaire Auguste Phisalix.
7. Divulgar informações sobre acidentes por animais peçonhentos para a população em geral.



## **Resultados**

### 1. Artigos publicados

- ✓ Acidentes por Animais Peçonhentos e Sistemas Nacionais de Informação. *Cadernos de Saúde Pública*. Rio de Janeiro, 18(3): 735-746, mai-jun, 2002 (vide pág. 16).
  
- ✓ Epidemiologia dos Acidentes Ofídicos nos últimos 100 anos no Brasil: uma revisão. *Cadernos de Saúde Pública*. Rio de Janeiro, 19(1): 7-16, jan-fev, 2003 (vide pág. 28).

### 2. Artigo submetido para publicação

“Aspectos ambientais e sócio-econômicos relacionados à incidência de acidentes ofídicos no Estado do Rio de Janeiro de 1990 a 1996”. Artigo encaminhado em 9 de setembro de 2003 aos *Cadernos de Saúde Pública* (vide pág. 38).

### 3. Texto histórico

“Calmette et Phisalix: la serotherapie et l’immunité naturelle contre les venins” (Calmette e Phisalix: a soroterapia e a imunidade natural contra os venenos), texto em francês contendo 60 páginas, desenvolvido no Instituto Pasteur de Paris durante o

doutorado sanduíche, realizado no período de 1 de julho a 31 de dezembro de 2002 (vide pág. 59).

#### 4. Trabalhos apresentados em Congressos

- ✓ “Análise de Sistemas Nacionais de Informação sobre Acidentes com Animais Peçonhentos”. Trabalho apresentado sob a forma de poster na VI Jornada Científica de Pós-Graduação da FIOCRUZ. Rio de Janeiro, 09 a 16 de junho de 2000.
- ✓ “Acidentes com Animais Peçonhentos e Sistemas Nacionais de Informação”. Trabalho apresentado sob a forma de pôster no 1º Congresso Panamericano de Centros de Informação e Controle Toxicológico e 1º Congresso Brasileiro de Toxicologia Clínica, Porto Alegre, 29 a 31 de maio de 2001 e na VII Jornada Científica de Pós Graduação da FIOCRUZ, Rio de Janeiro, 27 a 29 de novembro de 2001.
- ✓ “De Vital Brazil aos Sistemas Nacionais de Informação”. Trabalho apresentado sob a forma de comunicação coordenada no VI Congresso Brasileiro de História da Medicina e 2º Seminário de História da Psiquiatria. Barbacena, 14 a 16 de junho de 2001.
- ✓ “Epidemiologia dos acidentes ofídicos nos últimos 100 anos no Brasil”. Trabalho apresentado sob a forma de pôster no V Congresso Brasileiro de Epidemiologia,

Curitiba, 23 a 27 de março de 2002. Na ocasião recebeu convite dos Cadernos de Saúde Pública para ser publicado.

- ✓ “Disputa de prioridade e controvérsias favorecem o desenvolvimento da soroterapia anti-peçonhenta”. Trabalho apresentado sob a forma de pôster no VII Congresso Brasileiro de Saúde Coletiva, Brasília, 29 de julho a 2 de agosto de 2003.
- ✓ “Divulgação de Informações sobre Acidentes por Animais Peçonhentos via Internet”. Trabalho apresentado sob a forma de pôster no XII Congresso Brasileiro de Toxicologia, Londrina, 31 de agosto a 4 de setembro de 2003.
- ✓ “Os caminhos da descoberta da soroterapia anti-peçonhenta”. Trabalho apresentado sob a forma de comunicação coordenada no 9º Seminário Nacional de História da Ciência e da Tecnologia e 2º Congresso Luso Brasileiro de História da Ciência e da Técnica, Rio de Janeiro, 8 a 10 de outubro de 2003.
- ✓ “Acidentes por Animais Peçonhentos: aspectos históricos, epidemiológicos, ambientais e sócio-econômicos”. Trabalho apresentado sob a forma de pôster na VIII Jornada Científica de Pós-Graduação da FIOCRUZ. Rio de Janeiro, 21 a 24 de outubro de 2003.

##### 5. Palestra proferida no Instituto Vital Brazil

“Vital Brazil e os Sistemas Nacionais de Informação sobre Acidentes com Animais Peçonhentos”. Palestra proferida no Instituto Vital Brazil, em homenagem ao aniversário de Vital Brazil. Niterói, 27 de abril de 2001.

## 6. Materiais de divulgação

✓ Biografia de Césaire Auguste Phisalix e de toda sua produção científica. Material disponibilizado na home page do Instituto Pasteur ([www.pasteur.fr](http://www.pasteur.fr)). Trabalho desenvolvido em parceria com Sandra Legout, bibliotecária do Instituto Pasteur de Paris (vide pág. 124).

✓ Home page sobre Acidentes por Animais Peçonhentos, alocada no âmbito da Secretaria Estadual de Saúde do Rio de Janeiro:

([www.saude.rj.gov.br/animaispeconhentos/animaispeconhentos.html](http://www.saude.rj.gov.br/animaispeconhentos/animaispeconhentos.html)) (vide pág. 125).

Contém informações sobre o que são animais peçonhentos, descrição de serpentes, aranhas, escorpiões e demais animais peçonhentos, um pouco de história, Programa Nacional de Controle de Animais Peçonhentos, medidas de prevenção, primeiros socorros, pólos de aplicação de soro no Estado do Rio de Janeiro, Coordenações Estaduais, Centros de Informação e Controle de Intoxicações, Sistemas Nacionais de Informação sobre Acidentes por Animais Peçonhentos, Estatísticas de casos e óbitos, links úteis e referências bibliográficas.

Este projeto foi contemplado com uma bolsa proveniente do convênio firmado entre a Escola Nacional de Saúde Pública (ENSP/FIOCRUZ) e a Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro (SES-RJ).

### **Participação em reuniões técnicas**

Encontro Nacional dos Laboratórios Produtores de Soros e do Programa de Controle de Acidentes por Animais Peçonhentos. Instituto Butantan, São Paulo, 9 a 11 de setembro de 2003.

### **Participação em projetos de pesquisa**

“Serpentes de Importância Médica no Nordeste do Brasil”, coordenado pela Profa. Dra. Rejane Maria Lira-da-Silva, da Universidade Federal da Bahia.

Edital de Convocação de Pesquisa da FUNASA, datado de 20 de fevereiro de 2001, linha temática nº 07, referente ao mapeamento da distribuição de serpentes na Região Nordeste.

Modelo do *Boletim para Observação de Accidente Ophidico* adaptado de Amaral(1930)<sup>23</sup>.

## INSTITUTO BUTANTAN

CAIXA POSTAL 65 - S. PAULO

### BOLETIM PARA OBSERVAÇÃO DE ACCIDENTE OPHIDICO

*Tratamento feito pelo Sr.*.....

*Residente em*..... *no Estado de*.....

*Na pessoa de*..... *de*..... *annos de idade.*

*Ponto do corpo em que foi mordido:*.....

1.º — *Qual o nome da cobra que mordeu?*

R. — .....

2.º — *Qual o numero de horas decorridas entre a hora em que se deu o accidente e a da 1.ª injecção?*

R. — .....

3.º — *Qual a qualidade do soro empregado? Quantas empolas?*

R. — .....

4.º — *Qual o resultado do tratamento? Cura?*

R. — .....

5.º — *Houve cegueira?*

R. — .....

6.º — *Houve hemorragia?*

R. — .....

7.º — *Houve paralyisia?*

R. — .....

8.º — *Houve inchação no logar mordido?*

R. — .....

9.º — *Em que data occorreu o accidente?*

R. — ..... de ..... de 19.....

*Observações:* .....

N. B. — No caso de ter sido applicado em animal, façam-se as alterações necessarias.  
O Director do Instituto, desejando colher elementos para a organização da estatística dos accidentes ophidicos tratados pelo soro, pede instantemente ás pessoas que tiverem tido a oportunidade de applicar esse recurso therapeutico, o obsequio de encherem este boletim, devolvendo-o em seguida a este estabelecimento, acompanhado de todos os esclarecimentos que julgarem util acrescentar aos que constam das perguntas acima.

<sup>23</sup> Amaral, A., 1930. Campanhas anti-ophidicas. *Memórias do Instituto Butantan*, 5: 195-232.

## Acidentes por animais peçonhentos e sistemas nacionais de informação

Recording of venomous bites and stings by National Information Systems in Brazil

Rosany Bochner <sup>1</sup>  
Claudio José Struchiner <sup>2</sup>

---

<sup>1</sup> Centro de Informação Científica e Tecnológica, Fundação Oswaldo Cruz, Av. Brasil 4365, Rio de Janeiro, RJ 21045-900, Brasil. rosany@cict.fiocruz.br  
<sup>2</sup> Programa de Computação Científica, Fundação Oswaldo Cruz, Av. Brasil 4365, Rio de Janeiro, RJ 21045-900, Brasil. stru@malaria.procc.fiocruz.br

**Abstract** *This paper highlights the epidemiological surveillance of venomous bites and stings according to four national information systems: SINAN (National Databank of Major Causes of Morbidity), SINITOX (National Information System on Poisoning), SIH-SUS (Hospital Information System of the Unified Health System), and SIM (Mortality Information System). The authors conclude that each information system has specific characteristics and addresses different demands. Although they contain large amounts of data, even if combined they fail to reflect the real magnitude of disorders caused by venomous bites and stings in the country.*

**Key words** *Poisonous Animals; Information Systems; Epidemiologic Surveillance; Epidemiology*

**Resumo** *Neste trabalho foram analisados, sob a ótica da vigilância epidemiológica dos acidentes por animais peçonhentos, quatro sistemas nacionais de informação, o SINAN (Sistema de Informações de Agravos de Notificação), o SINITOX (Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas), o SIH-SUS (Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde) e o SIM (Sistema de Informações sobre Mortalidade). Concluiu-se que esses sistemas possuem características próprias, foram criados para atender demandas diferentes e apesar de produzirem um grande volume de dados, não conseguem, ainda que analisados em conjunto, dar conta da dimensão real desses acidentes.*

**Palavras-chave** *Animais Venenosos; Sistemas de Informação; Vigilância Epidemiológica; Epidemiologia*

## Introdução

Apesar da longa tradição do Brasil no campo do Ofidismo, somente em junho de 1986, e em decorrência da crise na produção de soro no país, que culminou com a morte de uma criança em Brasília, foi implantado o Programa Nacional de Ofidismo na antiga Secretaria Nacional de Ações Básicas em Saúde do Ministério da Saúde (SNABS/MS), dando início a uma nova etapa no controle dos acidentes por animais peçonhentos. Nessa época, os acidentes ofídicos passam a ser de notificação obrigatória no país, e dados sobre escorpionismo e araneísmo começam a ser coletados a partir de 1988 (Cardoso, 1993).

É importante salientar, que a obrigatoriedade das notificações estava intimamente ligada à crise na produção de soro, pois uma das estratégias adotadas pelo MS para enfrentar o problema, foi a aquisição integral dos soros produzidos, que implicou na racionalização da oferta do produto, em nível nacional, e o estabelecimento de cotas de soros antiofídicos para as Secretarias Estaduais de Saúde, de acordo com a demanda estimada para cada estado (CNCZAP, 1991).

Atualmente, com a produção de soro estabilizada e atendendo de forma satisfatória à demanda, houve um afrouxamento na exigência da obrigatoriedade da notificação, estando a distribuição do soro não mais rigorosamente condicionada ao registro dos casos. Além disso, a adoção do SINAN (Sistema de Informações de Agravos de Notificação) em 1995, pela Coordenação Nacional de Controle de Zoonoses e Animais Peçonhentos (CNCZAP), gerou uma reação negativa por parte dos municípios e estados, os quais se mostraram resistentes à adoção do novo sistema, acabando por não enviar seus dados a essa coordenação, gerando uma visível quebra de continuidade, passando de 34.218 casos de acidentes por animais peçonhentos registrados em 1995, para 19.624 em 1996, 5.744 em 1997 e 7.119 em 1998 (Carvalho, 1997).

A carência de informações coletadas por essa coordenação através do SINAN, único sistema nacional que possui um módulo específico para tratar desse tipo de agravo à saúde, justifica a análise de outros sistemas nacionais de informação, que contemplam o registro de acidentes por animais peçonhentos, para verificar se são capazes de gerar informações necessárias e suficientes para se conhecer a dimensão real desse problema.

Iremos considerar neste trabalho, além do SINAN, o SINITOX (Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas), o SIH-SUS

(Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde) e o SIM (Sistema de Informações sobre Mortalidade), com o objetivo de analisar e comparar cada um desses sistemas sob a ótica da vigilância epidemiológica dos acidentes por animais peçonhentos, enfocando os seguintes aspectos: (a) finalidade e cobertura; (b) coleta e disponibilização de dados; (c) pontos fracos e fortes para a geração de informações úteis para se proceder a vigilância epidemiológica desse tipo de agravo à saúde e (d) casos e óbitos disponibilizados por esses sistemas para o período de 1979 a 1999.

## Metodologia

De posse de publicações, CD-ROMs, Internet, artigos técnicos e fichas de coleta de dados, foram analisadas as características de cada um desses sistemas, a estrutura de suas fichas de coleta de dados e as variáveis por eles disponibilizadas.

Com base nessas análises, foi construída uma tabela comparativa (Tabela 1) que apresenta as características de cada um desses sistemas, como natureza dos dados que considera, órgão gestor, cobertura programada e realizada, instrumento de coleta de dados, número de variáveis coletadas e disponibilizadas, verificando aquelas de interesse para a análise epidemiológica dos acidentes por animais peçonhentos, tipo de disponibilização, anos disponíveis, meio de disponibilização, periodicidade, órgão responsável pela disponibilização e especificidade. Esse quadro aponta também os pontos fracos e fortes de cada um dos sistemas com relação à sua utilização para ações voltadas à vigilância epidemiológica desses acidentes.

Analisou-se também, a distribuição temporal de casos e óbitos em cada um dos sistemas (Tabelas 2 e 3), o que forneceu material para a discussão sobre a tendência desses acidentes ao longo do tempo, para a comparação entre os dados aportados por cada um dos sistemas e também para a construção de hipóteses acerca do que pode estar relacionado com o comportamento desses números.

Os casos de acidentes por animais peçonhentos, publicados nos *Informes Epidemiológicos do SUS*, são provenientes da CNCZAP. No período de 1986 a 1994, os dados referem-se às notificações encaminhadas pelas Secretarias Estaduais de Saúde à CNCZAP. De 1995 em diante, com a adoção do SINAN pela CNCZAP, os dados referem-se às informações encaminhadas à essa coordenação através do sistema SINAN, somadas com as que chegaram por ou-



Tabela 1

Comparação dos sistemas nacionais de informação sobre acidentes por animais peçonhentos.

	SINAN	SINITOX	SIH-SUS	SIM
<b>Natureza</b>	Casos de agravos de notificação. Contempla doenças de diferentes naturezas, crônicas transmissíveis (AIDS, hanseníase, tuberculose, esquistossomose) e não transmissíveis (pneumonia, desnutrição grave), além de agudas transmissíveis (imunopreviníveis, cólera, dengue) e não transmissíveis (acidentes com animais peçonhentos, intoxicação por agrotóxicos).	Casos de intoxicação e envenenamento. Até 1998, considerou 13 categorias de agentes tóxicos (medicamentos, animais peçonhentos, produtos químicos industriais, pesticidas agropecuários, pesticidas domésticos, raticidas, domissanitários, produtos de toalete, plantas, alimentos, outros produtos e não determinado). A partir de 1999, foram incluídos produtos veterinários, metais, drogas de abuso e outros animais venenosos, além de separar os animais peçonhentos.	Casos de internações hospitalares. Foi concebido para operar o sistema de pagamento de internação dos hospitais contratados pelo Ministério da Previdência. Em 1986, foi estendido aos hospitais filantrópicos, em 1987, aos universitários e de ensino, e em 1991, aos hospitais públicos municipais, estaduais e federais, nesse último caso, somente aos da administração indireta e de outros ministérios.	Óbitos fetais e não fetais. As Secretarias de Saúde coletam as DO dos cartórios e dão entrada, no SIM, das informações nelas contidas. A causa básica de óbito, constitui uma das informações primordiais, que é codificada a partir do declarado pelo médico atestante, segundo regras estabelecidas pela Organização Mundial de Saúde.
<b>Órgão gestor</b>	CENEPI	FIOCRUZ	SAS	CENEPI
<b>Cobertura programada</b>	Universal. Casos registrados pelas Coordenações Estaduais do Programa Nacional de Controle de Acidentes por Animais Peçonhentos.	Casos notificados por uma rede de 32 Centros de Controle de Intoxicações, localizados em 17 estados.	Casos de internações registrados pelos hospitais públicos e conveniados ao SUS.	Universal. Óbitos registrados pelas Secretarias Estaduais de Saúde.
<b>Cobertura realizada</b>	De 1986 a 1993 e em 1995, contou com a participação de todos os Estados. Em 1994, não contabilizou os dados dos Estados de Roraima e da Paraíba. Em 1996, não contabilizou os dados dos Estados do AM, PB, BA, MS e GO. Em 1997, não contabilizou os dados dos Estados de RO, AC, RR, PA, AP, MA, PI, PB, SE, ES, SP, MS e GO. Em 1998, não contabilizou os dados dos Estados de RO, AC, RR, PA, AP, MA, PI, SE, MG, MT.	Limitada pelo número insuficiente de Centros, a notificação não é compulsória e o envio dos dados pelos Centros ao SINITOX ocorre de forma espontânea, como pode ser observado pelos números de Centros em atividade no país e participantes da estatística do SINITOX, respectivamente, para os anos de 1985 a 1999: 1985 – 14 e 14; 1986 – 18 e 13; 1987 – 19 e 12; 1988 – 20 e 15; 1989 – 24 e 17; 1990 – 25 e 19; 1991 – 27 e 21; 1992 – 29 e 23; 1993 – 29 e 23; 1994 – 29 e 25; 1995 – 31 e 26; 1996 – 30 e 29; 1997 – 30 e 30; 1998 – 32 e 32; 1999 – 32 e 29.	Registra cerca de 70% a 80% das internações ocorridas no país. Atualmente, com a expansão dos seguros privados e planos de medicina de grupo, pode-se dizer que essa variação é de fato desigual para os diversos tipos de procedimentos, estando provavelmente a cobertura de partos e outros atos de menor custo, em torno de 80% e sendo maior que 90% nos casos de procedimentos de mais alta complexidade/custo, não cobertos por esses planos (Carvalho, 1997). Reúne dados sobre todas as internações remuneradas pelo SUS, significando, aproximadamente, 15 milhões de internações/ano (Travassos, 1997).	Registra cerca de 80% dos óbitos, devido à perda de DO nos órgãos responsáveis e, principalmente, pelo sepultamento em cemitérios clandestinos (Carvalho, 1997).

(continua)

Tabela 1 (continuação)

	SINAN	SINITOX	SIH-SUS	SIM
<b>Instrumento de coleta</b>	Ficha específica para Notificação de Acidente por Animais Peçonhentos (FUNASA, 1998).	Ficha de Notificação e de Atendimento. Centros de Atendimento Toxicológico (SINITOX, 2001).	Ficha de AIH (INAMPS, 1986).	DO (UNIFESP, 2001).
<b>Número de variáveis coletadas através desses instrumentos</b>	49	59	73	62
<b>Número e % de variáveis coletadas de interesse</b>	39 (80%)	44 (75%)	18 (25%)	36 (58%)
<b>Número de variáveis disponibilizadas</b>	3 (UF, Tipo de Animal, Data).	10 (Centro, Região, Mês ou Trimestre, Vítima, Agente Tóxico, Causa ou Circunstância, Faixa Etária, Sexo, Zona, Evolução).	Número variável ao longo dos anos, sendo para os arquivos anuais reduzidos, distribuídas da seguinte forma (Ano – nº): 1993 – 35; 1994 – 39, 1995 – 40, 1996 – 41, 1997 – 42, 1998 – 41 e 1999 – 52.	50, sendo que algumas dessas variáveis passaram a ser coletadas apenas a partir de determinada época, variando de acordo com a informação e com a UF, estando, portanto, em branco antes deste período.
<b>Número e % de variáveis disponibilizadas de interesse</b>	3 (100%)	10 (100%)	23 (5 construídas e não coletadas) (44%) com base em 52 variáveis coletadas	26 (52%)
<b>Tipo de disponibilização</b>	Tabelas com os casos distribuídos por UF, tipo do agravo, mês e ano.	Tabelas com os casos distribuídos por agente tóxico, segundo centro, região, vítima, mês (1991 a 1994) ou trimestre (a partir de 1995), causa (1985 a 1998) ou circunstância (a partir de 1999), faixa etária (com 5 categorias em 1985, 7 de 1986 a 1991 e 13 a partir de 1992), sexo, zona (a partir de 1993), evolução (com 3 categorias de 1986 a 1998 e 7 a partir de 1999). Tabelas com os óbitos distribuídos, a partir de 1993, por agente tóxico segundo região, causa ou circunstância, sexo, faixa etária e centro (a partir de 1996).	Arquivos contendo internações, realizadas em hospitais públicos e conveniados ao SUS.	Arquivos contendo óbitos fetais e não fetais.
<b>Anos disponíveis</b>	1986 a 1998.	1985 a 1999.	1984 a 1999.	1979 a 1998.
<b>Periodicidade</b>	Trimestral.	Anual.	Anual e Mensal.	Anual.
<b>Meio de disponibilização</b>	Informe Epidemiológico do SUS.	Estatística Anual de Casos de Intoxicação e Envenenamento (1985 a 1999). Internet (1997 a 1999).	CD-ROM das AIH: anuais (arquivos reduzidos, com as informações principais, de 1993 a 1999) e mensais (arquivos completos, de novembro de 1994 a agosto de 2000). Internet (dados anuais de 1984-1991 e mensais de janeiro de 1992 a julho de 2001).	CD-ROM (1979-1998). Internet (1979-1998).

(continua)

Tabela 1 (continuação)

	SINAN	SINITOX	SIH-SUS	SIM
<b>Responsável pela disponibilização</b>	CENEPI	FIOCRUZ	DATASUS	DATASUS
<b>Especificidade</b>	Dispõe de um módulo específico para esse tipo de agravo à saúde.	Não é específico para esse tipo de agravo à saúde.	Não é específico para esse tipo de agravo à saúde.	Não é específico para esse tipo de agravo à saúde.
<b>Pontos fracos à sua utilização para ações voltadas à vigilância epidemiológica de acidentes por animais peçonhentos</b>	Baixa cobertura. Inconsistência de dados anuais com mensais. Dados sempre sujeitos à revisão. Número insuficiente de variáveis disponibilizadas para se proceder a uma análise mais completa do agravo. Defasagem na disponibilização dos dados. Não contempla, em sua ficha de coleta de dados, a espécie do animal agressor e o endereço do local do acidente. Não disponibiliza os óbitos registrados. O sistema é pouco flexível, não permitindo a inclusão de variáveis ou elaboração de relatórios personalizados (Carvalho, 1997).	Não possui informações de nove Estados (AC, AM, RR, RO, TO, AL, MA, PI, SE) e do DF. Apresenta tendência do número de casos, influenciada pela participação dos Centros em suas estatísticas. Seus dados não constituem uma amostra representativa da incidência deste tipo de agravo à saúde, pois a maioria dos Centros está localizada em capitais, o que pode ser um fator de subnotificação para alguns desses acidentes, que são mais freqüentes no interior ou em zonas rurais do estado. Até 1998, os animais não eram separados em serpentes, aranhas e escorpiões. A partir de 1995, os dados passam a ser disponibilizados por trimestre e não mais por mês, o que prejudica a realização de análises temporais. Não contempla em sua ficha de coleta, variáveis importantes para a análise desse tipo de acidente, tais como local do corpo atingido, manifestações clínicas, número de ampolas de soro utilizado, exames realizados.	Registra apenas os casos que sofreram internação, ou seja, os casos mais graves. Questionamento sobre a qualidade dos dados que aporta, em decorrência de fraudes e manipulações pelos prestadores de serviços. Não admite correções posteriores à realização do pagamento, mesmo que tenham sido verificados erros de digitação ou codificação. O sistema não identifica reinternações e transferências de outros hospitais, levando a eventuais duplas ou triplas contagens de um mesmo paciente (Carvalho, 1997). Não registra o município de ocorrência do acidente e demais variáveis importantes para a análise desse tipo de agravo à saúde, tais como gênero e espécie do animal, local do corpo atingido, tipo de soro utilizado, número de ampolas, data e hora do acidente. Inconsistência entre os diagnósticos principal e secundário, a partir da adoção da CID-10.	Registra apenas os óbitos. Retardo em seu processamento, sendo atualmente, a defasagem entre a ocorrência do óbito e sua disponibilização, de mais de dois anos. Acentuado número de óbitos por sintomas e sinais mal definidos. Preenchimento inadequado (em branco ou ignorado) de diversos campos da DO, sendo a mudança freqüente do seu modelo um dos principais responsáveis (Carvalho, 1997; Oliveira & Pereira, 1997).

(continua)

tras vias, como aerogramas, relatórios mensais (Carvalho, 1997). Apesar da base de dados do SINAN para acidentes por animais peçonhentos só ter sido iniciada em 1995, foi considerado neste trabalho a série histórica de 1986 a 1998, como fazendo parte desse sistema.

Dessa forma, os casos registrados pela CNCZAP no período de 1986 a 1998, aqui associados ao SINAN, foram obtidos através de dois fascículos da publicação *Informe Epidemiológico do SUS* (CENEPI, 1998, 1997).

Os casos do SINITOX se referem aos anos de 1985 a 1999, e os óbitos aos anos de 1986 a 1999, ambos obtidos a partir de suas publicações anuais e respectivas revisões (SINITOX, 1992, 1993, 1995, 1997, 1998a, 1998b, 1999a, 1999b,

2000; PRONITOX, 1990, 1991; SNITE, 1986, 1987, 1988, 1989). É importante salientar que até 1998, inclusive, o SINITOX não desagregava os dados sobre acidentes por animais peçonhentos em serpentes, aranhas e escorpiões.

Os sistemas SIH-SUS e SIM, utilizam o Código Internacional de Doenças – 9ª Revisão (CID-9 – OMS, 1985) e a 10ª Revisão (CID-10 – OMS, 1993) para fornecer os diagnósticos principal e secundário das internações (SIH-SUS) e a causa básica do óbito (SIM). O SIH-SUS utilizou a CID-9 até o ano de 1997, passando para a CID-10 a partir de 1998. Já o SIM adotou a CID-10 a partir de 1996.

Segundo a CID-9, os códigos relacionados aos acidentes por animais peçonhentos, tanto

Tabela 1 (continuação)

	SINAN	SINITOX	SIH-SUS	SIM
<b>Pontos fortes à sua utilização para ações voltadas à vigilância epidemiológica de acidentes por animais peçonhentos</b>	Constitui o único sistema de informação que possui um módulo específico para este tipo de agravo à saúde. Apresenta coordenações estaduais em todos os Estados, o que facilita a captação de casos de todo o país.	A disponibilização de seus dados é realizada de forma regular, registrando os casos desse tipo de acidente, independente de ter sido ou não internado. Prevê em sua ficha de coleta, o registro da espécie do animal e o endereço do local do acidente, informações importantes para a realização do mapeamento desses animais.	A disponibilização de seus dados é realizada de forma rápida e regular. Apresenta a maior parte das informações coletadas. Com a adoção da CID-10, a partir de 1998, é possível obter o local do acidente através do 4º dígito utilizado para as categorias do Capítulo XX, referente a Causas Externas de Morbidade e Mortalidade, onde 0 – residência; 1 – habitação coletiva; 2 – escolas, outras instituições e áreas de administração pública; 3 – área para a prática de esportes e atletismo; 4 – rua e estrada, 5 – área de comércio e serviços; 6 – áreas industriais em construção; 7 – fazenda; 8 – outros locais especificados; 9 – local não especificado (OMS, 1993). Fornece arquivos e não tabelas fechadas.	Constitui o sistema que possui a maior cobertura dos óbitos ocorridos no país. Apresenta o registro de variáveis relacionadas a óbitos por causas externas, como local do acidente, se foi ou não acidente de trabalho, etc. Com a adoção da CID-10, a partir de 1996, é possível obter o local do acidente através do 4º dígito utilizado para as categorias do Capítulo XX, referente a Causas Externas de Morbidade e Mortalidade, onde 0 – residência; 1 – habitação coletiva; 2 – escolas, outras instituições e áreas de administração pública; 3 – área para a prática de esportes e atletismo; 4 – rua e estrada, 5 – área de comércio e serviços; 6 – áreas industriais em construção; 7 – fazenda; 8 – outros locais especificados; 9 – local não especificado (OMS, 1993). Fornece arquivos e não tabelas fechadas.

SINAN = Sistema de Informações de Agravos de Notificação; SINITOX = Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas; SIH-SUS = Sistema de Informações Hospitalares – Sistema Único de Saúde; SIM = Sistema de Informações sobre Mortalidade; CENEPI = Centro Nacional de Epidemiologia; DO = Declaração de Óbito; FIOCRUZ = Fundação Oswaldo Cruz; SAS = Secretaria de Assistência à Saúde; AIH = Autorização de Internação Hospitalar; DATASUS = Departamento de Informática do SUS; UF = Unidades da Federação; CID-10 = Décima Revisão da Classificação Internacional das Doenças; AC = Acre; AL = Alagoas; AM = Amazonas; AP = Amapá; BA = Bahia; DF = Distrito Federal; ES = Espírito Santo; GO = Goiás; MA = Maranhão; MG = Minas Gerais; MS = Mato Grosso do Sul; MT = Mato Grosso; PA = Pará; PB = Paraíba; PI = Piauí; RO = Rondônia; RR = Roraima; SE = Sergipe; SP = São Paulo; TO = Tocantins.

para o registro de morbidade como de mortalidade, são encontrados na Classificação Suplementar de Causas Externas de Lesões e Envenenamentos, e devem ser considerados com quatro dígitos a fim de se obter a discriminação do animal envolvido: E905.0 – intoxicação e reações tóxicas causadas por serpentes e lagartos venenosos, E905.1 – intoxicação e reações tóxicas causadas por aranhas venenosas e E905.2 – intoxicação e reações tóxicas causadas por escorpião (OMS, 1985).

Com respeito à CID-10, os códigos relacionados aos acidentes por animais peçonhentos, para o registro de morbidade, são encontrados no Capítulo XIX: Lesões e Envenenamentos e algumas outras conseqüências de Causas Externas e no Capítulo XX: Causas Externas de Morbidade e Mortalidade. Os códigos referentes ao Capítulo XIX, são também considerados com quatro dígitos para se obter a discriminação do animal envolvido: T63.0 – veneno de

serpente, T63.2 – veneno de escorpião e T63.3 – veneno de aranha e os códigos referentes ao Capítulo XX, são considerados com apenas três dígitos, pois neste caso o quarto dígito não é indicador do animal envolvido, mas sim do local onde ocorreu o acidente: X20 – contato com serpentes e lagartos venenosos, X21 – contato com aranhas venenosas e X22 – contato com escorpiões. Para o registro de mortalidade, são utilizados apenas os códigos relacionados aos acidentes por animais peçonhentos pertencentes ao Capítulo XX, ou seja, X20, X21 e X22 (OMS, 1993).

O SIH-SUS conta com três tipos de formulários de Autorização de Internação Hospitalar (AIH), tipos 1, 3 e 5. O tipo 1, é de preenchimento obrigatório em qualquer internação e contém um número que identifica aquela internação, que é copiado nos formulários tipo 3 e 5 em caso de ser necessário seu preenchimento. Dessa forma, o total de registros no

banco de dados corresponde ao total de formulários de AIH, dos tipos 1, 3 e 5, preenchidos pelos hospitais, enquanto o total de formulários do tipo 1, corresponde ao total de internações (Travassos, 1996).

Para a obtenção dos casos e óbitos referentes ao SIH-SUS, utilizamos os CD-ROMs anuais referentes ao Movimento de Autorização de Internação Hospitalar – Arquivos Reduzidos, disponíveis para os anos de 1993 a 1999 (DATASUS, 1993, 1994, 1995, 1996, 1997, 1998, 1999). Para os anos de 1993 a 1996, foram criados arquivos para serpentes, aranhas e escorpiões, contendo todas as variáveis disponibilizadas pelo sistema. Os arquivos foram construídos a partir da seleção dos registros, que apresentavam como identificação da AIH o tipo 1 e diagnóstico principal compatível com o acidente e animal agressor envolvido, sendo o diagnóstico secundário não utilizado, uma vez que não estava disponível para esses anos, em se tratando de arquivos anuais. Para os anos de 1997 a 1999, foram também construídos arquivos para serpentes, aranhas e escorpiões, contendo todas as variáveis disponibilizadas pelo sistema, sendo que dessa vez, a seleção dos casos de interesse foi realizada com base na identificação da AIH e nos diagnósticos principal e secundário, ou seja, para a construção do arquivo de serpentes para o ano de 1998, foram selecionados apenas os registros que apresentavam a identificação da AIH do tipo 1 e os códigos X20 ou T63.0, para o diagnóstico principal ou o secundário. Com exceção do ano de 1997, que ainda utilizava a CID-9, foram constatados problemas no preenchimento desses campos, gerando inconsistências importantes. Por exemplo, no arquivo de serpentes, foram contabilizados casos causados por aranhas, escorpiões, outros répteis, outros artrópodes, peixes, outros animais marinhos, outros animais venenosos e animal venenoso não especificado.

Para minimizar esses problemas, pois o mesmo caso era contabilizado em dois arquivos diferentes, foi necessário criar um critério para separar os casos referentes à cada animal. Esse critério, poderia ser baseado dando prioridade ao que é declarado no diagnóstico principal ou ao código T63 em detrimento ao código X.

Para efeito desse trabalho, foi definido o seguinte critério: dar prioridade ao diagnóstico principal, contabilizando serpentes, aranhas e escorpiões em seus próprios arquivos, ou seja, retirando-os dos outros, e o que for referente aos demais animais citados, mantê-los em seus arquivos de origem. Por exemplo, no arquivo de serpentes, baseado no diagnóstico principal, retirar apenas os registros que apresentam

em seu diagnóstico principal, os códigos referentes a aranhas e escorpiões, ou seja, X21, X22, T63.2 e T63.3.

Para a obtenção dos óbitos disponibilizados pelo SIM, utilizamos o CD-ROM referente ao Sistema de Informação sobre Mortalidade (DATASUS, 2001) e construímos arquivos para serpentes, aranhas e escorpiões para os anos de 1979 a 1998, contendo todas as variáveis disponibilizadas pelo sistema, sendo a causa básica do óbito utilizada para selecionar os óbitos de interesse.

Com base nos arquivos de internações e óbitos construídos para serpentes, aranhas e escorpiões, foi possível obter o número de internações causadas por cada um desses animais, e os óbitos relacionados a essas internações para os anos de 1993 a 1999, o número de óbitos decorrentes de acidentes por cada um desses animais para os anos de 1979 a 1998, bem como analisar as variáveis disponibilizadas e a qualidade de seu preenchimento.

## Resultados

A comparação dos quatro sistemas de informação e a apresentação para cada um deles dos pontos fracos e fortes, relacionados à sua utilização para ações voltadas à vigilância epidemiológica de acidentes por animais peçonhentos, encontram-se na Tabela 1.

Segundo a cobertura programada, existem dois sistemas universais (SINAN e SIM) e dois sistemas limitados, o SINITOX, com Centros de Controle de Intoxicações localizados em apenas 17 estados brasileiros e o SIH-SUS, que cobre somente as internações hospitalares ocorridas no país com financiamento do SUS. Por outro lado, a cobertura realizada fica muito aquém da programada para o SINAN e também para o SINITOX, já o SIH-SUS apresenta praticamente a mesma cobertura programada, ou seja, 70 a 80% das internações realizadas no país, e o SIM tem uma sub-notificação de quase 20%, devido à perda de Declarações de Óbitos pelos órgãos responsáveis e também pelo sepultamento em cemitérios clandestinos (Tabela 1).

Foram contabilizados os números de variáveis, através dos instrumentos de coleta de dados de cada um dos sistemas, e dentre essas verificou-se o número e o percentual de variáveis de interesse para a análise dos acidentes por animais peçonhentos. Podemos notar que o SIH-SUS, é o sistema que coleta o maior número de variáveis, porém, é o que apresenta o menor percentual de variáveis de interesse (25%),

já o SINAN apresenta o maior percentual de variáveis de interesse (80%). O SINITOX coleta mais variáveis que o SINAN, o que já era de se esperar em se tratando de um sistema mais amplo, que registra casos de intoxicação e envenenamento referentes a diversos agentes tóxicos, porém, seu percentual de variáveis de interesse é menor (75%). O SIM coleta o menor número de variáveis, contudo apresenta um percentual de variáveis de interesse maior que o do SIH-SUS (58%), o que pode ser explicado pelo detalhamento que oferece para os óbitos relacionados a causas externas (Tabela 1).

Com base nos meios de disponibilização de dados desses sistemas, foram contabilizados os números de variáveis disponibilizadas por cada um deles, bem como o número e o percentual dessas variáveis que são de interesse para a análise desse tipo de acidente. Tanto o SINAN como o SINITOX, disponibilizam um número muito reduzido de variáveis, sendo todas de interesse. O número de variáveis disponibilizadas pelo SIH-SUS e pelo SIM é muito próximo, sendo o percentual de variáveis disponibiliza-

das de interesse um pouco maior para o SIM (Tabela 1).

Observa-se, uma nítida quebra de continuidade dos dados associados ao SINAN a partir de 1996 (Tabela 2), e ao contrário desse comportamento de queda, o SINITOX vem apresentando uma série histórica ascendente, chegando a superar o número de casos registrados pelo SINAN a partir de 1997, o que é um indicador da fragilidade das informações apontadas pelo SINAN, dada a cobertura do SINITOX. Já o SIH-SUS, apresenta uma série histórica descendente, com uma queda mais acentuada em 1998, ano este em que é adotada pelo sistema a CID-10 em substituição à CID-9. No entanto, ao analisar os dados do SIH-SUS para cada um dos animais, podemos verificar que para aranhas e escorpiões ocorre exatamente o inverso, com aumento significativo no número de casos a partir de 1998. Em 1999, o SINITOX passa a separar os animais peçonhentos em serpentes, aranhas e escorpiões, e o resultado é um comportamento que difere do que vem sendo observado no país desde 1988, apresentan-

Tabela 2

Casos registrados de acidentes por animais peçonhentos no Brasil, segundo os sistemas de informação SINAN, SINITOX e SIH-SUS, distribuídos por ano de ocorrência.

Anos	SINAN				SINITOX			SIH-SUS			
	Serpente	Aranha	Escorpião	Total	Animais Peçonhentos			Serpente	Aranha	Escorpião	Total
1985	..	..	..	..	4.657			..	..	..	..
1986	8.574	..	..	8.574	7.079			..	..	..	..
1987	21.463	..	..	21.463	6.665			..	..	..	..
1988	19.815	1.968	3.741	25.524	6.248			..	..	..	..
1989	20.957	2.668	3.803	27.428	6.875			..	..	..	..
1990	19.763	2.979	4.466	27.208	8.359			..	..	..	..
1991	19.541	4.200	5.233	28.974	10.382			..	..	..	..
1992	21.007	4.480	7.046	32.533	12.881			..	..	..	..
1993	21.300	6.136	8.081	35.517	12.643			18.912	249	888	20.049
1994	21.026	5.561	7.959	34.546	13.744			18.889	192	707	19.788
1995	19.804	6.803	7.611	34.218	12.889			15.351	123	509	15.983
1996	12.120	3.666	3.838	19.624	14.177			12.770	115	364	13.251
1997	4.918	484	342	5.744	18.051			11.908	130	343	12.381
1998	6.156	624	339	7.119	19.433			8.193	381	879	9.453
1999	...	...	...	...	12.373*			8.271	397	1.120	9.788
					Serpente	Aranha	Escorpião				
					4.418*	2.266*	5.689*				

SINAN = Sistema de Informações de Agravos de Notificação; SINITOX = Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas; SIH-SUS = Sistema de Informações Hospitalares – Sistema Único de Saúde.

Fonte: SINAN, Centro Nacional de Epidemiologia; SINITOX, Fundação Oswaldo Cruz; SIH-SUS, Departamento de Informática do SUS

\* Dados sujeitos à revisão.

.. Não se aplica dado numérico.

... Dado numérico não disponível.

do número de acidentes por escorpiões maior que o por serpentes. Isso pode significar, uma melhor captação de casos relacionados a aranhas e escorpiões pelo SINITOX, o que já era esperado, pela localização dos Centros ser preferencialmente em capitais e o fato desses acidentes serem mais comuns em áreas urbanas.

Podemos verificar, a partir de 1986, decréscimo no número de óbitos registrados pelo SIM para acidentes por animais peçonhentos (Tabela 3). É interessante salientar, que em junho desse mesmo ano, era implantado o Programa Nacional de Ofidismo, centralizando assim o controle desses acidentes no âmbito do MS. O número de óbitos registrados pelo SIH-SUS também vem diminuindo, em contra partida, os óbitos do SINITOX oscilam ao longo do tempo, ora diminuindo, ora aumentando. É in-

teressante verificar, que esse comportamento oscilante ocorre também com o número de óbitos registrados pelo SIM, tanto para aranhas como para escorpiões, o que pode ser mais um indicador de que o SINITOX registra de forma mais abrangente os acidentes por aranhas e escorpiões. Chama a atenção, o número elevado de óbitos registrados pelo SIH-SUS em 1999, para acidentes por escorpiões, que não acompanha apenas o crescimento dos casos, uma vez que a letalidade quase que duplicou.

## Discussão

Os casos disponibilizados pela CNCZAP, que neste trabalho estamos associando ao SINAN, apresentam dados estabilizados no período de

Tabela 3

Óbitos registrados de acidentes por animais peçonhentos no Brasil, segundo os sistemas de informação SINITOX, SIM e SIH-SUS, distribuídos por ano de ocorrência.

Anos	SINITOX			SIM			SIH-SUS			Total
	Animais Peçonhentos	Serpente	Escorpião	Aranha	Escorpião	Total	Serpente	Aranha	Escorpião	
1979	..	261	4	24	289	..	..	..	..	
1980	..	269	4	37	310	..	..	..	..	
1981	..	241	4	27	272	..	..	..	..	
1982	..	237	4	36	277	..	..	..	..	
1983	..	255	5	37	297	..	..	..	..	
1984	..	251	-	23	274	..	..	..	..	
1985	..	259	4	29	292	..	..	..	..	
1986	68	268	4	20	292	..	..	..	..	
1987	41	207	2	42	251	..	..	..	..	
1988	27	188	1	47	236	..	..	..	..	
1989	25	159	6	40	205	..	..	..	..	
1990	25	151	7	43	201	..	..	..	..	
1991	42	124	7	47	178	..	..	..	..	
1992	48	125	5	39	169	..	..	..	..	
1993	38	128	5	27	160	81	-	11	92	
1994	43	119	5	39	163	76	1	3	80	
1995	32	145	4	31	180	72	-	3	75	
1996	55	107	7	20	134	51	-	8	59	
1997	57	96	8	35	139	46	3	6	54	
1998	73	95	9	22	126	45	-	8	53	
1999	26*	...	...	...	...	37	4	19	60	
	Serpente	Aranha	Escorpião							
	15*	2*	9*							

SINAN = Sistema de Informações de Agravos de Notificação; SINITOX = Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas; SIH-SUS = Sistema de Informações Hospitalares – Sistema Único de Saúde; SIM = Sistema de Informações sobre Mortalidade; Fonte: SINITOX, Fundação Oswaldo Cruz; SIM e SIH-SUS, Departamento de Informática do SUS.

\* Dados sujeitos à revisão.

.. Não se aplica dado numérico

... Dado numérico não disponível.

- Dado numérico igual a zero, não resultante de arredondamento.

1990 a 1995, apontando uma média anual de 20.000 acidentes por serpentes, 5.000 por aranhas e 7.000 por escorpiões. A verificação desse comportamento estável por parte da CNCZAP, pode ter levado a um afrouxamento na exigência do envio de notificações por parte dos Estados à essa coordenação, levando a quebra de continuidade dos dados, observada a partir de 1996. Essa hipótese de estabilidade, pode também explicar o fato da não disponibilização a partir de 1999, dos acidentes por animais peçonhentos, nem no *Informe Epidemiológico do SUS*, que mudou seu perfil e deixou de divulgar dados, e nem no *Boletim Eletrônico Epidemiológico*, onde dados de doenças de notificação compulsória são apresentados. Outra explicação para essa quebra de continuidade, pode estar relacionada à adoção do SINAN pela CNCZAP a partir de 1995, que por sua vez teve muito pouca receptividade por parte dos municípios e estados, gerando dados fragilizados devido à baixa cobertura do sistema.

O comportamento dos casos registrados pelo SIH-SUS, vai contra a hipótese de estabilidade da incidência desses acidentes, pois vem apresentando diminuição no número de casos para os acidentes ofídicos, sendo mais acentuada a partir de 1998, e significativo aumento de acidentes por aranhas e escorpiões, também a partir deste mesmo ano. Essas mudanças, coincidem com a adoção pelo SIH-SUS da CID-10 em substituição a CID-9, o que gera alterações no registro dos diagnósticos principal e secundário. Também podemos pensar na diminuição das internações por serpentes, como fruto da melhoria da qualidade do atendimento no que se refere a uma melhor triagem dos casos, identificando acidentes por serpentes não peçonhentas, que não necessitam de sorologia e por sua vez de internação, baseado para isso nas manifestações clínicas do paciente, nos aspectos da lesão e também, se necessário,

na aplicação de testes para detectar a presença de veneno.

Por outro lado, as internações por aranhas e escorpiões, que também vinham diminuindo, passam a aumentar significativamente em 1998, o que pode ser explicado pelo aumento da população desses animais ou pelo aumento da gravidade desses acidentes, ou mesmo por problemas de registro com a adoção da CID-10, já citado anteriormente.

Podemos verificar através da Tabela 3, que a adoção da CID-10 pelo SIM, a partir de 1996, não gerou diferenças no comportamento dos dados, o que pode ser explicado pela compatibilidade entre os códigos da CID-9 com os da CID-10, utilizados para o registro de mortalidade (E905.0 = X20, E905.1 = X21 e E905.2 = X22).

### Conclusão

Para se proceder a vigilância epidemiológica dos acidentes por animais peçonhentos, é imprescindível a existência de um sistema nacional de informação, integrado com os demais sistemas, com cobertura universal, com ficha de coleta de dados padronizada e específica para esse tipo de acidente, com um programa informatizado para a entrada dos dados da ficha, capaz de gerar relatórios e análises dos dados digitados em todos os níveis de atuação, com grande articulação com o nível central e disponibilização de todas as variáveis de interesse de forma regular e rápida.

Atualmente, apesar de dispormos de quatro sistemas nacionais que contemplam o registro de acidentes por animais peçonhentos, o que temos na verdade, são informações dissociadas umas das outras, fazendo com que a análise seja realizada sob diversos ângulos, sem conseguir no entanto dar conta da dimensão real desse problema.



## Referências

- CARDOSO, J. L. C., 1993. *Acidentes por Animais Peçonhentos na Coordenação de Zoonoses e Animais Peçonhentos – Comentários e Sugestões*. Brasília: Ministério da Saúde. (mimeo.)
- CARVALHO, D. M., 1997. Grandes sistemas nacionais de informação em saúde: Revisão e discussão da situação atual. *Informe Epidemiológico do SUS*, 4:7-46.
- CENEPI (Centro Nacional de Epidemiologia), 1997. Série histórica de casos de agravos e doenças infecciosas e parasitárias – Brasil – 1980 a 1996. *Informe Epidemiológico do SUS*, 1:33-38.
- CENEPI (Centro Nacional de Epidemiologia), 1998. Casos de agravos e doenças infecciosas e parasitárias notificados de janeiro a dezembro de 1997 e igual período de 1998, por unidade federada, Brasil. *Informe Epidemiológico do SUS*, 4:55-60.
- CNCZAP (Coordenação Nacional de Controle de Zoonoses e Animais Peçonhentos), 1991. *Manual de Diagnóstico e Tratamento de Acidentes Ofídicos*. Brasília: CNCZAP, Centro Nacional de Epidemiologia, Fundação Nacional de Saúde, Ministério da Saúde.
- DATASUS (Departamento de Informática do SUS), 1993. *Movimento de Autorização de Internação Hospitalar. Arquivos Reduzidos, 1993*. CD-ROM. Brasília: Ministério da Saúde.
- DATASUS (Departamento de Informática do SUS), 1994. *Movimento de Autorização de Internação Hospitalar. Arquivos Reduzidos, 1994*. CD-ROM. Brasília: Ministério da Saúde.
- DATASUS (Departamento de Informática do SUS), 1995. *Movimento de Autorização de Internação Hospitalar. Arquivos Reduzidos, 1995*. CD-ROM. Brasília: Ministério da Saúde.
- DATASUS (Departamento de Informática do SUS), 1996. *Movimento de Autorização de Internação Hospitalar. Arquivos Reduzidos, 1996*. CD-ROM. Brasília: Ministério da Saúde.
- DATASUS (Departamento de Informática do SUS), 1997. *Movimento de Autorização de Internação Hospitalar. Arquivos Reduzidos, 1997*. CD-ROM. Brasília: Ministério da Saúde.
- DATASUS (Departamento de Informática do SUS), 1998. *Movimento de Autorização de Internação Hospitalar. Arquivos Reduzidos, 1998*. CD-ROM. Brasília: Ministério da Saúde.
- DATASUS (Departamento de Informática do SUS), 1999. *Movimento de Autorização de Internação Hospitalar. Arquivos Reduzidos, 1999*. CD-ROM. Brasília: Ministério da Saúde.
- DATASUS (Departamento de Informática do SUS), 2001. *Sistema de Informação sobre Mortalidade, 1979 – 1998. Dados de Declaração de Óbito*. CD-ROM. Brasília: Ministério da Saúde.
- FUNASA (Fundação Nacional de Saúde), 1998. *Manual de Diagnóstico e Tratamento de Acidentes por Animais Peçonhentos*. Brasília: FUNASA, Ministério da Saúde.
- INAMPS (Instituto Nacional de Assistência Médica da Previdência Social), 1986. *Autorização de Internação Hospitalar*. Brasília: INAMPS, Ministério da Previdência e Assistência Social. (mimeo.)
- OLIVEIRA, H. & PEREIRA, I. P. A., 1997. Estatísticas de mortalidade e nascidos vivos: Considerações sobre principais problemas. *Informe Epidemiológico do SUS*, 3:15-19.
- OMS (Organização Mundial de Saúde), 1985. *Manual da Classificação Estatística Internacional de Doenças, Lesões e Causas de Óbito – Nona Conferência de Revisão*. São Paulo: Centro da OMS para Classificação de Doenças em Português.
- OMS (Organização Mundial da Saúde), 1993. *Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, 10ª Revisão*. v. 1. São Paulo: Centro Colaborador da OMS para a Classificação de Doenças em Português.
- PRONITOX (Programa Nacional Integrado de Intoxicações Tóxico-Farmacológicas), 1990. *Casos de Intoxicação Atendidos pelos Centros de Toxicologia. Brasil, 1989*. Porto Alegre: PRONITOX, Fundação Oswaldo Cruz.
- PRONITOX (Programa Nacional Integrado de Intoxicações Tóxico-Farmacológicas), 1991. *Estatística Anual de Intoxicação Humana. Centros de Intoxicações Toxicológicas. Brasil, 1990*. Rio de Janeiro: PRONITOX, Superintendência de Informação Científica e Tecnológica, Fundação Oswaldo Cruz.
- SNITF (Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas), 1986. *Intoxicações no Brasil. Morbidade e Mortalidade. Registro de Dados dos Centros de Informação Toxicológica, 1985*. Porto Alegre: SNITF, Fundação Oswaldo Cruz.
- SNITF (Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas), 1987. *Relatório de Cadastro de Casos, 1986*. Porto Alegre: SNITF, Fundação Oswaldo Cruz.
- SNITF (Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas), 1988. *Coordenação do Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas. Estatística, 1987*. Porto Alegre: SNITF, Fundação Oswaldo Cruz.
- SNITF (Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas), 1989. *Estatística, 1988*. Porto Alegre: SNITF, Fundação Oswaldo Cruz.
- SINITOX (Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas), 1992. *Estatística Anual de Casos de Intoxicação e Envenenamento. Brasil, 1991*. Rio de Janeiro: SINITOX, Centro de Informação Científica e Tecnológica, Fundação Oswaldo Cruz.
- SINITOX (Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas), 1993. *Estatística Anual de Casos de Intoxicação e Envenenamento. Brasil, 1992*. Rio de Janeiro: SINITOX, Centro de Informação Científica e Tecnológica, Fundação Oswaldo Cruz.
- SINITOX (Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas), 1995. *Estatística Anual de Casos de Intoxicação e Envenenamento. Brasil, 1993*. Rio de Janeiro: SINITOX, Centro de Informação Científica e Tecnológica, Fundação Oswaldo Cruz.
- SINITOX (Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas), 1997. *Estatística Anual de Casos de Intoxicação e Envenenamento. Brasil, 1995*. Rio de Janeiro: SINITOX, Centro de Informação Científica e Tecnológica, Fundação Oswaldo Cruz.
- SINITOX (Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas), 1998a. *Revisão da Estatística Anual de Casos de Intoxicação e Envenenamento*.

- Brasil, 1996*. Rio de Janeiro: SINITOX, Centro de Informação Científica e Tecnológica, Fundação Oswaldo Cruz.
- SINITOX (Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas), 1998b. *Revisão da Estatística Anual de Casos de Intoxicação e Envenenamento. Brasil, 1995*. Rio de Janeiro: SINITOX, Centro de Informação Científica e Tecnológica, Fundação Oswaldo Cruz.
- SINITOX (Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas), 1999a. *Estatística Anual de Casos de Intoxicação e Envenenamento. Brasil, 1998*. Rio de Janeiro: SINITOX, Centro de Informação Científica e Tecnológica, Fundação Oswaldo Cruz.
- SINITOX (Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas), 1999b. *Revisão da Estatística Anual de Casos de Intoxicação e Envenenamento. Brasil, 1997*. Rio de Janeiro: SINITOX, Centro de Informação Científica e Tecnológica, Fundação Oswaldo Cruz.
- SINITOX (Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas), 2000. *Estatística Anual de Casos de Intoxicação e Envenenamento. Brasil, 1999*. Rio de Janeiro: SINITOX, Centro de Informação Científica e Tecnológica, Fundação Oswaldo Cruz.
- SINITOX (Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas), 2001. *Manual de Preenchimento da Ficha de Notificação e de Atendimento. Centros de Informação, de Controle e de Atendimento Toxicológico*. Rio de Janeiro: SINITOX, Centro de Informação Científica e Tecnológica, Fundação Oswaldo Cruz.
- TRAVASSOS, C., 1996. *O Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde - SIH-SUS*. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz. (mimeo.)
- UNIFESP (Universidade Federal de São Paulo), 2001. *Declaração de Óbito*: <<http://gamba.epm.br/pub/atestado/modelo.htm>>.

Recebido em 25 de junho de 2001

Versão final reapresentada em 17 de outubro de 2001

Aprovado em 14 de dezembro de 2001

## Epidemiologia dos acidentes ofídicos nos últimos 100 anos no Brasil: uma revisão

Snake bite epidemiology in the last 100 years in Brazil: a review

Rosany Bochner <sup>1</sup>  
Claudio José Struchiner <sup>2</sup>

---

<sup>1</sup> Centro de Informação Científica e Tecnológica, Fundação Oswaldo Cruz. Av. Brasil 4365, Rio de Janeiro, RJ 21045-900, Brasil. rosany@cict.fiocruz.br  
<sup>2</sup> Programa de Computação Científica, Fundação Oswaldo Cruz. Av. Brasil 4365, Rio de Janeiro, RJ 21045-900, Brasil. stru@procc.fiocruz.br

**Abstract** We review 30 studies on snake bites in Brazil, published from 1901 to 2000, and conclude that epidemiological analyses conducted in the last 100 years are based on the same variables already identified by Vital Brazil in his pioneering report, i.e., characteristics of the individuals prone to snake bites, the bites themselves, and treatment. The original epidemiological profile was also maintained over the years and indicates that such accidents are more frequent among male farm workers in the 15-49-year age bracket, affecting mainly the lower limbs, and caused by snakes from genus *Bothrops*.

**Key words** Snake Bites; Accidents; Snakes; Review Literature

**Resumo** Neste trabalho foram analisados 22 artigos, 4 livros, 3 relatórios e 1 manual publicados no período de 1901 a 2000, que tratam de acidentes ofídicos ocorridos no Brasil. Concluiu-se que as análises epidemiológicas realizadas nos últimos 100 anos são baseadas nas mesmas variáveis já apontadas por Vital Brazil em seu Boletim para Observação de Accidente Ophidico, ou seja, variáveis referentes ao indivíduo, ao evento e ao atendimento. O perfil epidemiológico desses acidentes também se manteve inalterado ao longo dos anos, isto é, são mais comuns em pessoas do sexo masculino, em trabalhadores rurais, na faixa etária de 15 a 49 anos, atingem principalmente os membros inferiores e a maioria desses acidentes é atribuída às serpentes do gênero *Bothrops*.

**Palavras-chave** Mordeduras de Cobras; Acidentes; Cobras; Literatura de Revisão

## Introdução

O primeiro estudo epidemiológico de acidentes ofídicos foi realizado por Vital Brazil em 1901, quando levantou o número de óbitos por picadas de serpentes peçonhentas no Estado de São Paulo, registrando 63, 88 e 104 óbitos em 1897, 1899 e 1900, respectivamente (Brazil, 1901). Em 14 de agosto de 1901, Vital Brazil entregou os primeiros tubos de soros anti-peçonhentos para o consumo (Vaz, 1950), e a partir daí passou a distribuir, junto com as ampolas de soro, o *Boletim para Observação de Accidente Ophidico*, para ser preenchido com dados referentes ao acidente que levou ao uso desse antiveneno. Por meio desse boletim, vários trabalhos foram publicados, como o do próprio Vital Brazil (1911), Penteado (1918), Amaral (1930), Barroso (1944), Fonseca (1949) e Magalhães (1958).

Com o tempo, surgiram outros modelos de ficha para a notificação desses acidentes como os utilizados pelo Estado de São Paulo (Martinez et al., 1995; Ribeiro et al., 1993, 1998), pelos Centros de Informação e Controle de Intoxicações (Carvalho & Nogueira, 1998; Rodrigues et al., 1988; Torres et al., 1982), pelo Estado do Rio de Janeiro (Gomes et al., 1997), pelo Estado de Roraima (Nascimento, 2000) e pelo Programa Nacional de Ofidismo (Barraviera, 1993; MS/FUNASA, 1998; MS/SNABS, 1989; Resende et al., 1989).

Com os casos passando a ser atendidos em unidades de saúde, vários estudos foram realizados baseados em prontuários médicos como o de Rosenfeld (1972), Belluomini et al. (1987), Vêncio (1988), Queiroz & Moritz (1989), Kouyoumdjian et al. (1990), Garcia et al. (1994), Ribeiro et al. (1995), Caiaffa et al. (1997), Borges et al. (1999) e Cardoso (2000).

## Objetivo

Apresentar o perfil epidemiológico dos acidentes ofídicos e as variáveis utilizadas ao longo dos últimos 100 anos nas análises realizadas no país.

## Metodologia

Dada a importância da contribuição de Vital Brazil no campo do ofidismo, primeiramente foi realizada uma análise minuciosa de toda sua produção científica, que se encontra reunida em um único livro, abrangendo desde sua tese de doutoramento, publicada em 1892, até

seu último artigo, lançado em 1941 (Pereira Neto, 2002).

Feito isso, partiu-se para uma revisão bibliográfica buscando trabalhos de outros autores sobre acidentes ofídicos ocorridos no Brasil, publicados no período de 1901 a 2000. Foram obtidas 87 referências: 72 artigos, 8 livros, 4 relatórios e 3 manuais. Destas foram selecionadas 30, sendo 22 artigos, 4 livros, 3 relatórios e 1 manual, de acordo com os seguintes critérios: (1) constituir um marco conceitual no tema (Brazil, 1901, 1909, 1911); (2) apresentar dados epidemiológicos de forma detalhada (Amaral, 1930; Barroso, 1944; Belluomini et al., 1987; Cardoso, 2000; Fonseca, 1949; Garcia et al., 1994; Kouyoumdjian et al., 1990; Martinez et al., 1995; Penteado, 1918; Ribeiro et al., 1993, 1998; Rozenfeld, 1972); (3) constituir estudo de um determinado Estado ou do país como um todo (Barraviera, 1993; Borges et al., 1999; Carvalho & Nogueira, 1998; Gomes et al., 1997; Magalhães, 1958; MS/FUNASA, 1998; MS/SNABS, 1989; Nascimento, 2000; Queiroz & Moritz, 1989; Resende et al., 1989; Rodrigues et al., 1988; Torres et al., 1982; Vêncio, 1988); (4) apresentar um desenho diferente de estudo (Caiaffa et al., 1997; Ribeiro et al., 1995).

Artigos muito específicos, como os de Ribeiro & Jorge (1989, 1990), que tratam da epidemiologia e quadro clínico dos acidentes causados por serpentes adultas e filhotes da espécie *Bothrops jararaca*, assim como o de Barraviera et al. (1989), que avaliaram 40 doentes com diagnóstico de acidente crotálico, não foram selecionados. Artigos apresentados na forma de resumo, formato adotado por alguns periódicos como o *Toxicon* e a *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, também não foram considerados neste estudo.

Lebrão et al. (1995) analisaram os prontuários médicos de todos os 21 óbitos por acidente ofídico ocorridos no Estado de São Paulo, nos anos de 1988 e 1989, e notificados à Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo. Concluíram que 52,4% dos óbitos não eram previsíveis, que na maioria das vezes a complicação não foi reconhecida, que em três casos não foram tomadas as medidas apropriadas e que em três casos o óbito poderia ter sido evitado. Apesar de se tratar de um artigo interessante, que enfoca a qualidade do atendimento prestado, também não foi incluído em nossa análise pelo fato de ter trabalhado somente com dados de óbito.

**Resultados**

A Tabela 1 apresenta as variáveis utilizadas nas análises realizadas por cada um dos 30 artigos estudados. As variáveis foram reunidas em três grupos, variáveis referentes ao indivíduo, ao evento e ao atendimento.

É interessante verificar que as análises desses acidentes se mantêm em torno das mesmas variáveis apontadas por Vital Brazil em seu *Boletim para Observação de Accidente Ophidico*, como sexo e idade da vítima, local da picada, espécie e/ou gênero da serpente, tempo decorrido entre o acidente e o atendimento, tipo de soro utilizado, número de ampolas, evolução

do caso, avaliação de manifestações clínicas como cegueira, hemorragia, paralisia e inchaço no local da picada, local e data do acidente. Brazil (1914), Amaral (1930) e Magalhães (1958) apresentam o formato desse Boletim.

Ribeiro et al. (1995) entrevistaram 209 dos 322 pacientes acidentados por serpentes peçonhentas e/ou seus acompanhantes e foram os únicos a coletar as seguintes informações: atividade que o paciente desenvolvia no momento do acidente, tipo de vestimenta que usava, eventual presença de anteparos transfixados pelos dentes inoculadores da serpente antes de penetrarem no paciente, observação visual da serpente pelo paciente, comportamento quan-

Tabela 1

Descrição das variáveis utilizadas por cada um dos artigos.

Variáveis	Artigos																														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	
<b>Indivíduo</b>																															
Vítima (homem, mulher, criança)				X	X	X	X	X																							
Sexo		X								X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Idade		X							X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Etnia																								X							
Naturalidade																													X		
Profissão/Ocupação											X					X			X	X	X		X					X	X		
Vestimenta																							X								
<b>Evento</b>																															
Região geográfica														X	X		X					X		X							
Estado						X								X																	
Município		X								X	X					X			X	X									X		
Zona																X			X			X		X		X		X			
Local de ocorrência																							X		X						
Mês		X						X	X					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Trimestre					X																										
Horário																X				X		X		X		X		X	X		
Circunstância											X					X				X		X		X							
Local da picada		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Animal peçonhento envolvido								X	X	X													X								
Identificação do animal														X	X																
Gênero da serpente		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Espécie da serpente		X	X	X	X			X	X					X					X			X		X							
Grau de maturidade da serpente																						X									
Sexo da serpente																						X									
Observação visual da serpente																						X									
Comportamento da serpente																						X									
Utilização do substrato																											X				
Período de atividade da serpente																											X				
Dieta da serpente																											X				

(continua)

Tabela 1 (continuação)

Variáveis	Artigos																														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	
<b>Atendimento</b>																															
Importância médica																															X
Tratamento anterior																	X						X	X							
Diagnóstico																															X
Tempo decorrido entre o acidente e o atendimento										X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Motivo da demora																								X							
Distância percorrida																	X														
Tipo de locomoção																							X								
Manifestações clínicas											X	X	X		X								X			X	X				
Tempo de coagulação												X															X	X			
Utilização de soro								X																X							X
Tipo de soro																															X
Número de ampolas											X	X	X		X			X													X
Via de administração																															X
Reação à soroterapia																					X			X							
Uso de antibióticos																								X							
Realização de profilaxia de tétano																								X							
Complicações																								X							
Classificação da gravidade do acidente												X						X	X	X			X								
Tempo de internação																	X							X							X
Evolução	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Artigos: 1 – Brazil (1901); 2 – Brazil (1909); 3 – Brazil (1911); 4 – Penteadó (1918); 5 – Amaral (1930); 6 – Barroso (1944); 7 – Fonseca (1949); 8 – Magalhães (1958); 9 – Rosenfeld (1972); 10 – Torres & Carlotto (1982); 11 – Belluomini et al. (1987); 12 – Vêncio (1988); 13 – Rodrigues et al. (1988); 14 – Queiroz & Moritz (1989); 15 – Resende et al. (1989); 16 – MS/SNABS (1989); 17 – Kouyoumdjian et al. (1990); 18 – Barraviera (1993); 19 – Ribeiro et al. (1993); 20 – Garcia et al. (1994); 21 – Martinez et al. (1995); 22 – Ribeiro et al. (1995); 23 – Gomes et al. (1997); 24 – Caiaffa et al. (1997); 25 – MS/FUNASA (1998); 26 – Carvalho & Nogueira (1998); 27 – Ribeiro et al. (1998); 28 – Borges et al. (1999); 29 – Nascimento (2000); 30 – Cardoso (2000).

to aos movimentos da serpente no momento da picada e após, explicitação do motivo de eventual demora na busca de atendimento e dos meios de locomoção utilizados no transporte do paciente.

Caiaffa et al. (1997) realizaram um estudo clínico-epidemiológico durante um período de sete anos em um hospital de emergências de Belo Horizonte, comparando 310 pacientes hospitalizados por acidentes ofídicos (casos) com 310 pacientes hospitalizados por outras causas (controles), pareados por idade e sexo. Comparando os casos e controles, concluíram que aqueles de origem rural, ou relatando atividade agrícola, apresentaram riscos de acidentes ofídicos, estimado pela *odds* relativa (OR), de 14,7 e 6,7, respectivamente, sendo portanto identificados como um grupo de alto risco. Com relação ao tratamento, os casos mostraram um risco de reações anafiláticas precoces 13,5 vezes maior quando comparados aos respectivos controles, e este risco sobe para 30,3 no grupo etário de  $\geq 20$  anos. Os casos apresentaram também um maior risco de pirexia (OR = 11,7),

mostrando uma associação mais acentuada no grupo etário de menores de 19 anos (OR = 16,6). Os casos também diferem dos controles, considerando alguns procedimentos durante a hospitalização, como por exemplo, os casos tiveram um menor tempo de hospitalização, receberam antibióticos (24,2%) e profilaxia de tétano (42,9%) em menores proporções do que os controles, no entanto, casos e controles apresentaram a mesma proporção de terapia intravenosa (99,0%). Este artigo foi o único a considerar a variável etnia, concluindo que 79,6% dos acidentes ocorreram em pessoas não brancas.

Com exceção dos artigos de Caiaffa et al. (1997) e de Ribeiro et al. (1995), os demais se limitaram a realizar estudos puramente descritivos, diferindo apenas no número de variáveis analisadas.

Além das estatísticas sobre os acidentes, Amaral (1930) e Fonseca (1949), baseados no Instituto Butantan, e Magalhães (1958), baseado no Instituto Ezequiel Dias, dão ênfase aos dados referentes ao recebimento de serpentes, produção de soro e distribuição geográfica das cobras.

Carvalho & Nogueira (1998) analisaram além dos dados referentes aos acidentes ofídicos, 213 serpentes oriundas da área urbana de Cuia-bá, doados por populares ao Núcleo de Ofiologia Regional de Mato Grosso (NORMAT) e aqueles coligidos por Christine Strüssmann, depositados na coleção de vertebrados do Instituto de Biociências da Universidade Federal de Mato Grosso, durante o período de 1986 a 1993. Para cada espécie foram compilados os aspectos ecológicos relacionados, isto é, utilização do substrato (71,5% de espécies terrestres, cerca de 14% de semi-arbóreas, 11% de aquáticas e semi-aquáticas, 3% de fossórias), período de atividade (57% são diurnas, 20% noturnas, 20% diurnas/noturnas) e dieta (cerca de 25% do número total das espécies alimentam-se especialmente de anfíbios e/ou lagartos, 18% consomem, além disso, pequenos mamíferos).

Penteado (1918), Amaral (1930), Barroso (1944), Fonseca (1949) e Magalhães (1958) usaram a variável vítima, que contava com as categorias homem, mulher, criança e animal, de forma a substituir as variáveis sexo e idade.

As variáveis de atendimento passam a ser mais comuns nos artigos mais recentes, a saber, naqueles publicados a partir de 1988. É importante lembrar que, no início, a aplicação do soro era feita por pessoas leigas sem acompanhamento médico, pois uma das estratégias adotadas por Vital Brazil para difundir a utilização do soro foi a substituição do sistema de compra de cobras venenosas, instituído por Lutz, pelo de permuta de ofídios com ampolas de soro anti-peçonhento (Silva Jr., 1956).

Brazil (1911) relata 50 casos tratados pelo soro antiofídico, considerados por ele dignos de atenção. Também afirma que todas as vítimas de acidentes ofídicos que procuram tratamento específico em tempo oportuno têm sido salvas e que a estatística do Estado de São Paulo já acusa notável decréscimo no número de óbitos.

Penteado (1918) analisou 1.393 casos tratados com soro, destes, 1.358 tiveram um bom resultado e 25 vieram a óbito. Analisando estes óbitos, concluiu que o fracasso do tratamento não foi devido ao soro, mas a causas diversas como o atraso no atendimento e a aplicação de quantidades insuficientes de soro.

Magalhães (1958) apresenta o relato de 162 casos extraídos do arquivo de 980 registros do Instituto Biológico Ezequiel Dias.

A Tabela 2 apresenta um diagrama ramo-folha (Tukey, 1977), tendo como ramo os anos compreendidos no período de 1901 a 2000 e as folhas representando os estudos realizados com base em dados referentes àquele ano, indican-

do a origem geográfica dos dados pela sigla dos Estados ou por BR para os dados nacionais. Os artigos correspondentes também são indicados entre parênteses. Por exemplo, o artigo 4 referente a Penteado (1918), que analisou dados de São Paulo compreendidos no período de 1902 a 1916, irá gerar 15 “folhas”, uma para cada ano estudado, com a seguinte notação SP(4). O diagrama é apresentado em dois períodos, de 1901 a 1953 e de 1954 a 2000. Para melhor visualização da distribuição de trabalhos ao longo dos anos, gire a tabela em 90° no sentido anti-horário. Podemos observar que nenhum dos artigos selecionados se debruçou sobre os dados dos anos de 1901, de 1946 a 1953 e de 1999 a 2000. Uma grande concentração de artigos é observada no período de 1986 a 1993. Podemos notar que até 1945 apenas os Estados de São Paulo, Rio de Janeiro e Minas Gerais realizaram estudos, o que pode ser explicado pela localização dos Institutos Butantan em São Paulo (criado em 1900), Vital Brazil no Rio de Janeiro (criado em 1919) e Ezequiel Dias em Minas Gerais (criado em 1907, e o posto antiofídico em 1918).

A Tabela 3 apresenta a origem geográfica dos dados tratados pelos artigos. O grande número de trabalhos acerca do Estado de São Paulo (50%) já era esperado, uma vez que a história do ofidismo está intimamente ligada a esse Estado por diversos fatores, como a descoberta do soro antiofídico por Vital Brazil e a criação do Instituto Butantan. Além disso, o Estado de São Paulo foi pioneiro na criação da vigilância epidemiológica desse tipo de agravo à saúde, ainda no segundo semestre de 1981. Dessa forma, os acidentes por animais peçonhentos que exigissem a utilização de soro deveriam ser, obrigatoriamente, notificados à Secretaria de Saúde de São Paulo por meio de uma ficha denominada Ficha de Registro de Aplicação de Soro (FRAS). Assim, a reposição dos estoques de soro nas unidades de saúde ficava dependente da notificação dos acidentes e das quantidades de soro utilizadas. Em 1983, foi instituído um novo modelo de FRAS, que procurava recuperar informações de natureza clínica dos atendimentos (Cardoso, 1993). Estas informações são ainda mais surpreendentes ao pensarmos que o Programa Nacional de Ofidismo só surgiu em junho de 1986, fato que justifica o número reduzido de trabalhos de cunho nacional (13,3%).

A Tabela 4 apresenta o perfil epidemiológico dos acidentes ofídicos segundo as principais variáveis utilizadas pelos 30 artigos estudados. Podemos verificar que as conclusões apresentadas nesta tabela estão em consonância com





o seguinte perfil apresentado por Vital Brazil em seu livro datado de 1911:

- A jararaca é a espécie que determina a maior parte dos acidentes, fato que se harmoniza com a abundância em que é encontrada e com a sua distribuição geográfica na região Sul Americana;
- Os homens são vitimados com maior frequência do que as mulheres, o que se explica perfeitamente pelo tipo de trabalho adotado geralmente por um e por outro sexo;
- Os indivíduos maiores de 15 anos são vitimados com maior frequência;
- Os membros inferiores são os mais atingidos em cerca de 75% dos casos.

## Discussão

Benchimol & Teixeira (1993) e Pereira Neto (2000) salientam o esforço de Vital Brazil em conquistar a aceitação e o reconhecimento junto à comunidade científica e ao Estado, e também em convencer a sociedade da importância e eficácia do soro. Nesse sentido, a produção e divulgação de dados sobre os acidentes ofídicos mereceram atenção especial de Vital Brazil. No entanto, seus dois trabalhos publicados em 1901 e 1909 tratam apenas dos óbitos registrados no Estado de São Paulo nos anos de 1897, 1899 e 1900. Seu livro publicado em 1911 constitui o primeiro trabalho epidemiológico baseado em casos; contudo, os dados de que lança mão em sua análise não são apresentados de forma detalhada e nem mesmo o período de referência é informado.

Vital Brazil (1911) e Magalhães (1918) serviram-se do relato de casos como forma de mostrar a eficácia do tratamento por soro.

Neste estudo foram observados apenas quatro trabalhos de cunho nacional, dois publicados em 1989, um em 1993 e o último em 1998, sendo republicado em 2001. Mais preocupante que o número reduzido de estudos nacionais é o fato de o Ministério da Saúde (MS) publicar um trabalho em 1998, republicá-lo em 2001 (MS/FUNASA, 2001), com dados referentes aos anos de 1990 a 1993, deixando claro que hoje vivemos num período de carência de informações, fruto da pouca importância política que vem sendo dada a esse tipo de agravo à saúde.

O período de 1986 a 1993 apresenta a maior concentração de estudos, o que pode ser expressado pelo bom funcionamento do sistema de informação concernente aos acidentes por animais peçonhentos nesse período, graças ao condicionamento da distribuição do soro com as notificações dos casos (Bochner & Struchiner, 2002).

Tabela 3

Distribuição dos 30 trabalhos analisados de acordo com a origem de seus dados.

Região/Estado	n	%
Norte	2	6,6
Amazonas	1	3,3
Roraima	1	3,3
Nordeste	1	3,3
Bahia	1	3,3
Sudeste	19	63,4
São Paulo	15	50,0
Rio de Janeiro	2	6,7
Minas Gerais	2	6,7
Sul	2	6,6
Santa Catarina	1	3,3
Rio Grande do Sul	1	3,3
Centro-Oeste	2	6,6
Mato Grosso do Sul	1	3,3
Goiás	1	3,3
Brasil	4	13,3
<b>Total</b>	<b>30</b>	<b>100,0</b>

Ao buscarmos uma explicação para a inexistência de trabalhos debruçados sobre os dados referentes ao período de 1946 a 1953, deparamos com os seguintes fatos: o último trabalho de Vital Brazil data de 1941; Vital Brazil faleceu em 1950 e as três revistas científicas especializadas que editou, *Archivos do Instituto Vital Brazil* (1923/1927), *Boletim do Instituto Vital Brazil* (1927/1945) e *Biologia Médica* (1934/1939 e 1942/1946), encerraram suas atividades antes de 1946 (Pereira Neto, 2000).

## Conclusão

As variáveis que estão presentes em mais de 50% dos estudos, como sexo, idade, mês de ocorrência, local da picada, gênero da serpente, tempo decorrido entre o acidente e o atendimento e evolução, já se encontravam presentes no *Boletim para Observação de Accidente Ophidico* criado por Vital Brazil ainda em 1901.

Ribeiro et al. (1995) e Caiaffa et al. (1997) poderiam, segundo as metodologias utilizadas em seus trabalhos, ter explorado outras variáveis que pudessem ser utilizadas para a defini-

Tabela 4

Perfil epidemiológico dos acidentes ofídicos nos últimos 100 anos por intermédio das principais variáveis utilizadas pelos 30 trabalhos.

Variáveis	Perfil epidemiológico
<b>Indivíduo</b>	
Vítima	Homem
Sexo	Masculino
Idade	15 a 49 anos
Profissão/Ocupação	Lavrador
<b>Evento</b>	
Zona	Rural
Local de ocorrência	Campo
Mês do acidente	Novembro a abril
Trimestre do acidente	1ª e 4ª
Horário do acidente	Diurno
Circunstância do acidente	Trabalho
Local da picada	Membros inferiores
Animal peçonhento	Serpente
Gênero	<i>Bothrops</i>
Espécie	<i>Bothrops jararaca</i>
<b>Atendimento</b>	
Tratamento anterior	Garroteamento
Tempo decorrido entre o acidente e o atendimento	Menos de 6 horas
Manifestações clínicas	Locais: dor, edema Sistêmicas: insuficiência renal, hemorragia
Utilização de soro	Em mais da metade dos casos
Tipo de soro	Antibotrópico
Número de ampolas	Média de 6 ampolas/caso
Via de administração	Endovenosa
Reação à soroterapia	Ausente na maioria dos casos
Classificação da gravidade do acidente	Moderado
Tempo de internação	1 a 5 dias
Evolução	Letalidade geral de 0,45% ( <i>Bothrops</i> : 0,31%; <i>Crotalus</i> : 1,87%; <i>Lachesis</i> : 0,95%; <i>Micrurus</i> : 0,52%)

ção de medidas de prevenção e controle desses acidentes, bem como para explicar o porquê de um município apresentar mais ou menos casos que seus vizinhos, ou mesmo para elucidar o fato de possuir ou não certas espécies de serpentes. Assim, é recomendado analisar a relação entre variáveis ambientais e sócio-econômicas na incidência desse tipo de acidente, bem como estudar os hábitos desses animais.

A epidemiologia dos acidentes ofídicos aponta para um perfil que se mantém inalterado ao longo dos últimos 100 anos no Brasil, vale dizer, ocorrem com maior frequência no início e no final do ano, em pessoas do sexo masculino, em trabalhadores rurais, na faixa etária produtiva de 15 a 49 anos; atingem sobretudo os membros inferiores; e a maioria desses acidentes é atribuída ao gênero *Bothrops*. Segundo Azevedo-Marques et al. (1992), 85% das notificações de acidentes ofídicos feitas ao MS referem-se ao gênero *Bothrops* e somente 10% ao gênero *Crotalus*; para as regiões norte e centro do estado de São Paulo, entretanto, o percentual de acidentes crotálicos é de 20%, o maior do país.

Vital Brazil é tão atual que, em 1909, baseado apenas nos óbitos registrados pelo Estado de São Paulo e em uma letalidade de 25%, estimou em 19.200 o número de acidentes ofídicos para todo o Brasil, número este muito próximo dos cerca de 20 mil acidentes ofídicos notificados anualmente no país (MS/FUNASA/CENEPI, 1999). Além disso, em pleno século XXI teve toda sua produção científica reunida em um único livro (Pereira Neto, 2002). Este projeto, pensado ainda em 1950 pelos *Anais Paulistas de Medicina e Cirurgia* como uma forma de homenageá-lo após sua morte, foi erroneamente abandonado, pois acreditaram em uma perda de atualidade em sua obra que jamais ocorreu (Ribeiro, 1950).

## Referências

- AMARAL, A., 1930. Campanhas anti-ophídicas. *Memórias do Instituto Butantan*, 5:195-232.
- AZEVEDO-MARQUES, M. M.; CUPO, P. & HERING, S. E., 1992. Acidentes por animais peçonhentos. *Medicina, Ribeirão Preto*, 25:539-554.
- BARRAVIERA, B., 1993. Estudo clínico dos acidentes ofídicos. *Jornal Brasileiro de Medicina*, 65:209-250.
- BARRAVIERA, B.; BONJORNO Jr., J. C.; ARAKAKI, D.; DOMINGUES, M. A. C.; PEREIRA, P. C. M.; MENDES, R. P.; MACHADO, J. M. & MEIRA, D. A., 1989. A retrospective study of 40 victims of *Crotalus* snake bites. Analysis of the hepatic necrosis observed in one patient. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 22:5-12.
- BARROSO, R. D., 1944. Ofidismo no Brasil. *Boletim do Instituto Vital Brazil*, 26:35-47.
- BELLUOMINI, H. E.; WAKAMATSU, C. T.; LUCAS, S. M. & CARDOSO, J. L. C., 1987. Acidentes do trabalho por animais peçonhentos. *Revista Brasileira de Saúde Ocupacional*, 15:38-42.
- BENCHIMOL, J. L. & TEIXEIRA, L. A., 1993. *Cobras, Lagartos & Outros Bichos: Uma História Comparada dos Institutos Oswaldo Cruz e Butantan*. Rio de Janeiro: Editora UFRJ.
- BOCHNER, R. & STRUCHINER, C. J., 2002. Acidentes por animais peçonhentos e sistemas nacionais de informação. *Cadernos de Saúde Pública*, 18:735-746.
- BORGES, C. C.; SADAHIRO, M. & SANTOS, M. C., 1999. Aspectos epidemiológicos e clínicos dos acidentes ofídicos ocorridos nos municípios do Estado do Amazonas. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 32:637-646.
- BRAZIL, V., 1901. Contribuição ao estudo do veneno ophídico. *Revista Médica de São Paulo*, IV:255-260.
- BRAZIL, V., 1909. As cobras venenosas e o tratamento específico do ofidismo. *Imprensa Médica*, XVII:17-21.
- BRAZIL, V., 1911. *A Defesa Contra o Ophidismo*. São Paulo: Pocaí & Weiss.
- BRAZIL, V., 1914. *La Défense Contre l'Ophidisme*. 2<sup>ème</sup> Ed. São Paulo: Pocaí & Weiss.
- CAIAFFA, W. T.; ANTUNES, C. M. E.; OLIVEIRA, H. R. & DINIZ, C. R., 1997. Epidemiological and clinical aspects of snakebite in Belo Horizonte, Southeast Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 39:113-118.
- CARDOSO, J. L. C., 1993. *Acidentes por Animais Peçonhentos na Coordenação de Zoonoses e Animais Peçonhentos – Comentários e Sugestões*. Brasília: Ministério da Saúde. (mimeo.)
- CARDOSO, J. L. C., 2000. Ofidismo. Aracneísmo. Escorpionismo. Epidemiologia. Patogenia e clínica. Diagnóstico e terapêutica. In: *Acidentes por Animais Peçonhentos: Reconhecimento, Clínica e Tratamento* (B. Soerensen, org.), pp. 109-138, São Paulo: Editora Atheneu.
- CARVALHO, M. A. & NOGUEIRA, F., 1998. Serpentes da área urbana de Cuiabá, Mato Grosso: Aspectos ecológicos e acidentes ofídicos associados. *Cadernos de Saúde Pública*, 14:753-763.
- FONSECA, F., 1949. *Animais Peçonhentos*. São Paulo: Empresa Gráfica da Revista dos Tribunais/Instituto Butantan.
- GARCIA, F. C. M.; FULINI, D. R.; MENDES, R. P.; BARRAVIERA, B.; MARCONDES-MACHADO, J.; PEREIRA, P. C. M.; SOUZA, L. R.; ZORNOFF, D. C. M. & MEIRA, D. A., 1994. Estudo clínico-epidemiológico de doentes picados por serpentes venenosas, na Região de Botucatu. *Jornal Brasileiro de Medicina*, 67:224-232.
- GOMES, T.; LOPES, P. & STAVOLA, M., 1997. *Acidentes por Animais Peçonhentos – 1990/1996*. Rio de Janeiro: Assessoria de Doenças Imunopreveníveis, Superintendência de Saúde Coletiva, Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro. (mimeo.)
- KOUYOUUMDJIAN, J. A.; POLIZELLI, C.; KOUYOUUMDJIAN, N. C. V.; BELLUOMINI, H. E. & GISONDI, M., 1990. Acidentes de trabalho ocasionados por serpentes, na região de São José do Rio Preto, Estado de São Paulo, no período de outubro de 1981 a novembro de 1987. Estudo retrospectivo. *Revista Brasileira de Saúde Ocupacional*, 18:62-70.
- LEBRÃO, M. L.; RIBEIRO, L. A. & JORGE, M. T., 1995. Avaliação dos óbitos por acidentes por serpentes peçonhentas no Estado de São Paulo, 1988/1989. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 41:343-347.
- MAGALHÃES, O., 1958. Campanha antiofídica em Minas Gerais. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 56:291-371.
- MARTINEZ, E. G.; VILANOVA, M. C. T.; JORGE, M. T. & RIBEIRO, L. A., 1995. Aspectos epidemiológicos do acidente ofídico no Vale do Ribeira, São Paulo, 1985 a 1989. *Cadernos de Saúde Pública*, 11:511-515.
- MS (Ministério da Saúde)/FUNASA (Fundação Nacional de Saúde), 1998. *Manual de Diagnóstico e Tratamento de Acidentes por Animais Peçonhentos*. Brasília: MS/FUNASA.
- MS (Ministério da Saúde)/FUNASA (Fundação Nacional de Saúde), 2001. *Manual de Diagnóstico e Tratamento de Acidentes por Animais Peçonhentos*. Brasília: MS/FUNASA.
- MS (Ministério da Saúde)/FUNASA (Fundação Nacional de Saúde)/CENEPI (Centro Nacional de Epidemiologia), 1999. *Guia de Vigilância Epidemiológica*. 4<sup>a</sup> Ed. Brasília: MS/FUNASA/CENEPI.
- MS (Ministério da Saúde)/SNABS (Secretaria Nacional de Ações Básicas de Saúde), 1989. *Acidentes Ofídicos: Contribuição ao Estudo da Morbidade*. Brasília: MS/SNABS. (mimeo.)
- NASCIMENTO, S. P., 2000. Aspectos epidemiológicos dos acidentes ofídicos ocorridos no Estado de Roraima, Brasil, entre 1992 e 1998. *Cadernos de Saúde Pública*, 16:271-276.
- PENTEADO, D. C., 1918. Acidentes ophídicos: Efeitos do tratamento específico sobre a mortalidade ophídica. In: *Coletânea dos Trabalhos do Instituto Butantan 1901-1917* (Instituto Butantan, org.), pp. 325-331, São Paulo: Instituto Butantan.
- PEREIRA NETO, A. F., 2000. Formação de cientista: O caso de Vital Brazil (1865/1950). In: *Entre Escumbros e Alternativas: Ensino Superior na América Latina* (B. V. Schmidt, org.), pp. 99-136, Brasília: Editora Universidade de Brasília.

- PEREIRA NETO, A. F. (org.), 2002. *Vital Brazil: Obra Científica Completa*. Niterói: Instituto Vital Brazil.
- QUEIROZ, L. P. & MORITZ, R. D., 1989. Acidente botrópico em Florianópolis. *Arquivos Catarinenses de Medicina*, 18:163-166.
- RESENDE, C. C.; ARAÚJO, F. A. A. & SALLENAVE, R. N. U. R., 1989. *Análise Epidemiológica dos Acidentes Ofídicos*. Brasília: Ministério da Saúde/Secretaria Nacional de Ações Básicas de Saúde. (mimeo.)
- RIBEIRO, E. B., 1950. Vital Brazil. *Anais Paulistas de Medicina e Cirurgia*, 60:337.
- RIBEIRO, L. A.; ALBUQUERQUE, M. J.; PIRES-DE-CAMPOS, V. A. F.; KATZ, G.; TAKAOKA, N. Y.; LEBRÃO, M. L. & JORGE, M. T., 1998. Óbitos por serpentes peçonhentas no Estado de São Paulo: Avaliação de 43 casos, 1988/93. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 44:312-318.
- RIBEIRO, L. A. & JORGE, M. T., 1989. Alteração do tempo de coagulação sangüínea em pacientes picados por serpente *Bothrops jararaca* adulta e filhote. *Revista do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo*, 44:143-145.
- RIBEIRO, L. A. & JORGE, M. T., 1990. Epidemiologia e quadro clínico dos acidentes por serpentes *Bothrops jararaca* adultas e filhotes. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 32:436-442.
- RIBEIRO, L. A.; JORGE, M. T. & IVERSSON, L. B., 1995. Epidemiologia do acidente por serpentes peçonhentas: Estudo de casos atendidos em 1988. *Revista de Saúde Pública*, 29:380-388.
- RIBEIRO, L. A.; PIRES-DE-CAMPOS, V. A. F.; ALBUQUERQUE, M. J. & TAKAOKA, N. Y., 1993. Acidente ofídico no Estado de São Paulo. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 39:4-7.
- RODRIGUES, D. S.; TELES, A. M. S.; MACHADO, M. A. M. L.; VARGENS, M. M. L.; NASCIMENTO, I. M. & PLANZO, T. M. P., 1988. Ofidismo na Bahia: Um problema de Saúde Pública. *Revista da Sociedade Brasileira de Toxicologia*, 1:23-26.
- ROSENFELD, G., 1972. Animais peçonhentos e tóxicos do Brasil. In: *Introdução à Geografia Médica do Brasil* (C. S. Lacaz, R. G. Baruzzi & W. Siqueira Jr., org.), pp. 430-475, São Paulo: Edgard Blücher/Edusp.
- SILVA Jr., M., 1956. *O Ofidismo no Brasil*. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde/Serviço Nacional de Educação Sanitária.
- TORRES, J. B. & CARLOTTO, O. R., 1982. Levantamento dos gêneros de ofídios e espécies de aracnídeos causadores de acidentes na casuística do centro de informação do Rio Grande do Sul. *Memórias do Instituto Butantan*, 46:207-218.
- TUKEY, J. W., 1977. *Exploratory Data Analysis*. Reading: Addison-Wesley.
- VAZ, E., 1950. Vital Brazil. *Anais Paulistas de Medicina e Cirurgia*, 60:347-366.
- VÊNCIO, D., 1988. Estudo do ofidismo em Goiás: Comprometimento da função renal. *Revista Goiana de Medicina*, 34:95-116.

Recebido em 3 de junho de 2002

Versão final reapresentada em 20 de setembro de 2002

Aprovado em 8 de outubro de 2002

**Aspectos ambientais e sócio-econômicos relacionados à incidência de acidentes ofídicos no Estado do Rio de Janeiro de 1990 a 1996**

**Environmental and social-economic aspects related with the incidence of snake bites in Rio de Janeiro from 1990 to 1996**

**Abstract**

In this work we report an exploratory analysis of the potential associations between the incidence of snake bites and environmental and social-economic variables in Rio de Janeiro from 1990 to 1996. Specific geographic locations inside the state of Rio de Janeiro, the percentage of working children aging 10 to 14 years, illiteracy, low income, the proportion of households in agricultural areas, the proportion of crops such as beans, coffee, banana and sugar cane, the proportion of the population working in farming activities, the non-used productive land areas or land areas put to rest, the natural and secondary forests, and the total number of pigs turn out as risk factors for snake bites.

**Key words:** Epidemiology, snake bites, environmental and social-economic variables

**Resumo**

Neste trabalho foram analisadas, de forma exploratória, as relações existentes entre variáveis ambientais e sócio-econômicas com a incidência de acidentes ofídicos ocorridos no Estado do Rio de Janeiro no período de 1990 a 1996. Concluiu-se como possíveis fatores de risco as regiões Baía da Ilha Grande, Serrana, Médio Paraíba, Noroeste Fluminense e Centro-Sul Fluminense, a porcentagem de crianças de 10 a 14 anos que trabalham, a carência de alfabetização de jovens, a porcentagem de renda insuficiente, a porcentagem de domicílios rurais, áreas plantadas de feijão, café, banana e cana-de-açúcar, a taxa total de pessoal ocupado em atividades agropecuárias, as

lavouras em descanso e produtivas não utilizáveis, as matas naturais e plantadas e o total de suínos.

**Palavras-chave:** Epidemiologia, serpentes, variáveis ambientais e sócio-econômicas

## **Introdução**

A grande maioria dos estudos epidemiológicos sobre acidentes ofídicos realizados no Brasil nos últimos 100 anos se limitaram a analisar as mesmas variáveis já apresentadas por Vital Brazil em seu *Boletim para Observação de Accidente Ophidico*, ou seja, sexo e idade da vítima, mês de ocorrência do acidente, local da picada, gênero da serpente, tempo decorrido entre o acidente e o atendimento e evolução (Bochner et al., 2003).

A análise da relação entre variáveis ambientais e sócio-econômicas com a incidência desse tipo de acidente poderia ser utilizada para a definição de medidas de prevenção e controle, bem como para explicar o porquê de um município apresentar mais ou menos casos que seus vizinhos, ou mesmo para identificar a presença ou não de certas espécies de serpentes, informação fundamental para a orientação do tratamento mais adequado.

Neste sentido, este artigo se propõe a analisar a relação entre a incidência de acidentes ofídicos no Estado do Rio de Janeiro no período de 1990 a 1996 com variáveis ambientais e sócio-econômicas, de forma a apontar possíveis fatores de risco ou mesmo de proteção.

## **Metodologia**

Esse estudo foi realizado considerando as seguintes etapas:

1ª Etapa – Coleta dos Dados

Primeiramente foram coletadas as informações junto à Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro sobre os acidentes ofídicos registrados nos anos de 1990 a 1996, distribuídos por município de ocorrência. Dados mais recentes não puderam ser disponibilizados por não se encontrarem em formato digital devido a problemas com a implantação do Sistema de Informações de Agravos de Notificação (SINAN) e do afrouxamento na exigência da obrigatoriedade da notificação, estando a distribuição do soro não mais rigorosamente condicionada ao registro dos casos (Bochner et al., 2002).

Em seguida foram coletadas variáveis demográficas, ambientais e sócio-econômicas para cada um dos municípios do Estado do Rio de Janeiro.

Com relação às variáveis demográficas, levantamos as populações para cada município para os anos de 1990 a 1996 (MS/DATASUS, 2001) e suas respectivas áreas com base no ano de 1995 (CIDE, 1995).

Com relação às variáveis ambientais, trabalhamos com os dados do Centro de Informações e Dados do Rio de Janeiro (CIDE) publicados no Índice de Qualidade dos Municípios-Verde (IQM-Verde) que, através da interpretação de imagens de satélite, apresenta o percentual das áreas por tipo de uso do solo (floresta ombrófila densa, formações pioneiras, vegetação secundária, área urbana, área agrícola, pastagem, área degradada, corpos d'água, afloramento rochoso e campos de altitude, não sensoriado, não classificado), segundo os municípios do Estado do Rio de Janeiro em 1994 (CIDE, 2000).

Utilizamos também informações do IBGE sobre produção agrícola municipal em 1993, considerando áreas plantadas e colhidas segundo as culturas (abacate, abacaxi, alho, arroz, banana, batata doce, batata-inglesa, café, cana-de-açúcar, caqui, côco da Bahia, feijão, figo, goiaba, laranja, limão, mamão, mandioca, manga, maracujá, melancia, melão, milho, tangerina, tomate e urucum) (IBGE, 2003a) e as provenientes

do Censo Agropecuário 1995-1996 sobre utilização das terras (lavouras permanentes e temporárias, pastagens naturais e artificiais, matas naturais e plantadas, lavouras em descanso e produtivas não utilizadas), pessoal ocupado em atividades agropecuárias (total, total de homens, homens menores de 14 anos, total de mulheres, mulheres menores de 14 anos), tipo de atividade do pessoal ocupado (lavoura temporária, horticultura e produtos de viveiro, lavoura permanente, pecuária, produção mista (lavoura e pecuária), silvicultura e exploração florestal), uso de maquinário e veículos na atividade rural (tratores, máquinas para plantio, máquinas para colheita, caminhões, utilitários) e o tamanho das criações existentes (efetivo de bovinos, suínos e galinhas, galos, frangos, frangas e pintos ) (IBGE, 2003b).

Com relação às variáveis sócio-econômicas, trabalhamos com os dados do Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA) disponibilizados no CD-ROM Atlas de Desenvolvimento Humano – 1998, que apresenta para os anos de 1970, 1980 e 1991 os indicadores de condições de vida, dos quais utilizamos indicadores de renda (renda familiar per capita média em salário mínimo de setembro de 1991, porcentagem de pessoas com renda insuficiente, ou seja, pessoas com renda familiar per capita abaixo de meio salário mínimo de setembro de 1991, que equivale a 61,4% do salário mínimo de novembro de 1999), de educação (porcentagem da população de 25 anos e mais com menos de 4 anos de estudo, com menos de 8 anos de estudo, com mais de 11 anos de estudo, taxa de analfabetismo da população de 15 anos e mais (%), número médio de anos de estudo para a população de 25 anos e mais) e de situação da infância (porcentagem de crianças de 7 a 14 anos que não frequentam a escola, defasagem escolar média (em anos) das crianças de 10 a 14 anos, porcentagem de crianças de 10 a 14 anos com mais de um ano de atraso escolar, porcentagem de crianças de 10 a 14 anos



que trabalham), considerando sempre os dados referentes ao ano de 1991 (IPEA/FJP/IBGE, 1998).

Ainda com relação às variáveis sócio-econômicas, utilizamos também dados do CIDE publicados no CD-Rom da Economia Fluminense (Produto Interno Bruto para os setores agropecuária, indústria, comércio, construção civil, serviços industriais de utilidade pública, transporte e comunicações, intermediação financeira, administração pública, aluguéis e prestação de serviços com referência ao ano de 1998) (CIDE, 2001a), no Índice de Qualidade dos Municípios - Carências (IQM-Carências) (carência de alfabetização dos jovens em 1996 que é dada pela expressão:  $100 - (\text{Pessoas de 15 a 24 anos com, pelo menos, 4 anos de estudo}) / (\text{total de pessoas de 15 a 24 anos}) * 100$ ) (CIDE, 2001b) e no Índice de Qualidade dos Municípios - Necessidades habitacionais (IQM-Necessidades Habitacionais) (carência de infra-estrutura (iluminação, abastecimento de água, instalação sanitária e destino do lixo), porcentagem de domicílios rurais) (CIDE, 2001c).

## 2ª Etapa – Análise das variáveis coletadas e construção de outras

Dada a condição de ser um estudo exploratório houve a preocupação com a busca de um grande número de variáveis ambientais e sócio-econômicas que pudessem apresentar associação com a incidência de acidentes ofídicos.

A grande diversidade de fontes geradoras de dados com finalidades distintas nos obrigou a realizar uma análise para identificar possíveis incompatibilidades que pudessem dificultar a interpretação dos resultados.

A primeira constatação importante observada foi com relação aos dados do IQM-Verde, que mostram um percentual de área agrícola igual a zero para vários municípios que possuem alto PIB agropecuário e também grande utilização das terras

com lavouras permanentes e temporárias, como Varre-Sai, Italva, Bom Jardim, São José do Vale do Rio Preto e Porciúncula. Esses dados, obtidos através de fotos de satélite, têm resolução de imagem numa escala que não permite captar pequenas hortas e lavouras, locais em que a população ocupada pode se expor ao risco de acidentes, inviabilizando sua utilização em nosso estudo. Assim, decidimos desconsiderar esses dados na elaboração do nosso modelo.

Foram construídas as seguintes variáveis para cada município: coeficiente de incidência de acidentes ofídicos (número de acidentes ofídicos registrados no período de 1990 a 1996 / população residente no período de 1990 a 1996 \* 100.000), densidade demográfica em 1995 (população em 1995 / área em 1995), proporção do total de pessoal ocupado em atividades agropecuárias em 1995 (total de pessoal ocupado em atividades agropecuárias em 1995 / população em 1995\*100), taxa total de máquinas de plantio e colheita em 1995 (total de máquinas de plantio e colheita em 1995 / total de pessoas ocupadas em lavouras temporárias e permanentes em 1995) e % PIB agropecuário. Consideramos também três variáveis do tipo binárias (“dummy”) para representar as fronteiras dos municípios com os Estados de São Paulo, Minas Gerais e Espírito Santo. Outras oito variáveis também do tipo “dummy” foram construídas para classificar cada um dos municípios em uma das oito regiões do Estado do Rio de Janeiro consideradas pelo Centro de Informações e Dados do Rio de Janeiro (CIDE) e pela Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro (SES-RJ), Baía da Ilha Grande, Baixadas Litorâneas, Centro-Sul Fluminense, Médio Paraíba, Metropolitana, Noroeste Fluminense, Norte Fluminense e Serrana.

3ª Etapa – Seleção das variáveis que farão parte do modelo

Consideramos apenas as áreas plantadas para os produtos cultivados em mais de 50% dos municípios (arroz, banana, café, cana-de-açúcar, feijão, mandioca, milho, tomate). As áreas colhidas, por estarem intimamente relacionadas às áreas plantadas foram desconsideradas.

Com relação ao pessoal ocupado em atividades agropecuárias, consideramos apenas o total sem fazer distinção entre sexo e idade, uma vez que o acidente está diretamente relacionado com a exposição a atividades agrícolas, sendo secundária as relações apresentadas por sexo e idade (Bochner et al, 2003).

Os dados sobre utilização das terras e pessoal ocupado por tipo de atividade geram informações de mesma natureza, sendo necessário a realização de uma escolha. Optamos pela utilização de terras por esta contemplar as áreas ocupadas com lavouras em descanso e áreas produtivas não utilizadas.

Para o uso de maquinário e veículos consideramos apenas as máquinas para plantio e para colheita, pois tratores, caminhões e utilitários não apresentam uma relação direta com a exposição a esse tipo de acidente, uma vez que não estão intimamente relacionados às atividades agrícolas.

Com relação aos dados sócio-econômicos, selecionamos apenas uma variável de cada conjunto de indicadores, uma vez que elas exprimem informação de mesma natureza. A porcentagem de pessoas com renda insuficiente foi selecionada para representar a renda e a porcentagem de crianças de 7 a 14 anos que trabalham para representar a situação da infância.

Os indicadores de educação foram representados pela carência de alfabetização dos jovens, que contempla de forma mais contundente a precariedade educacional ao agregar em um índice as informações de baixa escolaridade em jovens de 15 a 24 anos.

Assim, consideramos as seguintes variáveis para fazerem parte do modelo: porcentagem de pessoas com renda insuficiente, porcentagem de crianças de 10 a 14 anos que trabalham, densidade demográfica (hab/Km<sup>2</sup>), áreas plantadas de arroz, banana, café, cana-de-açúcar, feijão, mandioca, milho e tomate, áreas ocupadas com lavouras permanentes e temporárias, com pastagens naturais e artificiais, com matas naturais e plantadas, com lavouras em descanso e áreas produtivas não utilizadas, proporção do total de pessoal ocupado em atividades agropecuárias, total de rebanhos de bovinos, de suínos, de galinhas, galos, frangos, frangas e pintos, taxa total de máquinas de plantio e colheita, carência de alfabetização dos jovens, carência de infraestrutura, porcentagem do PIB agropecuário, fronteiras com São Paulo, Minas Gerais e Espírito Santo, porcentagem de domicílios rurais, Região Baía da Ilha Grande, Região das Baixadas Litorâneas, Região Centro-Sul Fluminense, Região Médio Paraíba, Região Metropolitana, Região Noroeste Fluminense, Região Norte Fluminense, Região Serrana.

4ª Etapa – Escolha do Modelo a ser utilizado e aplicação do teste não paramétrico de Kruskal-Wallis para comparar as regiões do Estado do Rio de Janeiro

Pela natureza da variável resposta, número de acidentes ofídicos registrados anualmente para cada município, optamos pela utilização de um modelo de regressão múltipla de Poisson, com a aplicação do software S-Plus, onde:

$$\text{Ln}(\text{numero de eventos/pessoa tempo}) = \text{beta0} + \text{beta1} * \text{variavel 1} + \dots$$

$$\text{Ln}(\text{numero de eventos}) = \text{beta0} + \text{beta1} * \text{variavel 1} + \dots + \text{Ln}(\text{pessoa tempo})$$

Para verificar a existência ou não de diferenças significativas entre as regiões do Estado do Rio de Janeiro no que se refere ao coeficiente de incidência de acidentes ofídicos, aplicamos o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis e para tanto utilizamos o software STATGRAPHICS. Como o software só fornece uma análise gráfica para

comparar uma região com as demais, construímos uma matriz que indica para cada par de regiões se estas podem ser consideradas iguais ou diferentes frente à sua incidência de acidentes ofídicos (Sheskin, 1996).

5ª Etapa – Análise dos coeficientes de incidência através de um Box-plot e representação em mapa temático

Construímos um Box-plot para os coeficientes de incidência de acidentes ofídicos, de forma a obter intervalos que indicam os municípios que apresentam coeficientes considerados muito fora, fora, adjacentes ou internos. Para tanto utilizamos os valores da mediana, 1º quartil, 3º quartil, distância interquartílica (3º quartil - 1º quartil), cerca interna superior (3º Quartil + 1,5 x distância interquartílica), cerca interna inferior (1º Quartil - 1,5 x distância interquartílica), cerca externa superior (Cerca interna superior + 1,5 x distância interquartílica) e cerca externa inferior (Cerca interna inferior - 1,5 x distância interquartílica) (Tukey, 1977).

Com os municípios assim classificados, construímos um mapa temático de forma a visualizar as áreas mais críticas para esse tipo de acidente.

## **Resultados**

A Tabela 1 apresenta as variáveis que são significativas para explicar a variação da incidência dos acidentes ofídicos no Estado do Rio de Janeiro, com seus respectivos coeficientes, erros padrão e valores da estatística t.

Podemos observar pelo sinal positivo do coeficiente quais são as variáveis de risco, ou seja aquelas que quando crescem aumentam a incidência do número de acidentes ofídicos. O sinal negativo do coeficiente indica as variáveis de proteção, ou seja, aquelas em que a incidência de acidentes diminui com seu aumento. A magnitude

desses coeficientes nos indica a importância de cada uma dessas variáveis no modelo quando controlado pelas demais. Assim, temos as seguintes variáveis de risco em ordem de importância: Região Baía da Ilha Grande, Região Centro-Sul Fluminense, Região Médio Paraíba, Região Serrana, % de crianças de 10 a 14 anos que trabalham, carência de alfabetização de jovens, % de renda insuficiente, % de domicílios rurais, área plantada de feijão, área plantada de café, área plantada de banana, proporção total de pessoal ocupado em atividades agropecuárias, lavouras em descanso e produtivas não utilizáveis, área plantada de cana-de-açúcar, matas naturais e plantadas e total de suínos. As variáveis de proteção em ordem de importância são as seguintes: fronteira com Espírito Santo, Região Metropolitana, Região Norte Fluminense, Região das Baixadas Litorâneas, fronteira com São Paulo, fronteira com Minas Gerais, % de PIB agropecuário, taxa total de máquinas de plantio e colheita, área plantada de tomate, área plantada de mandioca, lavouras permanentes e temporárias, densidade demográfica e total de bovinos.

A Tabela 2 apresenta os resultados da aplicação do Teste de Kruskal-Wallis, e sendo o p-valor menor que 0,05 podemos concluir que existem diferenças significativas entre as regiões do Estado com relação aos coeficientes de incidência de acidentes ofídicos. Para verificarmos que regiões são diferentes das demais construímos a Tabela 3 que informa para cada par de regiões se estas podem ser consideradas iguais ou diferentes.

A Tabela 4 apresenta a classificação de cada um dos municípios, com base em seu coeficiente de incidência, em pontos muito fora (coeficientes além das cercas externas), pontos fora (coeficientes entre as cercas internas e externas), pontos adjacentes (coeficientes entre cada um dos quartis e as cercas internas) e pontos internos (coeficientes entre os quartis).

## **Discussão**

As regiões apresentam grande importância no que se refere aos coeficientes de incidência para acidentes ofídicos. Se por um lado as regiões Baía da Ilha Grande, Serrana, Centro-Sul Fluminense e Médio Paraíba representam risco, por outro lado as regiões Metropolitana, Norte Fluminense e das Baixadas Litorâneas representam proteção. A região Noroeste Fluminense não foi considerada significativa para o modelo. Através da Tabela 3 podemos verificar que a região Metropolitana apresenta igualdade com a região Norte Fluminense e com a das Baixadas Litorâneas, diferindo das demais. Por outro lado a região Serrana difere das regiões Metropolitana, Norte Fluminense e das Baixadas Litorâneas e não difere das demais regiões. Podemos construir assim dois grupos distintos, um com valores mais altos que são exatamente as regiões de risco e outro com valores mais baixos contendo as regiões de proteção. A não inclusão na resposta do modelo da região Noroeste Fluminense fica mais claro quando verificamos que esta região apresenta igualdade tanto com algumas regiões do grupo de proteção (Norte Fluminense e das Baixadas Litorâneas) como com todas as regiões do grupo de risco (Baía da Ilha Grande, Centro-Sul Fluminense, Médio Paraíba e Serrana).

As fronteiras com os Estados de Espírito Santo, Minas Gerais e São Paulo apresentam um coeficiente negativo o que não era esperado, uma vez que estes Estados, com exceção de São Paulo, possuem coeficientes de incidência superiores ao do Estado do Rio de Janeiro que é de 6,8 (Espírito Santo – 58,2, Minas Gerais – 19,2 e São Paulo – 6,4). Uma possível explicação para esse fato é pensarmos que as pessoas acidentadas nos municípios vizinhos a estes Estados buscam tratamento fora do Estado do Rio de Janeiro, gerando subnotificação no local de ocorrência do acidente. Contudo, verificando a existência ou não de pólos de aplicação de soro nesses municípios,

verificamos que apenas em Comendador Levy Gasparian, Quatis e Rio das Flores, que apresentam fronteira com o Estado de Minas Gerais, não existem pólos.

Segundo MS/FNS, 2001, as serpentes do gênero *Crotalus* não são encontradas no Estado do Rio de Janeiro. Contudo, no período de 1990 a 1996 foram registrados 15 acidentes envolvendo esse gênero de serpente, sendo que 13 ocorreram em municípios que apresentam fronteira com Minas Gerais (8 em Valença, 2 em Resende, 2 em Rio das Flores e 1 em Itatiaia) e 2 em municípios que não são fronteiriços, Magé (Região Metropolitana) e Volta Redonda (Região do Médio Paraíba). Segundo Melgarejo (2003), as cascavéis que por um lado parecem apresentar uma tendência ao desaparecimento, com o avanço das fronteiras agrícolas, em Estados como o Rio Grande do Sul, por outro começam a invadir paulatinamente as regiões Sudeste e Nordeste do país. A colonização de novos territórios, onde a destruição da Mata Atlântica é acelerada desde a metade do século XIX, tem favorecido a formação de áreas abertas, e essas novas condições ambientais têm levado essas cobras a encontrarem terrenos propícios para proliferar. Esse fenômeno vem ocorrendo na região do Vale do Rio Paraíba do Sul, no Estado do Rio de Janeiro.

Apesar da variável carência de infra-estrutura não ter sido considerada relevante, Melgarejo (2003) considera como fatores de risco para esse tipo de acidente problemas de infra-estrutura urbana, tais como moradias inapropriadas, falta de saneamento básico e maus hábitos sociais que possibilitam o acúmulo de lixo e entulho nos domicílios e em terrenos baldios, propiciando a invasão e proliferação descontrolada de ratos e outras pragas domésticas, que têm facilitado a aproximação e a permanência de serpentes como a jararaca e a jararacuçu. Dessa forma, o ofidismo que antes era tradicionalmente visto como um problema rural, vem paulatinamente se tornando uma rotina em centros urbanos.



As variáveis sócio-econômicas relacionadas como fatores de risco como porcentagem de crianças de 10 a 14 anos que trabalham, carência de alfabetização de jovens, porcentagem de renda insuficiente, porcentagem de domicílios rurais e proporção total de pessoal ocupado em atividades agropecuárias mostram o quanto esse tipo de acidente está relacionado com populações de baixa renda rurais geralmente excluídas das políticas públicas. Talvez por esta razão, apesar dos acidentes ofídicos constituírem um problema de saúde pública, eles não vêm recebendo a merecida atenção das autoridades competentes.

Com relação às culturas plantadas, por um lado temos o feijão (cultura temporária), o café (cultura permanente), a banana (cultura permanente) e a cana-de-açúcar (cultura temporária) como fatores de risco e por outro lado, temos o tomate (cultura temporária), a mandioca (cultura temporária) e o arroz (cultura temporária) como fatores de proteção. Borges (2001) relaciona três dessas culturas com atividades de risco, cortar cana, colher café e colher arroz.

Lavouras em descanso e produtivas não utilizadas e matas naturais e plantadas foram associadas com uma maior incidência de acidentes, enquanto as lavouras permanentes e temporárias foram associadas à proteção. Esta constatação vai contra Guimarães (sem data) que afirma que os ofídios peçonhentos são mais encontrados nos campos ou em áreas cultivadas do que no interior de florestas, explicando que tal distribuição decorre da escassez de pequenos roedores, especialmente ratos, dentro das matas e a sua abundância nas zonas de pastagens e terras de cultura. Por outro lado, segundo França et al. (1992), as serpentes do gênero *Bothrops*, responsáveis por cerca de 90% dos acidentes ofídicos que ocorrem no país, habitam preferencialmente ambientes úmidos (como matas e áreas cultivadas), locais de proliferação de roedores, zonas rurais e periferia de grandes cidades. Talvez as lavouras temporárias e

permanentes predominantes no Estado do Rio de Janeiro não constituam habitat mais favorável às serpentes peçonhentas.

O total de suínos aparece como um fator de risco, enquanto que o total de bovinos se apresenta como um fator de proteção. Com relação aos bovinos, seria interessante separar os de produção confinada dos que vivem soltos em pastagens. Os pastos constituem um tipo de vegetação mais rasteira e portanto menos promissora a abrigar serpentes. É preciso estudar melhor as condições em que os suínos são criados no Estado do Rio de Janeiro, como local da criação, tipo de alimentação e seu armazenamento, uma vez que a comida pode atrair ratos e estes por sua vez atraírem serpentes. Por outro lado, Soerensen (2000) quando trata dos inimigos naturais das serpentes, afirma que os porcos e até as galinhas podem, ocasionalmente, atacar as serpentes.

O percentual do Produto Interno Bruto agropecuário aparece como um fator protetor o que pode aparecer estranho, pois o esperado seria ter mais casos nos locais onde a atividade rural é maior. Por outro lado, podemos pensar na hipótese de que com maior produtividade haverá maior conhecimento de medidas preventivas para esse tipo de acidente ou mesmo maior utilização de maquinário. Outra possibilidade seria considerar que produtos mais rentáveis constituem fatores de proteção para a incidência desses acidentes.

Os sete municípios que apresentaram os maiores coeficientes de incidência de acidentes ofídicos em 100.000 hab. (Varre-Sai (19,04), Sumidouro (13,68), Bom Jardim (12,93), Trajano de Moraes (12,29), São José do Vale do Rio Preto (12,10), Porciúncula (10,68) e Natividade (10,06)) se concentram em apenas duas regiões, Noroeste Fluminense e Serrana e apresentam densidade demográfica inferior a 68 habitantes/Km<sup>2</sup>.

Para esses municípios, verificamos seu comportamento em relação às demais variáveis de risco e de proteção apresentadas pelo modelo.

Verificamos que, com exceção de Varre-Sai que só foi criado em 1993, todos os outros seis municípios apresentaram no ano de 1991 mais de 50% de pessoas com renda insuficiente. Os municípios de Sumidouro, Porciúncula e Natividade apresentaram as maiores porcentagens de crianças de 10 a 14 anos que trabalham, 22,7, 22,4 e 19,4, respectivamente. Os municípios de Porciúncula, Varre-Sai, Bom Jardim, São José do Vale do Rio Preto e Natividade, estão entre os oito maiores produtores de café do Estado, sendo Porciúncula o maior. Os municípios de Varre-Sai, Porciúncula e Natividade, estão entre os sete maiores produtores de feijão, sendo Varre-Sai o maior. Nenhum desses sete municípios apresentou produção de mandioca, cultura considerada como um fator de proteção. Os municípios de Sumidouro e de Varre-Sai apresentaram as maiores proporções de pessoal ocupado em atividades agropecuárias, 42,26 e 33,41, respectivamente. O município de Bom Jardim apresenta a maior criação de suínos do Estado. Os municípios de Sumidouro, Varre-Sai e Trajano de Moraes apresentaram as maiores carências de alfabetização, 44,3, 39,3 e 35,1, respectivamente. Os municípios de Trajano de Moraes, Bom Jardim, Sumidouro e São José do Vale do Rio Preto apresentam percentuais de carência de infra-estrutura superiores a 93%. Os municípios de Sumidouro e de Varre-Sai apresentaram os maiores percentuais de PIB agropecuário, 52,66 e 37,47, respectivamente.

Essas observações corroboram com o modelo no que se refere as variáveis citadas acima.

## **Conclusões**

Este estudo tem caráter exploratório, e por essa razão serve apenas para apontar possíveis fatores de risco e de proteção, que mereçam ser estudados mais atentamente em futuras análises realizadas de forma mais direcionada.

As regiões podem ser divididas em dois grupos, as de maior risco (Serrana, Sul Fluminense, Noroeste Fluminense, Baía da Ilha Grande e Médio Paraíba) e as de menor risco (Metropolitana, Baixadas Litorâneas e Norte Fluminense). Um estudo que precisa ser aprofundado é o das culturas indicadas nesse estudo como constituindo fatores de risco, bem como aquelas que representam algum tipo de proteção para esse tipo de acidente. O mesmo deve ser feito com relação ao quantitativo de bovinos e de suínos em cada município, levando em consideração além dos tipos de rebanhos, as condições em que são criados e o seu tipo de alimentação.

As notificações dos casos de acidentes ofídicos que ocorreram nos municípios que mantêm fronteiras com os Estados de São Paulo, Minas Gerais e Espírito Santo devem ser investigados nesses Estados, pois acreditamos que o atendimento desses casos possam estar sendo realizados fora do Estado do Rio de Janeiro gerando subnotificação. Outra questão a ser considerada consiste na análise do relevo e tipo de solo dessas regiões fronteiriças.

Através das variáveis sócio-econômicas verificamos a relação desse tipo de acidente com populações desfavorecidas, não apenas por apresentarem elevados percentuais de renda insuficiente, mas sobretudo pela carência de alfabetização dos jovens, sugerindo a pouca educação da população mais exposta. Esta constatação é bastante significativa ao pensarmos no aumento da gravidade dos casos devido a condutas inadequadas tomadas pela população menos informada, como a utilização de torniquete, a colocação de diversas substâncias no local da picada, a ingestão de bebidas alcoólicas e a demora para buscar tratamento médico especializado.

## **Bibliografia**

BOCHNER, R. & STRUCHINER, C. J., 2002. Acidentes por animais peçonhentos e sistemas nacionais de informação. *Cadernos de Saúde Pública*, 18(3): 735-746.

BOCHNER, R. & STRUCHINER, C. J., 2003. Epidemiologia dos acidentes ofídicos nos últimos 100 anos no Brasil: uma revisão. *Cadernos de Saúde Pública*, 19(1): 7-16.

BORGES, R. C., 2001. *Serpentes peçonhentas brasileiras: manual de identificação e procedimentos em caso de acidentes*. São Paulo: Editora Atheneu.

CIDE (Fundação Centro de Informações e Dados do Rio de Janeiro), 1995. *Anuário Estatístico do Estado do Rio de Janeiro*. Rio de Janeiro: CIDE.

CIDE (Fundação Centro de Informações e Dados do Rio de Janeiro), 2000. *Índice de Qualidade dos Municípios - Verde (IQM-Verde)*. Rio de Janeiro: CIDE.

CIDE (Fundação Centro de Informações e Dados do Rio de Janeiro), 2001a. *Economia Fluminense – CD-Rom*. Rio de Janeiro: CIDE.

CIDE (Fundação Centro de Informações e Dados do Rio de Janeiro), 2001b. *Índice de qualidade dos municípios - carências (IQM-Carências)*. Rio de Janeiro: CIDE.

CIDE (Fundação Centro de Informações e Dados do Rio de Janeiro), 2001c. *Índice de qualidade dos municípios – necessidades habitacionais (IQM-Necessidades Habitacionais)*. Rio de Janeiro: CIDE.

FRANÇA, F.O.S & FAN, H.W. (1992). Acidente Botrópico. In: *Plantas venenosas e animais peçonhentos* (S. Schvartsman, org.), pp. 149-160, São Paulo: Sarvier.

GUIMARÃES, B. (org.), sem data. *Serpentes, Escorpiões & Aranhas. Identificação, Prevenção e Tratamento*. São Paulo: Estudo e Pesquisa Editora Ltda.

IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística), 2003a. *Levantamento Sistemático da Produção Agrícola*. Rio de Janeiro: IBGE.

<<http://www.ibge.net/home/estatistica/indicadores/agropecuaria/lspa/default.shtm>>

IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística), 2003b. *Censo Agropecuário*. Rio de Janeiro: IBGE.

<[www.ibge.net/home/estatistica/economia/agropecuaria/censoagro/33/](http://www.ibge.net/home/estatistica/economia/agropecuaria/censoagro/33/)>

IPEA (Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada) / FJP (Fundação João Pinheiro) / IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística) / PNUD (Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento), 1998. *Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil*. CD-ROM. Rio de Janeiro: IPEA/FJP/IBGE/PNUD.

MELGAREJO, A. R., 2003. Serpentes Peçonhentas no Brasil. In: *Animais Peçonhentos no Brasil: Biologia, Clínica e Terapêutica dos Acidentes* (J. L. C. Cardoso, F. O. S. França, Fan H. W., Málaque, C. M. S. e V. Haddad Jr., org.), pp. 33-61.

MS/FNS (Ministério da Saúde/Fundação Nacional de Saúde), 2001. *Manual de Diagnóstico e Tratamento de Acidentes por Animais Peçonhentos*. Brasília: MS/FNS

MS (Ministério da Saúde)/ DATASUS (Departamento de Informática do SUS), 2001. *População Residente – Rio de Janeiro, 1990 a 1996*.

<<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?IBGE/cnv/poprj.def>>

SHESKIN, D. J. (1996). *Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures*. Unites States of América: Library of Congress.

SOERENSEN, B. (2000). *Acidentes por animais peçonhentos: reconhecimento, clínica e tratamento*. São Paulo: Editora Atheneu.

TUKEY, J. W., 1977. *Exploratory Data Analysis*, Reading: Addison-Wesley.

Tabela 1: Variáveis significativas, seus coeficientes, erros padrão e respectivos valores da estatística t

Variáveis	Coefficiente	Erro padrão	Valor de t
Constante	-1.19E+01	2.21E-01	-53.993199
Total de bovinos	-9.55E-06	2.49E-06	-3.829998
% Domicílios rurais	1.07E-02	2.04E-03	5.259155
Região Metropolitana	-7.16E-01	1.35E-01	-5.300137
Feijão – área plantada	1.61E-03	2.07E-04	7.76558
Densidade demográfica	-1.35E-04	3.07E-05	-4.384464
Matas naturais e plantadas	5.47E-05	5.06E-06	10.811169
Região Centro-Sul Fluminense	1.24E+00	1.20E-01	10.29847
Café – área plantada	7.49E-04	1.35E-04	5.535558
Banana – área plantada	3.67E-04	2.86E-05	12.847456
% de Crianças de 10 a 14 anos que trabalham	9.19E-02	7.42E-03	12.386763
Mandioca – área plantada	-2.98E-04	9.99E-05	-2.982274
Região Baía da Ilha Grande	1.58E+00	1.82E-01	8.680069
Fronteira com Espírito Santo	-7.96E-01	1.97E-01	-4.044515
Proporção total de pessoal ocupado	2.05E-04	2.30E-05	8.914893
% de Renda insuficiente	2.47E-02	3.60E-03	6.849304
Região Serrana	3.73E-01	1.32E-01	2.827865
Região Médio-Paraíba	8.31E-01	1.44E-01	5.780651
Total de suínos	4.29E-05	8.45E-06	5.077397
Tomate – área plantada	-2.30E-03	2.87E-04	-8.010041
Carência de alfabetização de jovens	2.97E-02	5.97E-03	4.979388
% PIB Agropecuário	-1.09E-02	3.38E-03	-3.228116
Lavouras permanentes e temporárias	-2.22E-04	3.08E-05	-7.188323
Cana-de-açúcar – área plantada	0.000170647	2.49037E-05	6.852255
Taxa total de máquinas de plantio e colheita	-0.003304255	0.002303605	-1.434384
Lavouras em descanso e produtivas não utilizadas	0.000187818	3.85583E-05	4.871011
Fronteira com São Paulo	-0.317945302	0.09720792	-3.270776
Região Norte Fluminense	-0.672015054	0.1609981	-4.174056
Fronteira com Minas Gerais	-0.249570712	0.08491348	-2.939118
Região das Baixadas Litorâneas	-0.338708202	0.162982072	-2.078193
Arroz – área plantada	-8.85034E-05	5.21977E-05	-1.695542

Tabela 2: Teste de Kruskal-Wallis para coeficientes de incidência de acidentes ofídicos no Estado do Rio de Janeiro no período de 1990 a 1996 por regiões do Estado

Regiões	Tamanho da Amostra	Média dos Postos
Baía da Ilha Grande	2	63,0
Baixas Litorâneas	10	30,85
Centro-Sul Fluminense	10	57,1
Metropolitana	17	16,0882
Médio Paraíba	10	48,95
Norte Fluminense	7	28,9286
Noroeste Fluminense	12	46,5833
Serrana	13	60,8462

Estatística do teste = 40,2691

p-valor = 0,00000111799

Tabela 3: Comparação entre as medianas das regiões com relação ao coeficiente de incidência de acidentes ofídicos.

	BI	BL	CS	ME	MP	NF	NO	SE
BI		Igualdade	Igualdade	Diferença	Igualdade	Igualdade	Igualdade	Igualdade
BL	Igualdade		Diferença	Igualdade	Igualdade	Igualdade	Igualdade	Diferença
CS	Igualdade	Diferença		Diferença	Igualdade	Diferença	Igualdade	Igualdade
ME	Diferença	Igualdade	Diferença		Diferença	Igualdade	Diferença	Diferença
MP	Igualdade	Igualdade	Igualdade	Diferença		Igualdade	Igualdade	Igualdade
NF	Igualdade	Igualdade	Diferença	Igualdade	Igualdade		Igualdade	Diferença
NO	Igualdade	Igualdade	Igualdade	Diferença	Igualdade	Igualdade		Igualdade
SE	Igualdade	Diferença	Igualdade	Diferença	Igualdade	Diferença	Igualdade	

Legenda:

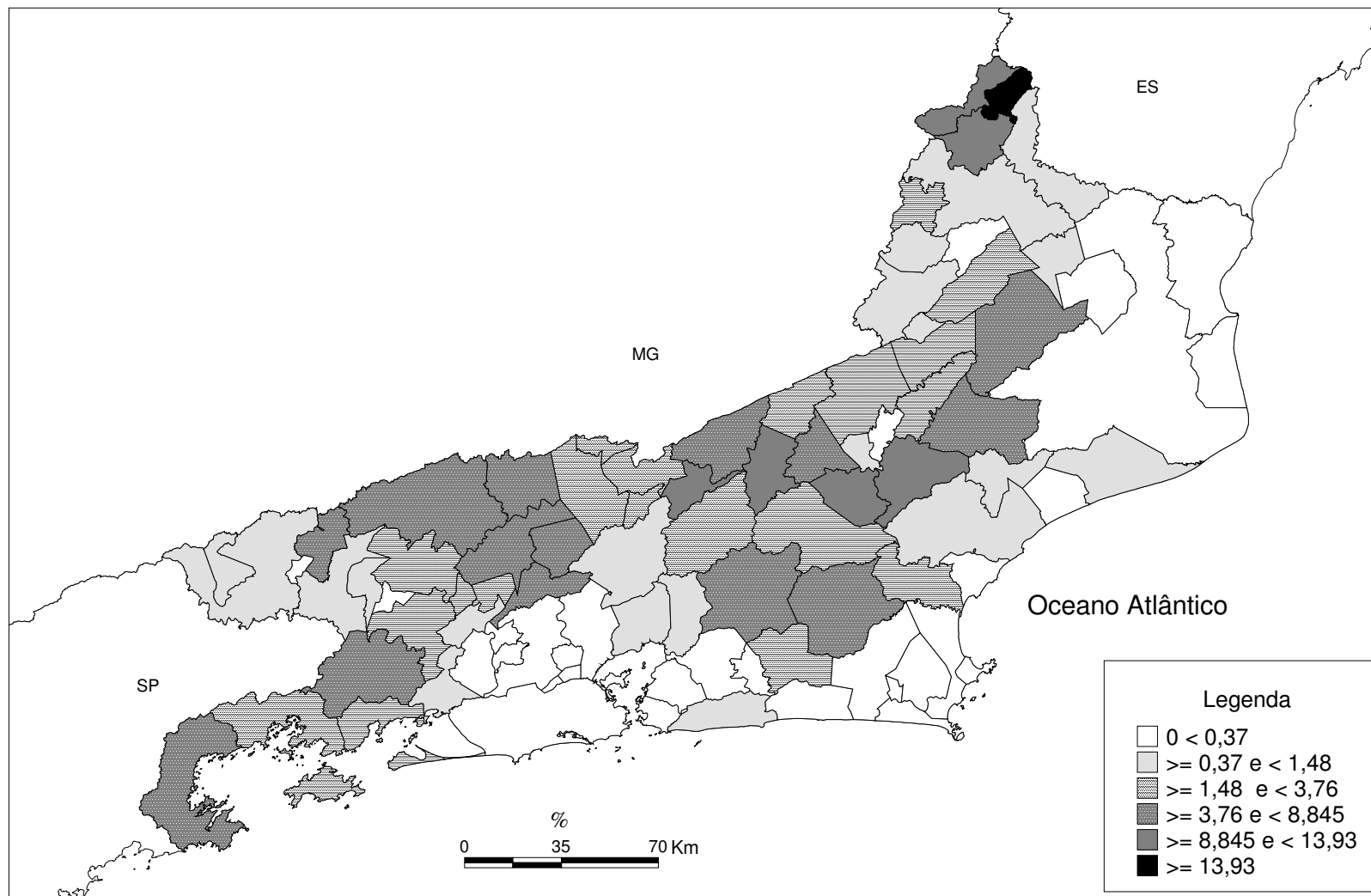
BI – Região Baía da Ilha Grande, BL – Região das Baixada Litorânea, CS – Região Centro-Sul Fluminense, ME – Região Metropolitana, MP – Região Médio Paraíba, NF – Região Norte Fluminense, NO – Região Noroeste Fluminense, SE – Região Serrana

Tabela 4: Limites do Box-plot para os coeficientes de incidência de acidentes ofídicos (x 10.000) registrados no Estado do Rio de Janeiro no período de 1990 a 1996, com os respectivos municípios pertencentes a cada região.

Limites	Característica	Municípios
$\geq 13,93$ $\geq$ Cerca Externa Superior	Pontos Muito Fora	Varre-Sai
$\geq 8,845$ e $< 13,93$ $\geq$ Cerca Interna Superior e $<$ Cerca Externa Superior	Pontos Fora	Sumidouro, Bom Jardim, Trajano de Moraes, São José do Vale do Rio Preto, Porciúncula, Natividade
$\geq 3,76$ e $< 8,845$ $\geq$ 3° Quartil e $<$ Cerca Interna Superior	Pontos Adjacentes	Rio Claro, Santa Maria Madalena, Duas Barras, Parati, Vassouras, Rio das Flores, Cachoeiras de Macacu, Miguel Pereira, Sapucaia, São Fidelis, Silva Jardim, Valença, Quatis, Paty do Alferes
$\geq 1,48$ e $< 3,76$ $\geq$ Mediana e $<$ 3° Quartil	Pontos Internos	Cantagalo, Mendes, Laje do Muriaé, Carmo, Paraíba do Sul, Angra dos Reis, Areal, Mangaratiba, Teresópolis, Piraf, Cambuci, Nova Friburgo, São Sebastião do Alto, Três Rios, Engenheiro Paulo de Frontin, Comendador Levy Gasparian, Casimiro de Abreu, Rio Bonito, Barra do Piraf, Itaocara
$\geq 0,37$ e $< 1,48$ $\geq$ 1° Quartil e $<$ Mediana	Pontos Internos	Conceição de Macabu, Resende, Italva, Itatiaia, Magé, Macaé, Petrópolis, Itaperuna, Cordeiro, Santo Antônio de Pádua, Barra Mansa, Miracema, Paracambi, Marica, Bom Jesus do Itabapoana, Guapimirim, Itaguaí, Quissamã, Volta Redonda, Aperibé
$\geq -4,75$ e $< 0,37$ $\geq$ Cerca Interna Inferior e $<$ 1° Quartil	Pontos Adjacentes	Rio das Ostras, São Pedro da Aldeia, Saquarema, Cardoso Moreira, Cabo Frio, Itaboraí, Campos dos Goytacazes, Niterói, Japeri, Duque de Caxias, Araruama, São João da Barra, Rio de Janeiro, Arraial do Cabo, Nova Iguaçu, São Gonçalo, Queimados, Belford Roxo, São João de Meriti, Nilópolis



### Coeficiente de incidência de acidentes por serpentes Estado do Rio de Janeiro - 1990 a 1996



# CALMETTE ET PHISALIX: LA SÉROTHÉRAPIE ET L'IMMUNITÉ NATURELLE CONTRE LES VENINS

## Introduction

La découverte de la sérothérapie antivenimeuse a été présentée, le 10 février 1894, à la Société de Biologie par des chercheurs de deux grands établissements scientifiques français. D'une part, Césaire Auguste Phisalix et Gabriel Bertrand, du Muséum National d'Histoire Naturelle, guidés par Jean Baptiste Auguste Chauveau et d'autre part, Albert Calmette, de l'Institut Pasteur de Paris, qui travaillait sous la direction d'Emile Roux.

La nature même de ces deux institutions nous laisse penser que cette découverte a pu prendre deux voies bien distinctes de recherche. Cependant une analyse des travaux de ces chercheurs révèle, au contraire, entre eux des corrélations. Calmette revient à des questions naturalistes quand il étudie l'immunité naturelle. Phisalix montre clairement sa connaissance de la microbiologie en publiant plusieurs travaux sur ce sujet (Tableau 1).

Quelques évènements scientifiques (Tableau 2) qui précèdent la découverte de la sérothérapie antivenimeuse, tant dans le domaine de la thérapie microbienne que dans un secteur plus spécifique qui s'occupe des venins et de l'immunité naturelle, avaient engendré un terrain fertile. Ils furent en tout cas suffisants pour faire prendre conscience de l'analogie existant entre les toxines microbiennes et les venins de serpents, et peuvent expliquer le fait que deux groupes de chercheurs soient arrivés au même résultat sans avoir pris conscience de leur travail réciproque, bien qu'ils ont vécu à l'époque dans la même ville et travaillé dans des établissements distants de moins de 4 kilomètres.

Il est incontestable que la découverte de la sérothérapie antivenimeuse a été faite simultanément par ces deux groupes de chercheurs, et méritent la même reconnaissance, ce qui n'est pas vraiment le cas. Si en 1894, l'Académie des Sciences a accordé le Prix Montyon à Césaire Auguste Phisalix et à Gabriel Bertrand pour leur découverte, et en 1898 a accordé le Prix Bréant à Césaire Auguste Phisalix pour l'ensemble de ses travaux sur les venins et les animaux venimeux, c'est en réalité Albert Calmette qui a reçu toute la reconnaissance pour cette découverte. De nombreux chercheurs comme Abelardo Sáenz (1936), Noël Bernard (1961), Delaunay (1962), Arlindo de Assis (1963), Gernez-Rieux (1963), Klobusitzky (1971), Guénel (1999) et Biggers & Chung (2001) considèrent Calmette comme l'unique découvreur de la sérothérapie antivenimeuse,

laissant Phisalix dans le plus profond anonymat. Gabriel Bertrand lui obtient plus tard une reconnaissance pour ses travaux développés à l'Institut Pasteur en biochimie.

Beaucoup de raisons ont contribué à cette situation : la mort prématurée de Phisalix en 1906 à seulement 54 ans, le départ de Gabriel Bertrand du Muséum National d'Histoire Naturelle en 1900 pour aller travailler à l'Institut Pasteur sur un autre sujet, l'engagement de Calmette dans la diffusion publique et internationale de ses travaux, conférences et publications en anglais, allemand, italien, portugais et la rédaction d'ouvrages en français et en anglais, ce que n'a pas fait Césaire Phisalix. D'ailleurs et surtout, Calmette commence sans attendre à produire le sérum antivenimeux dans l'Institut Pasteur de Lille, et l'utilise rapidement à thérapeutique.

Ce travail consiste à faire une description chronologique des articles publiés par Albert Calmette et Césaire Auguste Phisalix, afin de montrer la ligne de raisonnement adoptée par ces chercheurs, avant, pendant et après la découverte de la sérothérapie antivenimeuse.

Tableau 1 : Curriculum vitæ comparé de Phisalix, Calmette et Bertrand.

	<b>Césaire Auguste PHISALIX</b>	<b>Albert CALMETTE</b>	<b>Gabriel BERTRAND</b>
Prénom et Nom	<b>Césaire Auguste PHISALIX</b>	<b>Albert CALMETTE</b>	<b>Gabriel BERTRAND</b>
Date de naissance	8 octobre 1852	12 juillet 1863	17 mai 1867
Lieu de naissance	Mouthiers-Hautepierre (Doubs) – France	Nice – France	Paris - France
Profession du père	Cultivateur	Fonctionnaire d'autorité	Commerçant
Lieu de travail	Muséum National d'Histoire Naturelle	Institut Pasteur	Muséum National d'Histoire Naturelle- Institut Pasteur
Profession	Médecin 1877 - Soutenance de sa thèse de doctorat : "Néphrite interstitielle aiguë". 1879 - Aide-major au 4 <sup>e</sup> régiment d'artillerie à Besançon. 1881-1882 - Médecin militaire à la campagne de Tunisie. 1883 - Retraite prématurée du service aux armées. 1884 - Préparateur de zoologie et de botanique à la Faculté des sciences de Besançon. 1885 - Soutenance de sa thèse de doctorat ès sciences naturelles: "Anatomie et physiologie de la rate chez les Ichtyopsidés". 1886 - Professeur suppléant de Zoologie à l'Ecole de médecine de Besançon. 1888 - Aide naturaliste au Muséum d'Histoire Naturelle. 1892 - Assistant au Muséum d'Histoire Naturelle. 1897 - Professeur intérimaire.	Médecin 1883 - Médecin de la marine nationale, puis des troupes coloniales. 1883-1885 – Campagne de guerre en Chine. 1886 - Soutenance de sa thèse de doctorat: "Etiologie et pathologie des maladies tropicales dues à la filaire du sang humain". 1886 - Promu médecin de 2 <sup>e</sup> ème classe. 1886-1887 – Campagne au Gabon-Congo. 1888-1890 – Campagne à Terre-Neuve, Saint-Pierre et Miquelon. 1890 - Stage à l'Institut Pasteur 1891-1893 - Création et direction de l'Institut Pasteur de Saïgon (Cochinchine). 1894 - Recherches à l'Institut Pasteur de Paris 1895 – 1919 – Création et direction de l'Institut Pasteur de Lille 1896 – Chargé du cours de bactériologie et thérapeutique expérimentale à la Faculté de Médecine de Lille. 1898 - Professeur d'hygiène et de bactériologie. 1914 – Professeur honoraire à la Faculté de Médecine de Lille. 1917 - Sous-Directeur de l'Institut Pasteur de Paris, chargé de la direction du cours de bactériologie de l'Institut Pasteur.	Biologiste et chimiste 1889-1890 - Préparateur au laboratoire de Physiologie végétale appliquée à l'Agriculture. 1890 - Nommé préparateur de la Chaire de Chimie appliquée aux Corps organiques, au Muséum d'Histoire Naturelle. 1894 - Pharmacien de 1 <sup>re</sup> classe. 1895 - Officier d'Académie. 1900 - Préparateur au laboratoire de Chimie physiologique à l'Ecole pratique des Hautes-Etudes. Chef de service à l'Institut Pasteur. 1902 - Officier de l'Instruction publique. 1904 - Soutenance de sa thèse de doctorat ès sciences. 1905 - Chargé de cours de Chimie biologique à la Faculté des Sciences de l'Université de Paris. 1908 - Professeur de Chimie biologique à la Faculté des Sciences de l'Université de Paris.
Date du décès (âge)	16 mai 1906 (54 ans)	29 octobre 1933 (70 ans)	20 juin 1962 (95 ans)
N° de Publications	157	353	424
Venin	86 (54,8%)	45 (12,7%)	27 (6,4%)
Microbiologie	35 (22,3%)	56 (15,9%)	-
Tuberculose	-	210 (59,5%)	-
Physiologie	21 (13,4%)	-	5 (1,2%)
Biochimie	-	-	379 (89,4%)
Divers	15 (9,6%) (b)	42 (11,9%) (a)	13 (3,1%) (c)
Prix	Prix da Gama Machado – 1894 – Académie des Sciences  Montyon – 1894 – Académie des Sciences Bréant – 1898 – Académie des Sciences	Mention honorable – Barbier – 1892 – Académie de Médecine  Barbier – 1897 – Académie de Médecine Médaille d'or de la fondation Kuhlmann 1898	Prix Montyon – 1894 – Académie des Sciences

(a) Epuration biologique des eaux résiduaires, etc.

(b) Embryologie et Pathologie générale

(c) Appareils et techniques, etc.

Tableau 2 : Evènements scientifiques qui ont précédé la découverte de la sérothérapie antivenimeuse.

Année	Évènements Scientifiques	
	Thérapie microbienne	Venins et Immunité naturelle
1781		Vérification de l'immunité naturelle de la vipère et de la couleuvre contre le venin de vipère par Felice Fontana (Phisalix, 1896b).
1796	Application de la première vaccination contre la variole par Edward Jenner (Lépine, 1975).	
1843		Identification dans le venin de <i>Vipera berus</i> d'une substance protéique appelée vipérine ou échidnine, comparée aux ferments digestifs par Lucien Bonaparte (Calmette, 1907a).
1851-53		Découverte dans les venins de crapaud et de salamandre de principes alcaloïdes très actifs par P. Gratiolet et S. Cloëz (Phisalix, 1896b).
1854		Vérification de l'immunité naturelle des serpents venimeux par A. Duméril (Duméril, 1854).
1881	Atténuation des virus et vaccination du choléra des poules et du charbon par Louis Pasteur (Pasteur et al., 1881).	
1882	Découverte du bacille tuberculeux par Robert Koch (Young, 1998).	
1885	Vaccination contre la rage par Louis Pasteur (Pasteur, 1885)	
1886		Extraction d'un alcaloïde du venin de Salamandre terrestre par Zalesky (Phisalix, 1889a, 1889b, 1896b).
1887	Création des Annales de L'Institut Pasteur par E. Duclaux (Delaunay, 1962).	Résistance des pigeons au venin du serpent crotale par injection des doses de venin croissants par Henry Sewall (Sewall, 1887).
1888	Vérification d'une immunité par transfusion péritonéale contra <i>Staphylococcus pyosepticus</i> par J. Hericourt et Ch. Rechet (Hericourt & Rechet, 1888).	
	Identification de la toxine diphtérique par Émile Roux et Alexandre Yersin (Roux & Yersin, 1888).	
1889	Observations sur la vaccination antirabique par V. Babes et Lepp (Babes et Lepp, 1889).	Développement de l'idée que des inoculations successives de faibles doses de venin communiquent une certaine immunité contre des doses fortes par M. Kaufmann (Brygoo, 1982).
	Premier cours de microbiologie de l'Institut Pasteur (Delaunay, 1962).	
1890	Identification de la toxine tétanique par Knud Faber (Alouf, 1984).	
	Début de la sérothérapie avec la découverte des antitoxines par Emil Von Behring et Shibasaburo Kitasato (Alouf, 1984).	
1893		Preuves que des inoculations successives de petites quantités de venin peuvent communiquer une résistance plus grande au venin, mais qu'elles sont incapables de conférer une véritable immunité contre l'envenimation par M. Kaufmann (Brygoo, 1982).

Légende :

- Immunité naturelle.
- Propriétés du venin.
- Immunisation

## 1. Travaux de Césaire Auguste Phisalix sur le venin avant la découverte de la sérothérapie

Phisalix publie son premier travail sur les venins en août 1889 dans *l'Association française pour l'avancement des sciences*. Celui-ci et les quatre travaux suivants ont été publiés entre 1889 et 1891. L'un d'entre eux a été écrit en collaboration de P. Langlois et l'autre avec Ch. Contejean. Ces études sur le venin de la salamandre terrestre font mention de la dose mortelle selon le mode de l'introduction dans l'organisme, la production de l'accoutumance par des inoculations préventives, l'état non réfractaire de la salamandre à son propre venin, l'action du venin chez les mammifères impliquant le système nerveux, la température, le souffle et la circulation, les deux types de glandes cutanées de la salamandre (les muqueuses et les spécifiques) et le type de la sécrétion de chacune d'elles acide ou alcaline (Phisalix, 1889a, 1889b, 1890, Phisalix & Langlois, 1889, Phisalix & Contejean, 1891).

Ensuite, Phisalix commence à étudier le venin de crapaud et publie en 1893 ses deux premiers travaux aux côtés de Gabriel Bertrand, dans lesquels ils concluent qu'il existe dans le sang du crapaud des principes actifs dotés des mêmes propriétés physiologiques que dans le venin, mais à un taux très faible. Ces principes actifs proviendraient d'une sécrétion interne des glandes cutanées et cette sécrétion interne serait responsable de l'accoutumance et de l'immunité relative du crapaud à son propre poison (Phisalix & Bertrand, 1893a, 1893b).

Toujours en août 1893, Phisalix publie un travail sur la toxicité du sang de la salamandre terrestre, dans lequel il conclut que celui-ci contient un venin analogue à celui qui est sécrété par les glandes à venin et qui arrive dans le sang par le mécanisme de la sécrétion interne (Phisalix, 1893).

En décembre de cette même année, Phisalix commence aux côtés de Gabriel Bertrand ses études sur la toxicité du sang de la vipère, justifiant le choix de cet animal de la façon suivante : *"Le choix de ce reptile s'explique par l'opposition qui existe entre la composition et les propriétés de son venin et celles des venins de Crapaud et de Salamandre. Chez la Vipère en effet, le principe actif ou échidnine est une espèce de matière albuminoïde, complètement insoluble dans l'alcool, de telle sorte que ce dissolvant n'enlève au venin aucun composé toxique; en outre, les troubles et les lésions qu'il provoque sont tout à fait caractéristiques. Cette opposition devait ajouter une certaine valeur à nos nouvelles expériences si, nos prévisions étant exactes, nous*

*retrouvions l'échidnine dans le sang de la Vipère. C'est précisément le résultat auquel nous ont conduits les essais comparatifs que nous avons faits d'une part avec le venin et l'autre avec le sang*". Ils concluent qu'il y a dans le sang de la vipère quelques principes analogues à ceux du venin, dotés d'une grande activité physiologique et qui procèdent de la sécrétion interne des glandes. La présence de ces principes toxiques dans le sang doit être considérée comme la vraie cause de l'immunité de la vipère à son propre venin (Phisalix & Bertrand, 1893c).

Il est clair que la motivation de Phisalix pour se pencher sur ce sujet était purement celle d'un naturaliste, et non médicale, sans perspective thérapeutique.

En janvier 1894, Phisalix et Bertrand, tous deux imprégnés par l'esprit naturaliste, reviennent vers l'immunité naturelle. Ils écrivent un travail sur la présence de glandes à venin chez les couleuvres et la toxicité du sang de ces animaux. Ils observent qu'il existe dans le sang de la couleuvre des principes toxiques analogues à l'échidnine qui proviennent de la sécrétion interne des glandes supérieures labiales, et que la similitude physiologique et chimique de ces principes avec l'échidnine explique l'immunité de la couleuvre vis-à-vis du venin de vipère (Phisalix & Bertrand, 1894a).

Toujours en janvier 1894, Phisalix et Gley publient un article sur l'effet de la thyroïdectomie chez la salamandre, où ils concluent que l'extirpation de la glande thyroïde peut déterminer chez les vertébrés inférieurs de graves accidents et la mort (Gley & Phisalix, 1894).

Il convient est important de préciser que dans ces 11 premiers travaux, Phisalix a abordé uniquement des questions d'ordre naturaliste.

Dès le début de 1894, Phisalix et Bertrand reviennent aux études sur la toxicité du sang de la vipère et commencent à étudier la toxicité du venin de cet animal. Dans cet article publié aux *Archives de physiologie normale et pathologique*, ils affirment déjà que le venin de vipère est en partie détruit ou atténué par la chaleur suivant l'intensité et la durée du chauffage et suggèrent une analogie entre le venin et les toxines microbiennes quand ils disent que : "*les filtres de porcelaine retiennent la matière toxique du venin comme ils retiennent les toxines microbiennes*". Ils concluent qu'il existe dans le sang de la vipère des principes toxiques analogues à ceux du venin, ayant les mêmes propriétés chimiques et physiologiques et que l'immunité de la vipère pour son propre venin est due à une sécrétion interne, par les glandes spécifiques, de ces principes actifs qui imprègnent l'organisme et déterminent une accoutumance à des doses excessives de ce terrible poison (Phisalix & Bertrand, 1894b).

Le 5 février 1894, Phisalix et Bertrand présentent des expériences sur l'atténuation du venin de la vipère par la chaleur et la vaccination du cobaye contre ce venin. Ils affirment que le venin chauffé devient un vaccin tandis que le venin entier, à petites doses conduit seulement à une accoutumance progressive et lente, mais pas à une vraie vaccination. Ils formulent aussi les conclusions suivantes : il y a deux substances toxiques du venin, une substance à action phlogogène, comparable à certaines diastases, à laquelle ils proposent de réserver le nom d'*échidnase*; l'autre substance, qu'ils appellent *échidnotoxine*, a action générale qui impressionne vivement le système nerveux, trouble le fonctionnement de l'appareil vasomoteur et suffit pour amener la mort; ses effets se traduisent chez le cobaye par une hypothermie considérable. Ces deux substances sont considérablement modifiées, sinon détruites, par une température voisine de 75°C (Phisalix & Bertrand, 1894c).

Ensuite, Phisalix et Bertrand approfondissent leurs études sur les causes de l'immunité naturelle des couleuvres. Ils estiment que l'immunité des couleuvres vis-à-vis du venin de vipère résulte de la présence dans le sang de principes toxiques analogues à ceux de ce venin. Ces principes se trouvent aussi dans les grandes labiales supérieures de la couleuvre qui sont non seulement les homologues des glandes à venin de la vipère, mais encore leurs analogues, du moins en ce qui concerne la sécrétion interne (Phisalix & Bertrand, 1894d).

Il convient est important de signaler qu'avant le 5 février, lorsque Phisalix annonce ses résultats sur l'atténuation du venin de vipère par la chaleur et la vaccination du cobaye contre ce venin, il n'a jamais démontré son intérêt pour la thérapeutique et le traitement des envenimations.

Il est possible que son intérêt ait été éveillé à la suite d'une conversation avec Metchnikoff comme affirme Calmette dans une lettre envoyée à ses parents: "*Il y a 15 jours, à la suite de ma 1<sup>ère</sup> communication sur la toxicité du sang des serpents, MM. Phisalix et Bertrand, deux savants du Muséum (réputés comme assez mauvais expérimentateurs) ont demandé à M. Metchnikoff à la Société de Biologie si je ne pourrais pas mettre à leur disposition un peu de venin de cobra. M. Metchnikoff leur répondit que mon travail était presque terminé, que je ne devais plus avoir beaucoup de venin, et que d'ailleurs il était inutile de se mettre aussi à travailler cette question des venins car mes recherches à moi étaient très avancées, que j'avais trouvé non seulement l'immunisation des animaux mais même la guérison etc. – Trois jours après, Phisalix et Bertrand faisaient à l'Académie des Sciences la lecture d'une note dans laquelle ils*



*reproduisaient pour leur propre compte ce que leur avait dit M. Metchnikoff, et ils déclaraient avoir trouvé le moyen d'immuniser les animaux contre le venin à l'aide d'injections de venin chauffé"* (Lettre du 13 février 1894, Archives de l'Institut Pasteur).

En revanche, Phisalix n'était pas seulement un naturaliste. Depuis 1890, il publiait des travaux sur la microbiologie dans lesquels il aborde le *Bacillus anthracis*, la maladie charbonneuse, le *Bacillus pyocyaneus*, l'infection pyocyanique, l'entérite aiguë à colibacille, l'infection chloréiforme, la pseudo-tuberculose, le *Bacillus myophagus cuniculi*, la résistance du hérisson à la tuberculose humaine, le bacille de Koch, la septicémie du cobaye, le méningo-encéphalo-myélite aiguë, la panophtalmie infectieuse expérimentale, une forme d'hépatite toxi-infectieuse expérimentale, un cas de maladie de Maurice Raynaud, la maladie des chiens, des statistiques de vaccinations du chien contre l'infection expérimentale par le bacille spécifique, la toxine du microbe de la maladie de chiens, le polymorphisme des Pasteurella, le choléra des autruches et des nandous et les attaques épileptiformes et les zones épileptogènes chez le cobaye. En 1892 il présente un travail sur la régénération expérimentale de la propriété sporogène chez *Bacillus anthracis* préalablement supprimée par la chaleur et en 1893 il publie son travail sur l'influence de la chaleur sur la propriété sporogène du *Bacillus anthracis*, l'abolition persistante de cette fonction par hérédité de caractères acquis. Il est possible que l'idée d'utiliser le chauffage pour atténuer le venin de la vipère ait pour origine ces deux derniers travaux.

## **2. Travaux d'Albert Calmette sur le venin avant la découverte de la sérothérapie**

Calmette commence ses études sur le venin de serpent en octobre 1891, à l'époque où il se trouve à Saïgon pour créer une succursale de l'Institut Pasteur. Dans une lettre du 07 novembre 1891 Calmette explique à ses parents sa motivation : "*Depuis une douzaine de jours je suis lancé dans des recherches expérimentales on ne peut plus intéressantes sur le venin de ces fameux serpents qu'on appelle des Najas ou cobras capel et qui tuent chaque année, dans l'Inde seule, d'après les statistiques officielles du gouvernement anglais, 21.000 personnes! En Cochinchine, ces serpents passent pour plus rares. Or voici ce qui prouve que, dans tous les cas, il en existe un bon nombre : un village des environs de Bac-Lieu, presque envahi par les eaux s'est vu assaillir par une foule de cobras fuyant devant l'inondation. Les cobras entraient dans les maisons et ont piqué paraît-il 40 personnes dont 4 étaient mortes presque aussitôt. Un annamite*

*moitié psylle et moitié sorcier s'est emparé de 19 de ces animaux. L'administrateur de l'arrondissement, homme intelligent, informé du fait m'a aussitôt télégraphié pour me demander si je voulais qu'il m'envoie au laboratoire les cobras et l'annamite qui a su les prendre. J'ai accepté aussitôt, bien entendu, et les serpents me sont arrivés dans un baril. 14 étaient encore vivants. J'en ai gardé 3 dans des cages, et j'en ai tué onze pour extraire leurs glandes à venin; avec ces glandes j'ai fait une quantité de préparations qui m'ont permis d'obtenir du venin pur, facile à conserver, et je l'emploie à des expériences dont l'intérêt est très grand parce que jamais une étude aussi complète du venin n'a pu être tentée dans des conditions aussi favorables que celles que j'ai pu réunir".*

La motivation de Calmette semble être inspirée par l'esprit pasteurien de l'époque, qui était de se consacrer à la résolution des problèmes de santé qui touchaient alors la population des colonies françaises, bien comme de réaliser une recherche que puisse l'apporter notoriété.

En mars 1892, Calmette publie son premier travail sur le venin de serpent dans les Annales de l'Institut Pasteur. Il y aborde la préparation et la conservation du venin, la physiologie de l'empoisonnement comprenant l'immunité naturelle, les voies de l'introduction du venin, la non-transmissibilité de l'empoisonnement par le sang, les propriétés physico-chimiques du venin, l'action des antiseptiques et diverses substances chimiques et tente de produire une immunité artificielle contre l'empoisonnement, sans avoir vraiment atteint le succès. Pourtant, il conclut qu'il est possible de guérir les animaux de l'envenimation en neutralisant le venin absorbé par le sang à l'aide d'injections sous-cutanées de chlorure d'or dans la plaie elle-même, tout autour et vers la racine du membre affecté. Il affirme que ce traitement, appliqué à l'homme, donnera vraisemblablement les mêmes résultats heureux. Il pense que probablement l'efficacité de ce traitement s'étendra aux morsures de tous les serpents venimeux, puisque les diverses échidnines (vipérine, crotaline, najine ou élaphine, etc.) ne présentent entre elles que des différences légères d'action physiologique, et tous les auteurs qui ont entrepris des recherches sur le venin des ophidiens exotiques sont d'accord pour affirmer que celui du cobra est le plus actif (Calmette, 1892).

En 1892 Calmette a reçu une mention honorable, referant au Prix Barbier, de l'Académie de Médecine pour une étude sur l'action curative et préservatrice du chlorure d'or contre le venin de *Naja tripudians* ou *Cobra Capel*. "*La morsure de ce serpent est redoutable, et fait périr chaque année en Conchinchine un trop grand*

*nombre de nos soldats. Aussi M. Calmette aurait-il obtenu un prix si l'efficacité du chlorure d'or eût été démontrée. Malheureusement les preuves qu'il fournit ne sont pas convaincantes"* (Bulletin de l'Académie de Médecine, 1892, T. 27, p. 802).

Ce n'est que le 13 janvier 1894 qu'il publie son deuxième travail sur le venin à propos de la toxicité du sang de Cobra capel. Dans cet article, il cite le travail de Phisalix et Bertrand sur la toxicité du sang de la vipère (Phisalix & Bertrand, 1893c). Il conclut que le sang du Cobra capel est très toxique, que les symptômes d'envenimation sont exactement les mêmes que ceux produits par inoculation du venin, que le sang du cobra n'est pas toxique pour les grenouilles, pour les poissons, ni pour une petite espèce de couleuvre non venimeuse. Il conclut également que la couleuvre s'est montrée tout à fait réfractaire au venin, de même que le Cobra et que l'injection préalable de petites doses non mortelles de sang de Cobra pur ne donnait aucune immunité aux animaux, qui succombent à des inoculations ultérieures de venin (Calmette, 1894a).

### **3. La découverte de la sérothérapie antivenimeuse**

La présentation de la découverte de la sérothérapie antivenimeuse a eu lieu lors de la séance de la Société de Biologie du 10 février 1894, par des chercheurs de deux institutions françaises: d'une part, Césaire Auguste Phisalix et Gabriel Bertrand du Muséum National d'Histoire Naturelle, et d'autre part, Albert Calmette de l'Institut Pasteur de Paris.

Phisalix et Bertrand présentent leur travail classique sur la propriété antitoxique du sang des animaux vaccinés contre le venin de vipère (Phisalix & Bertrand, 1894e). Ils utilisent le venin chauffé pour immuniser les animaux et après le sérum de ceux-ci comme agent thérapeutique, neutralisant le venin circulant (Tableau 3). Ils affirment que cette méthode est plus efficace que l'accoutumance. Ils déclarent aussi qu'ils espèrent obtenir des modifications du sang suffisamment intenses pour qu'il puisse être utilisé comme agent curatif chez l'homme.

Calmette présente son travail sur l'immunisation artificielle des animaux contre le venin des serpents, et la thérapeutique expérimentale des morsures venimeuses (Calmette, 1894b). Il a étudié simultanément le venin de quatre espèces différentes de serpents: *Naja tripudians*, la *Vipère pelias berus* (vipère de France) et deux serpents très dangereux d'Australie, *Pseudechis porphyriacus* (serpent noir) et *Hoplocephalus curtis* (serpent tigre). Il affirme que les venins de ces espèces subissent, par le chauffage,

certaines modifications dans leurs effets, mais leur toxicité n'est détruite qu'à des températures voisines de 100 degrés. Il est pas d'accord avec Phisalix et Bertrand sur la question de la perte de toxicité du venin de vipère de France chauffé pendant cinq minutes à 75, 80 et 90 degrés. Il présente trois procédés différents pour donner aux lapins une immunité solide contre une dose au moins huit fois mortelle de venin de cobra et de venin de vipère (Tableau 3). Il déclare qu'il espère pouvoir traiter avec succès les personnes mordues, d'abord par des injections d'hypochlorites alcalins autour de l'inoculation venimeuse, et ensuite par des injections de sérum thérapeutique qui entraveront les phénomènes généraux produits dans l'organisme par l'envenimation ophidienne. Il affirme que le traitement des morsures de serpents venimeux par le chlorure de chaux est très efficace, et qu'il empêche sûrement la mort toutes les fois qu'on l'emploie avant l'apparition des symptômes d'asphyxie bulbaire.

Tableau 3: Protocoles adoptés

Chercheurs	Césaire Auguste Phisalix et Gabriel Bertrand	Albert Calmette
Espèces de serpents et Chauffage adopté	<i>Vipera aspis</i> : 75 ou 80 degrés pendant 5 minutes	<i>Vipera pelias berus</i> (Vipère de France): 95 et 97 degrés. <i>Naja tripudians</i> (Cobra capel): 97 et 98 degrés pendant 20 minutes. <i>Pseudechis porphyriacus</i> (noir): 99 et 100 degrés. <i>Hoplocephalus curtis</i> (tigre): 100 et 102 degrés pendant 15 minutes.
Méthodes d'immunisation	Injection du venin de la vipère atténué par la chaleur. <u>Protocole (I)</u> : 1. Prendre une dose de venin qui correspond à 0,5 milligrammes de venin sec; 2. Chauffer le venin à 75 degrés pendant 5 minutes; 3. Inoculer cette dose sous la peau de la cuisse du cobaye. <u>Protocole (II)</u> : 1. Prendre une dose de venin qui correspond à 0,6 milligrammes de venin sec; 2. Chauffer le venin à 80 degrés pendant 5 minutes; 3. Inoculer cette dose sous la peau de la cuisse du cobaye.	<u>Protocoles</u> : 1. Accoutumance à des doses progressives de venin chauffé. 2. Injection d'une dose plusieurs fois mortelle de venin pur, suivie des injections de chlorure de chaux. 3. Injection, plusieurs fois répétée, de mélanges de venin à dose mortelle avec des quantités décroissantes de chlorure d'or ou mieux d'hypochlorite de chaux ou de soude.
Temps	48 heures	Trois semaines.
Sérum est antitoxique	<u>Protocole (I)</u> : 1. Défibriner le sang et mélanger à la dose de 15 centimètres cubes avec 0,3 milligrammes de venin (supposé sec); 2. Injecter ce mélange dans la cavité péritonéale d'un cobaye; 3. Survie de l'animal. <u>Protocole (II)</u> : 1. Défibriner le sang et mélanger à la dose de 12 centimètres cubes avec 0,5 milligrammes de venin (supposé sec); 2. Injecter ce mélange dans la cavité péritonéale d'un cobaye; 3. Survie de l'animal. <u>Protocole (III)</u> : Inoculer 0,3 milligrammes de venin dilué dans 3 centimètres cubes de sérum antitoxique sans occasionner de troubles.	<u>Protocole (I)</u> : 3 centimètres cubes de sérum d'un lapin immunisé contre le venin de vipère, mélangés, in vitro, avec 16 milligrammes de ce venin, dose capable de tuer un lapin de 4 kilogrammes, rendent ce venin inoffensif. <u>Protocole (II)</u> : Cette dose du même sérum détruit aussi l'activité de 1 milligramme de venin de cobra capel, dose également mortelle pour un lapin de 4 kilogrammes.
Sérum est préventif		Injection de 4 centimètres cubes de sérum de lapin immunisé; à un nouveau lapin permet à celui-ci de supporter sans malaise une dose quatre fois mortelle de venin pur. L'inoculation du venin peut être effectuée sans danger une heure et demie après l'injection sous-cutanée de sérum préventif.
Sérum est thérapeutique		Avec 3 centimètres cubes de sérum immunisant de vipère, injectés par moitié sous la peau et dans les veines d'un lapin envenimé depuis une heure par 12 milligrammes de venin de vipère, on obtient une guérison parfaite.
Traitement		Traitement des morsures de serpents venimeux L'emploi d'injections sous-cutanées de chlorure de chaux dilué à 1/36° dans la plaie elle-même, tout autour et vers la racine du membre affecté.

### 3.1. Sur la question de l'utilisation du venin de vipère chauffé comme vaccin

Le 10 février, Phisalix et Bertrand publient une réponse à Calmette qui a mis en doute l'efficacité du venin chauffé comme vaccin. Ils croient que cette divergence dans les résultats est due aux conditions expérimentales, comme le mode de préparation du venin, les conditions du chauffage et la nature du réactif physiologique qui sert à apprécier les modifications produites par la chaleur. Ils détaillent ces conditions et concluent que les expériences de Calmette ont été faites d'une manière différente et pour cette raison ne peuvent pas infirmer leurs conclusions. Ils espèrent faire des expériences comparatives pour arriver à la véritable solution (Phisalix & Bertrand, 1894f).

Dans une lettre envoyée à ses parents le 21 février 1894, Calmette donne son avis sur cette question : *"Les expériences que je devais faire en commun avec Phisalix et Bertrand sont terminées à peu près : elles ont failli annoncer entre nous un conflit de personnes car le jeune Bertrand, préparateur du laboratoire de chimie du Muséum m'a dit lundi dernier que le venin que je leur avais apporté n'était pas ce que je leur disais être, c'est-à-dire du venin de vipère, mais plus probablement du venin d'autres serpents puisqu'il ne se comportait pas comme le leur. Sur cette insinuation plus que malveillante, j'avais pris congé de ces messieurs en leur disant qu'il m'était désormais inutile de travailler avec eux et que j'avais bien l'honneur de les saluer. Hier ils sont venus à l'Institut Pasteur me faire les excuses et m'expliquer qu'ils n'avaient nullement eu l'intention de me blesser, qu'ils avaient voulu dire seulement que mon venin n'avait pas été recueilli ni manipulé dans les mêmes conditions que le leur, et que ces différences pouvaient expliquer les différences de résultats obtenus sous nos expériences comparatives. Le fait est que nous avons constaté ensemble que leur venin chauffé à 80° ne tue plus, comme ils l'ont dit et que le mien chauffé par eux-mêmes au même degré tue encore. Il y a donc une différence de virulence dans nos venins, nous avons raison tous les deux et le débat ne pourra être tranché d'une façon définitive que quand nous pourrons nous procurer des vipères vivantes au printemps. Quant à leurs expériences sur le sérum il est presque impossible de se rendre compte s'ils les ont réellement faites ou s'ils les ont publiées d'après mes propres résultats dont ils avaient eu connaissance. Enfin il n'y a pas à s'en préoccuper, car ma communication à moi est tellement plus complète que la leur, au point de vue théorique et pratique, qu'ils ne me nuisent en rien. M. Roux qui les a vus hier chez moi à l'Institut Pasteur leur a dit sans se*

*gêner ce qu'il pensait de leurs expériences très incomplètes : je crois qu'ils n'insisteront plus. De mon côté, au lieu de faire une nouvelle communication lundi à l'Académie des Sciences comme j'en avais l'intention, je vais attendre au samedi suivant et je lirai à la société de biologie une nouvelle note dans laquelle je publierai nos expériences comparatives et celles que j'aurais faites jusqu'à ce moment. Je ne porterai le débat à l'Académie de médecine que plus tard quand mes travaux seront tout à fait sur le point d'être terminés. Et puis il faut bien que je garde aussi quelque chose pour le Congrès de Rome".*

Dans une lettre du 28 février 1894, Calmette exprime son opinion sur ce sujet : *"Samedi je vais envoyer une nouvelle note à la Société de Biologie au sujet des expériences que j'ai faites avec le venin de Phisalix et Bertrand : ces expériences sont, en partie, confirmation des leurs mais d'après M. Roux et moi, leur interprétation est tout à fait fausse. Néanmoins pour ne pas entrer en guerre avec le Muséum je ne les tomberai que modérément laissant à un avenir prochain le soin d'élucider certains points qui restent obscurs. Nous sommes sur la voie, M. Roux et moi de faits tout à fait importants relatifs à l'immunité contre les maladies infectieuses en général, par suite de l'analogie très étroite que présentent les venins avec certaines toxines microbiennes, celles de la diphtérie et du tétanos en particulier".*

Le 3 mars 1894, Calmette présente à la Société de Biologie un travail sur l'atténuation des venins par le chauffage et l'immunisation des animaux contre l'envenimation. Dans cet article, il explique la divergence entre les résultats trouvés par Phisalix et Bertrand et par lui-même, par la différence de toxicité qui existe entre les venins employés. Le sang des cobayes ayant reçu des doses non mortelles de venin de vipère chauffé devient préventif. Si on le mélange en quantité considérable avec une dose mortelle minima de venin entier, celui-ci devient inoffensif, comme l'ont montré Phisalix et Bertrand. Il affirme aussi que ce résultat est exactement le même si, au lieu de venin chauffé, on inocule aux animaux une dose non mortelle de venin entier. Au bout de quarante-huit heures, le sang des cobayes inoculés dans ces conditions est déjà manifestement antitoxique. Il présente une autre méthode d'immunisation qui consiste à traiter préventivement les animaux par certaines substances chimiques, comme l'hypochlorite de chaux, sans mélange de venin. C'est ainsi qu'il suffit d'injecter pendant quatre ou cinq jours de suite à des lapins, sous la peau, une dose de 6 à 8 centimètres cubes d'une solution d'hypochlorite de chaux au 1/60<sup>e</sup>, pour rendre ces

animaux tout à fait réfractaires à l'inoculation d'une dose deux fois mortelle de venin (Calmette, 1894c).

Calmette commente ce travail dans une lettre du 07 mars 1894 envoyée à ses parents : *"Je vous envoie par ce courrier la Semaine médicale, mais elle ne donne qu'un compte rendu succinct de ma communication à la Biologie. Si le Bulletin la publie plus complète je vous l'enverrai. Cette fois Phisalix n'a pas trouvé un argument à opposer à la démonstration que j'ai faite de ce fait qu'une dose non mortelle de venin non chauffé produisait exactement les mêmes effets que son venin chauffé. L'incident est clos, au moins provisoirement. Je travaille toujours et je prépare mon mémoire pour les Annales Pasteur afin de le remettre à M. Roux avant mon départ pour Rome"*.

### **3.2. Sur la querelle de priorité**

Dans le XI<sup>e</sup> Congrès international de médecine de Rome, 1894, Phisalix et Bertrand présentent leur travail sur la vaccination et accoutumance du cobaye contre le venin de vipère et Calmette présente son travail sur les propriétés du sérum des animaux immunisés contre le venin des serpents ; thérapeutique de l'envenimation.

Phisalix et Bertrand affirment que chez le cobaye, par des inoculations lentes et progressives, est déterminée une accoutumance pour des doses mortelles du venin de vipère, mais c'est par une sorte de mithridatisme dont les résultats diffèrent absolument de ceux d'une vaccination réelle, telle que ils l'ont établie dans des travaux antérieurs. Ils concluent qu'il est certain que les processus physiologiques, qui aboutissent à l'accoutumance d'une part, à la vaccination d'autre part, ne sont pas identiques et qu'il y a lieu de distinguer ces deux procédés d'immunisation (Phisalix & Bertrand, 1894g).

Calmette affirme qu'on peut immuniser les animaux contre le venin des serpents, soit au moyen d'injections répétées de doses d'abord faibles, puis progressives de venin, soit au moyen d'injections successives de venin mélangé à des substances chimiques parmi lesquelles il cite le chlorure d'or ou les hypochlorites de soude ou de chaux. Il conclut que le sérum des animaux immunisés est à la fois préventif, antitoxique et thérapeutique et qu'il possède ces propriétés, non seulement à l'égard du venin qui a servi à immuniser l'animal dont on l'a retiré, mais aussi à l'égard de venins d'autres origines. Il pense qu'il convient de tenter, le plus tôt possible, des expériences chez l'homme et, pour cela, il est nécessaire d'immuniser de grands animaux, capables de fournir de grandes quantités de sérum. Il a déjà commencé cet essai avec des chiens.



Il suggère qu'en attendant d'employer la sérothérapie contre les morsures venimeuses, on doit utiliser du chlorure de chaux pour traiter les personnes mordues. Il conclut aussi que l'intervention simple à l'aide du chlorure de chaux, sans ligature, était toujours efficace pour le lapin vingt minutes après l'inoculation sous-cutanée ou intramusculaire d'une dose mortelle de venin en deux heures pour cet animal. Au-delà de vingt minutes et jusqu'à cinquante minutes, l'intervention est encore très souvent utile (Calmette, 1894d).

Le 23 avril 1894, Phisalix et Bertrand publient un article avec observations à propos de la Note de Calmette relative au venin des serpents. Dans cet article, ils font une rétrospective de leurs derniers travaux présentés à l'Académie des Sciences le 5 et le 12 février, l'un sur l'atténuation du venin de vipère par la chaleur et la vaccination du cobaye contre ce venin (Phisalix & Bertrand, 1894c) et l'autre sur la propriété antitoxique du sang des animaux vaccinés contre le venin de vipère (Phisalix & Bertrand, 1894e). Ils affirment qu'il est peut-être possible d'employer le sérum antitoxique comme agent thérapeutique. Ils demandent l'antériorité, parce que Calmette qui avait nié l'exactitude de leurs résultats concernant la vaccination antivipérique (Calmette, 1894b), mais qui avait dû revenir ensuite sur son assertion (Calmette, 1894c), a présenté une note (Calmette, 1894d) dans laquelle il annonce exactement ce qu'ils ont démontré avant sans citer leurs recherches (Phisalix & Bertrand, 1894h).

Le 30 avril 1894, Calmette présente à l'Académie des Sciences un travail sur les propriétés du sérum des animaux immunisés contre les venins de diverses espèces de serpents. Il affirme que le sérum d'un animal solidement immunisé contre une dose vingt fois mortelle de l'un quelconque des venins expérimentés, possède les mêmes propriétés préventives et thérapeutiques à l'égard de tous les autres venins. Tous ces venins se comportent aussi de la même manière à l'égard des hypochlorites de soude ou de chaux. Sur la réclamation de priorité présentée par Phisalix et Bertrand, Calmette fait remarquer que *"leur communication du 5 février se rapportait seulement à l'atténuation du venin de vipère par la chaleur et à la vaccination du cobaye contre ce venin. Il n'y était nullement question des propriétés du sérum des animaux vaccinés. Ce n'est que le 12 février, c'est-à-dire huit jours après, que ces savants ont fait connaître quelques-unes de leurs expériences se rapportant au pouvoir antitoxique in vitro du sérum immunisé mélangé au venin, et qu'ils ont annoncé "qu'ils espéraient obtenir des modifications du sang suffisamment intenses pour qu'il puisse être utilisé comme agent*

thérapeutique et que quelques résultats favorables les encourageaient dans cette voie". Or, le 10 février, deux jours avant la deuxième Note de MM. Phisalix et Bertrand, j'avais communiqué à la Société de Biologie les résultats non seulement encourageants, mais positifs, de prévention et de thérapeutique de l'envenimation que j'obtenais avec des sérums d'animaux immunisés. La priorité, en ce qui concerne la détermination exacte des pouvoirs antitoxique, préventif et thérapeutique des sérums d'animaux immunisés contre le venin, m'appartient donc incontestablement" (Calmette, 1894e).

Le 7 mai 1894, Phisalix et Bertrand publient un article à l'Académie des Sciences sur la réclamation de Calmette à propos du sang antitoxique des animaux immunisés contre le venin des serpents, où ils affirment que Calmette n'a aucune raison de réclamer la priorité concernant cette découverte, parce qu'ils ont présenté des résultats sur ce sujet avant lui. Ils affirment : "La Note que nous avons présentée le 12 février à l'Académie des Sciences est exactement la même que celle que nous avons communiquée à la Société de Biologie le 10 février, dans la séance où M. Calmette a lu la sienne, et avant même qu'il eût pris la parole. Au Bulletin de la Société de Biologie (16 février 1894), notre Note, page 111, est la première en tête du numéro où celle de M. Calmette vient à la page 120. Du reste, en raison de la place limitée dont nous disposions aux Comptes rendus, nous avons dû scinder l'exposé de nos recherches sur la vaccination antivipérique et son mécanisme, nous contentant d'annoncer notre découverte relative au sang antitoxique dans un article de la Semaine médicale du 7 février. D'après l'extrait qu'en donne M. Calmette (Bulletin de la Société de Biologie du 16 février), c'est cet article qui lui a servi de base pour les contestations dont nous avons déjà parlé et que de nouvelles recherches lui ont fait abandonner (Bulletin de la Société de Biologie du 9 mars 1894)" (Phisalix & Bertrand, 1894i).

En 1894 l'Académie des Sciences a décerné le prix Montyon aux MM. Phisalix et Bertrand pour leur travail : "Recherches expérimentales sur le venin de vipère. Propriétés antitoxiques du sang des animaux vaccinés contra le venin de vipère".

En 1897 l'Académie de Médecine a décerné le prix Barbier à M. Calmette pour un mémoire sur *Le venin des serpents et sur l'emploi thérapeutique du sérum antivenimeux*, et trois brochures afférentes au même sujet. "Dans cette série de travaux, il a fait connaître une nouvelle méthode de sérothérapie, qui a donné les résultats les plus remarquables. Et ce qui en prouve bien l'excellence, les résultats en ont été contrôlés et vérifiés par une commission réunie aux laboratoires du Royal Collège de Londres ; les conclusions formulées par cette commission se terminent par la phrase

suivante : *Nous recommandons avec instance la généralisation de cette méthode à la fois chez les hommes et chez les animaux. A ce témoignage si important des savants anglais, se joint celui d'un explorateur français, M. Raoul, qui rend un hommage enthousiaste au nouveau traitement imaginé par M. Calmette, en proclamant que, grâce à lui, plusieurs membres de la mission qu'il dirigeait ont été sauvés d'une mort certaine*" (Bulletin de l'Académie de Médecine, 1897, T. 38, pp. 489-496, pp. 616-617).

En 1898, la commission du prix Bréant ne pouvant décerner le prix à aucun des travaux présentés le décerne (5.000 francs) à M. Phisalix pour ses travaux sur l'envenimation contre les poisons et pour la découverte des sérums antivenimeux.

#### **4. Travaux de Césaire Auguste Phisalix après la découverte de la sérothérapie antivenimeuse**

Après la découverte de la sérothérapie antivenimeuse, Phisalix et Bertrand publient dans les *Archives de Physiologie normale et pathologique* un travail concernant les recherches expérimentales sur le venin de vipère, l'atténuation par la chaleur et la vaccination contre ce venin. Cet article apporte une description historique intéressante sur l'étude des venins. Il part de la notion des venins solubles d'origine microbienne introduite par le physiologiste M. Chauveau, laquelle fait naître dans l'esprit d'un grand nombre d'expérimentateurs l'idée que les cellules de l'organisme, et en particulier les cellules glandulaires, pourraient comme les cellules microbiennes, fabriquer les venins divers. Quelques physiologistes avaient attiré l'attention sur les analogies présumées entre les virus et les venins de serpent, sans toutefois présenter aucune démonstration directe. Dans cet article, Phisalix et Bertrand comparent le venin de la vipère aux toxines microbiennes et montrent la similitude existant dans l'atténuation par la chaleur et la transformation du venin en substance vaccinante (Phisalix et Bertrand, 1894j).

Ensuite, Phisalix et Bertrand publient dans cette même revue leur travail sur les propriétés antitoxiques du sang des animaux vaccinés contre le venin de vipère. Ils concluent que dans la vaccination antivipérique, l'immunité résulte de la formation d'une substance antitoxique neutralisant physiologiquement les effets du venin et qui semble dériver d'une action chimique entre l'échidno-vaccin et l'un des principes du sang (Phisalix & Bertrand, 1894k).

Le 20 août 1894, Phisalix et Contejean présentent à l'Académie des Sciences leur travail sur les propriétés antitoxiques du sang de la salamandre terrestre

(*Salamandra maculosa*) vis-à-vis du curare. Ils concluent que le sang de la salamandre terrestre renferme une substance antitoxique vis-à-vis du curare, substance dont l'action protectrice s'exerce non seulement sur l'animal qui la sécrète, mais encore sur la grenouille qui est le véritable réactif physiologique du curare (Phisalix & Contejean, 1894).

Le 26 novembre 1894 et au début de l'année 1895, Phisalix & Bertrand publient deux articles sur les effets de l'ablation des glandes à venin chez la vipère (*Vipera aspis* Linn.) dans lesquels ils concluent après quelques expériences qu'une partie au moins des principes toxiques du sang de la vipère provient des glandes venimeuses: ils sont élaborés et libérés par elles dans la circulation par un mécanisme de la sécrétion interne. Ils pensent que les résultats obtenus apportent une preuve directe de la théorie de la sécrétion interne des glandes (Phisalix & Bertrand, 1894l, 1895a).

Toujours au début de l'année 1895, Phisalix publie deux articles sur les variations de virulence du venin de vipère. Il affirme que de nombreux travaux ont démontré que les sécrétions microbiennes varient en quantité et en qualité, suivant les conditions dans lesquelles se sont développés les microbes. Selon l'analogie établie entre ces sécrétions et le venin de la vipère, il estime que celui-ci présente, suivant les conditions d'existence de l'animal, des différences du même ordre. Il a étudié comme causes susceptibles de modifier la qualité du venin la variété, le sexe, l'âge, la saison et la localité. Il conclut que seule l'influence de la saison et de la localité sont vraiment efficaces (Phisalix, 1895a, 1895b).

Le 29 mars 1895, Phisalix et Bertrand publient un article sur les quelques particularités relatives aux venins de vipère et de cobra. Ils affirment qu'il y a d'autres facteurs de variations sur l'activité du venin de vipère que la saison et que ces variations semblent dépendre de races particulières, qu'on ne trouve que dans certaines localités. Ils concluent que "*Le venin de serpents diffère non seulement d'une espèce à l'autre, mais aussi chez la même espèce; c'est ainsi que, chez la vipère, il contient plusieurs substances, dont l'une au moins peut manquer chez certains individus et à certaines époques. Ces individus semblent appartenir à des races physiologiques que seuls les caractères morphologiques n'auraient pu mettre en évidence*" (Phisalix & Bertrand, 1895b).

Le 28 mai 1895, Phisalix et Bertrand publient dans le Bulletin du Muséum d'Histoire Naturelle un travail sur l'emploi et le mode d'action du chlorure de chaux contre la morsure des serpents venimeux. Ils citent deux articles de Calmette, dans

lesquels sont préconisées les propriétés thérapeutiques des hypochlorites qui produiraient le même effet vaccinal que le venin chauffé (Calmette, 1894d, 1894f). Phisalix et Bertrand affirment que toutes leurs expériences concordent à démontrer que la solution de chlorure de chaux préconisée contre la morsure des serpents venimeux n'a qu'une action locale. Elle détruit le venin et modifie les tissus, et fait ainsi obstacle à l'absorption du toxique. Ils concluent qu'au point de vue pratique les injections de chlorure de chaux faites en d'autres points que celui de la morsure, n'ayant aucune action immunisante, doivent être évitées et que si l'on voulait essayer cet antidote, il faudrait l'injecter plutôt en profondeur que sous la peau, à l'endroit même où les crochets ont pénétré (Phisalix et Bertrand, 1895c).

Le 27 juillet 1895, Phisalix et Bertrand présentent à la Société de Biologie leurs recherches sur l'immunité du hérisson contre le venin de vipère. Ils partent du fait que le hérisson est un actif destructeur de vipères et ainsi admettent qu'il possède un moyen de protection contre les morsures de ses dangereuses victimes. Ils affirment que la résistance du hérisson au venin de vipère est, en effet, à poids égal, 35 à 40 fois plus grande que celle du cobaye. Ils expliquent l'immunité naturelle du hérisson par la présence dans le sang d'une substance immunisante, sans affirmer s'il s'agit d'une substance antitoxique ou vaccinnante, ou même d'un mélange des deux, capable de neutraliser les effets toxiques du venin. La protection avec le sérum chauffé du hérisson à 58 degrés pendant 15 minutes est de courte durée et disparaît après quelques jours. Pour obtenir un sérum d'une activité assez grande pour être utilisé comme moyen thérapeutique, ils suggèrent la recherche des espèces plus réfractaires que le hérisson, comme la mangouste (Phisalix & Bertrand, 1895d).

Le 18 novembre 1895, Phisalix et Bertrand présentent à l'Académie des Sciences un travail sur l'emploi du sang de vipère et de couleuvre comme substance antivenimeuse. Ils concluent : *"chez la vipère et la couleuvre, il y aurait, comme en général chez les animaux vaccinés artificiellement, production de substances antitoxiques par suite d'une réaction défensive de l'organisme. D'après cela, on pourrait peut-être expliquer l'immunité de ces reptiles pour leur propre venin plutôt par une sorte d'autovaccination que par accoutumance. Mais, à supposer même qu'il n'en soit pas ainsi, l'existence de principes antivenimeux dans le sang de la vipère et de la couleuvre n'en a pas moins une signification importante au point de vue de la physiologie générale: elle démontre une fois de plus que, dans l'organisme, à mesure*

*que des cellules sécrètent une toxine, il se produit une réaction antagoniste dont le résultat est la formation d'une antitoxine spécifique"* (Phisalix & Bertrand, 1895e).

Le 26 novembre 1895, Phisalix et Bertrand publient l'article "comment le hérisson résiste aux morsures de la vipère". Ils affirment que la résistance du hérisson pour le venin de vipère, est, à poids égal, 35 à 45 fois plus grande que celle du cobaye et que son immunité naturelle est due à la présence dans son sang d'une substance immunisante. Ils expliquent l'utilisation de l'expression générale de substance immunisante parce qu'ils ne peuvent encore affirmer s'il s'agit d'une substance antitoxique ou vaccinante, ou même d'un mélange des deux. Ils concluent par leurs expériences que cette substance immunisante n'est pas spéciale au hérisson, parce qu'il y a dans le sang d'un grand nombre d'animaux des substances capables de neutraliser les effets du venin et de certains toxines (Phisalix & Bertrand, 1895f).

Le 28 janvier 1896, Phisalix et Bertrand publient un travail sur les relations qui existent entre les deux procédés d'immunisation contre les venins : l'accoutumance et la vaccination. Ils expliquent que l'accoutumance, dérivé du procédé de Mithridate, est employée depuis longtemps pour habituer l'organisme à différents poisons et la vaccination est plus récente et a pour but de rendre l'organisme insensible à un virus par l'inoculation préalable de ce même virus atténué. Ils concluent que "*Dans la vaccination, la séparation des substances toxiques et vaccinant est produite artificiellement en dehors de l'organisme ; on détruit les premières pour n'injecter que les secondes; dans l'accoutumance, au contraire, c'est l'organisme lui-même qui produit cette séparation. Dans l'une comme dans l'autre, il y a réaction de l'organisme qui conduit à la formation de substances antitoxiques. Cette réaction se produit seule dans la vaccination ; dans l'accoutumance, elle est troublée et momentanément masquée par une réaction simultanée due aux substances toxiques. D'après cette manière de voir, l'accoutumance se confond avec la vaccination, si l'on n'envisage que le but, c'est-à-dire l'immunisation de l'organisme*". Ils ajoutent que: "*En ce qui concerne les venins et probablement les toxines microbiennes, le processus le plus important d'où résulte l'accoutumance consiste dans la réaction antitoxique de l'organisme, et, à ce point de vue, l'accoutumance peut être considérée comme une vaccination progressivement croissante*" (Phisalix & Bertrand, 1896a).

Le 25 février 1896, Phisalix et Varigny publient leurs recherches expérimentales sur le venin du scorpion *Buthus australis*. Ils présentent leurs résultats sur l'action du venin de scorpion *Buthus australis*, le mode d'action de ce venin sur le cochon d'Inde et

ses symptômes, la toxicité du venin du scorpion, la résistance du scorpion à son propre venin, la toxicité du sang de *Buthus australis* et la toxicité comparée du venin selon les espèces (Phisalix & Varigny, 1896).

Le 29 février 1896, Phisalix présente un article sur l'atténuation du venin de vipère par les courants à haute fréquence comme une nouvelle méthode de vaccination contre ce venin. Il cite le travail de d'Arsonval et Charrin (d'Arsonval et Charrin, 1896) qui ont montré l'influence modificatrice exercée par les courants à haute fréquence sur les toxines microbiennes. Phisalix déclare que *"en raison de la similitude qui existe entre ces toxines et les venins fondée sur un certain nombre de propriétés physiques et physiologiques, je pense en rechercher si le parallélisme se poursuivait sur ce nouveau terrain"*. Il conclut que *"la haute fréquence atténue le venin de vipère et que le venin ainsi atténué possède des propriétés vaccinantes très accentuées"* (Phisalix, 1896a).

Le même jour, Phisalix publie un article sur *"l'état actuel de nos connaissances sur les venins et la production de l'immunité contre les venins inoculés par morsure"*. Il fait une rétrospective de ses travaux sur les venins. Il explique sa méthodologie de recherche par l'affirmation suivante *"étudier les procédés naturels de défense de l'organisme, là où ils sont le plus développés, c'est-à-dire chez les animaux réfractaires aux venins, dans le but de découvrir les lois et le mécanisme de l'immunité, telle est l'idée directrice qui m'a tout d'abord inspiré"*. Il termine en concluant : *"dans le traitement de morsures de serpents venimeux, la première attitude à adopter, c'est de faire sortir le venin de la plaie et de neutraliser celui qui est resté fixé dans les tissus. La méthode ordinaire, ligature élastique, succion, pression avec les doigts, lavages, injections interstitielles de chlorure de chaux, de permanganate de potassium ou d'acide chromique répond à ce but et suffit, dans la majorité des cas, à empêcher la mort. Mais la guérison sera, pour ainsi dire, certaine, si l'on peut instituer assez vite le traitement par le sérum antivenimeux"* (Phisalix, 1896c).

Le 24 mars 1896, Phisalix et Bertrand publient un travail sur l'existence à l'état normal de substances antivenimeuses dans le sang de quelques mammifères sensibles au venin de vipères. Ils affirment que leurs expériences établissent, d'une manière catégorique, l'existence de substances antivenimeuses à l'état normal dans le sang de certains mammifères. Ils pensent que ces substances, dont la quantité varie d'une espèce à l'autre, sont susceptibles d'augmenter chez un animal, sous l'influence de certaines excitations, en particulier celle qui résulte des injections vaccinantes. Dans ce cas, l'immunité artificielle consisterait dans l'exagération d'un moyen de défense naturel de

l'organisme. Cette manière d'interpréter les faits est d'autant plus vraisemblable qu'elle ramène aux mêmes lois les phénomènes de l'immunité naturelle et d'immunité artificielle (Phisalix & Bertrand, 1896b).

Le 26 mai 1896, Phisalix publie un travail sur la démonstration directe de l'existence, dans le venin de vipère, de principes vaccinateurs indépendants des substances toxiques. Selon une expérience répétée plusieurs reprises, il affirme : "*après filtration sur porcelaine, le venin de vipère a perdu sa toxicité et possède des propriétés vaccinateurs*". Il ajoute : "*les substances vaccinateurs qui ont traversé le filtre ont donc la plus grande analogie avec celles du venin chauffé et, comme vraisemblablement elles n'ont pas été produites par l'action du filtre, il faut admettre qu'elles existent primitivement dans le venin de vipère, à côté des substances toxiques*". Ainsi il déduit : "*dans le venin de vipère, les matières vaccinateurs sont distinctes des matières toxiques. Leur séparation mécanique par le filtre apporte un appui expérimental direct à la théorie de la vaccination par des substances spécifiques. Toutefois, avec ce seul fait, ce serait aller trop loin que de généraliser cette théorie, d'autant plus que l'immunisation peut se réaliser par divers mécanismes*" (Phisalix, 1896c).

Le 15 juin 1896, Phisalix présente un travail sur l'action du filtre de porcelaine sur le venin de vipère : séparation des substances toxiques et des substances vaccinateurs. Il a vérifié qu'après la filtration sur porcelaine, le venin de vipère a perdu sa toxicité et possède des propriétés vaccinateurs. Il conclut : "*dans le venin de vipère, les matières vaccinateurs sont distinctes des matières toxiques. Il ajoute aussi qu'au point de vue pratique, la filtration est préférable au chauffage, parce qu'elle permet d'isoler les substances vaccinateurs sans en affaiblir les propriétés*" (Phisalix, 1896d).

Le 25 juillet 1896, Phisalix et Bertrand présentent leur travail sur la toxicité du sang de Cobra Capello. Dans cet article ils vérifient, contrairement à ce qu'avait affirmé Albert Calmette, que le pouvoir toxique du sang d'ophidiens n'est pas sensiblement le même d'une espèce à l'autre, mais qu'il produit cependant chez les animaux auxquels on l'inocule des effets semblables à ceux du venin (Phisalix et Bertrand, 1896c).

Le 24 novembre 1896, Phisalix publie un travail sur l'antagonisme physiologique des sécrétions des glandes labiales supérieures et des glandes venimeuses chez la vipère et la couleuvre. Il conclut : "*la découverte des glandes venimeuses suivie de l'étude du venin et du sang, chez les couleuvres, a apporté à cette manière de voir l'appui d'une vérification expérimentale. Le venin et le sang de la couleuvre possèdent en effet les mêmes propriétés physiologiques que le venin et le sang de la vipère, d'une*



*part, et d'autre part, le venin et le sang des Protéroglyphes (cobra, ophiophage) déterminent des symptômes d'empoisonnement complètement différents de ceux de l'envenimation vipérique. Si l'on ajoute à cela que le venin de couleuvre atténué par la chaleur ou inoculé à dose non mortelle devient un vaccin contre le venin de vipère et que les glandes labiales de la couleuvre, à l'égal de celles de la vipère, vaccinent aussi contre son venin, on sera convaincu qu'il y a non seulement homologie, mais encore analogie entre ces glandes, et que la parenté entre les colubridés aglyphodontes et les vipéridés peut être admise comme définitivement établie"* (Phisalix, 1896e).

Le 22 décembre 1896, Phisalix publie son travail sur les propriétés immunisantes du sérum d'anguille contre le venin de vipère. Il affirme que l'analogie entre le sérum d'anguille et le sérum de vipère existe non seulement pour les propriétés toxiques, mais encore pour les propriétés immunisantes vis-à-vis du venin de vipère (Phisalix, 1896f).

Le 29 juin 1897, Phisalix présente un travail sur l'action physiologique du venin de la salamandre du Japon (*Sieboldia maxima*), atténuation par la chaleur et vaccination de la grenouille contre ce venin. Il conclut que le venin de la salamandre du Japon est détruit par oxydation à l'air, par précipitation alcoolique, par ébullition ; il s'atténue à une température voisine de 60 C et devient un vaccin et ces caractères l'éloignent du venin des autres Urodèles et le rapprochent de certains albuminoïdes toxiques, tels que celui du sérum d'anguille (Phisalix, 1897a).

Le 24 juillet, le 14 août et le 11 septembre 1897, Phisalix publie ses leçons sur les venins et les animaux venimeux dans la série animale faite au Muséum d'Histoire Naturelle. Dans ce travail il affirme que "*Les études sur les venins n'ont pas seulement apporté une méthode de traitement pour les morsures des serpents, elles ont éclairé d'un jour nouveau les grands problèmes de l'immunité. Elles ont montré notamment que les sérums antitoxiques n'agissent pas comme des antidotes chimiques en détruisant le venin, mais comme des antidotes physiologiques, comme des antagonistes, par une action inverse de celles des venins. Elles ont montré l'indépendance des substances toxiques et vaccinales. Elles ont mis en lumière ce fait que, chez les serpents, à côté des glandes venimeuses, il existe d'autres glandes chargées de déverser dans le sang des substances antagonistes du venin. Elles ont apporté à la théorie de la sécrétion interne l'appui d'une démonstration directe et conduit à la découverte de ce fait inattendu que dans le sang des animaux réfractaires, le contre-poison existe à côté du poison, d'où il résulte que l'immunité naturelle peut être considérée comme une*

*véritable auto-vaccination. L'immunité naturelle et l'immunité artificielle sont produites par le même mécanisme. Sous l'influence d'une excitation intrinsèque dans le premier cas, extrinsèque dans le second, les substances antitoxiques sont déversées dans le sang. A vrai dire, elles y existent déjà, mais en très faible quantité, de telle sorte que l'état vaccinal résulte de l'exagération d'une fonction rudimentaire"* (Phisalix, 1897b, 1897f, 1897g).

Le 31 juillet 1897, Phisalix présente un travail sur les propriétés immunisantes du venin de la salamandre du Japon vis-à-vis du venin de vipère. Il affirme qu'en raison des ressemblances existant au point de vue physiologique entre le venin de la salamandre du Japon et le sérum d'anguille, il est naturel de rechercher si ce venin possède aussi des propriétés immunisantes contre le venin de vipère. Il conclut que le venin de la salamandre du Japon renferme des substances immunisantes contre le venin de vipère. C'est là un résultat que la dissemblance des caractères zoologiques ne permettait pas de prévoir. Il jette un nouveau jour sur les relations entre venins d'animaux différents et c'est à ce titre surtout qu'il présente un certain intérêt (Phisalix, 1897c).

Dans le XII<sup>e</sup> Congrès International de Médecine de Moscou, Phisalix a présenté deux travaux. Un sur les propriétés du sérum de vipère, comparées à celles du sérum antivenimeux obtenu artificiellement, où il conclut que l'immunité naturelle, au moins en ce qui concerne les venins, se rapproche beaucoup de l'immunité artificielle, et que l'une et l'autre sont vraisemblablement engendrées par le même mécanisme (Phisalix, 1897d). L'autre sur les nouveaux procédés de séparation de l'échidnase du venin de vipère, où il conclut que l'échidno-vaccin traverse le filtre et la membrane du dialyseur plus rapidement que l'échidnase et que l'échidno-toxine (Phisalix, 1897e).

Le 30 novembre 1897, Phisalix publie son article sur l'antagonisme entre le venin des Vespidae et celui de la Vipère: le premier vaccine contre le second. Il cite le travail de Langer, qui par l'inoculation de venin d'abeille, a tué des lapins et des chiens avec des symptômes analogues à ceux de l'envenimation vipérique. Il déclare que c'est précisément au point de vue des rapports qui peuvent exister entre le venin de frelon et celui de vipère qu'il s'est placé. Il a recherché si le premier ne posséderait pas des propriétés immunisantes vis-à-vis du second. Il conclut qu'il existe dans le venin de frelons une substance qui a la propriété d'immuniser les animaux contre le venin de vipère. Cette substance n'est pas détruite par un chauffage à 120 degrés; elle est, en partie, retenue par le filtre; elle est soluble dans l'alcool; ce n'est pas une matière

albuminoïde, ce n'est pas non plus un alcaloïde; la connaissance de sa véritable nature exige de nouvelles recherches (Phisalix, 1897h).

Le 11 décembre 1897, Phisalix présente un travail sur la cholestérine et les sels biliaires vaccins chimiques du venin de vipère. Il conclut que les sels biliaires exercent vis-à-vis du venin de vipère la même neutralisation chimique que la bile entière. Dans les deux cas, cette propriété est détruite par un chauffage à 120 degrés pendant 20 minutes. Ils possèdent aussi une action vaccinant, mais non antitoxique. Leur présence permet donc d'expliquer les propriétés de la bile. Quant à la cholestérine, la quantité contenue dans 20 milligrammes de bile est certainement inférieure à la dose nécessaire pour immuniser, dose qui est aussi de 20 milligrammes environ. Il n'est donc pas surprenant que le chauffage à 120 degrés, tout en laissant intacte la cholestérine, détruit les propriétés de la bile. Il est possible aussi que d'autres substances antivenimeuses, encore indéterminées, existent dans la bile. Quoi qu'il en soit, le fait intéressant à retenir, en dehors de toute application à la bile, c'est que la cholestérine pure, malgré son peu de solubilité et ses faibles affinités chimiques, immunise contre le venin de vipère. C'est là un fait difficile à expliquer pour le moment, mais qui mérite d'être signalé comme le premier exemple connu d'un composé chimique défini qui agit comme un vaccin (Phisalix, 1897i).

En 1898, Phisalix publie un travail sur l'immunité du hérisson à l'égard du venin de vipère. Il cite les travaux de plusieurs chercheurs sur ce sujet, y compris son travail à côté de Bertrand, dans lequel ils affirment que "*La véritable cause de cette immunité naturelle réside bien dans la composition du sang de cet insectivore. Ce sang renferme en effet des substances capables de neutraliser les effets du venin. Ces substances peuvent être isolées par chauffage ou précipitation alcoolique*". Phisalix termine son article en concluant que "*l'existence de ces principes antitoxiques dans le sang d'animaux à immunité naturelle, tels que le hérisson et la vipère, présente un intérêt général sur lequel il est inutile d'insister. En tout cas, ce fait montre qu'il y a entre l'immunité naturelle et l'immunité acquise des relations très étroites, puisque dans les deux cas, au moins en ce qui concerne le venin de vipère, le sang possède les mêmes propriétés*" (Phisalix, 1897-98a).

Toujours en 1898 Phisalix publie son travail sur la mort par la morsure de la vipère de France. Dans cet article Phisalix estime que la quantité nécessaire pour tuer un homme de 60 kilos est 72 milligrammes de venin sec, par contre le maximum que puissent contenir les deux glandes d'une vipère est de 45 milligrammes, malgré cela les

cas de mort sont encore assez fréquents. Il conclut que "*La sensibilité de l'homme au venin de la vipère est au moins aussi grande, à poids égal, que celle du cobaye ou du lapin et qu'il n'est pas inutile d'employer un traitement énergique contre cette morsure*" (Phisalix, 1897-98b).

Le 22 janvier 1898 Phisalix et Charrin décrivent la paraplégie spasmodique consécutive à l'action du venin de vipère sur le névraxe. Ils décrivent aussi une paraplégie spasmodique avec hyperesthésie, rétention urinaire, atrophie musculaire apparente, troubles trophiques, etc., chez des animaux qui avaient reçu des produits solubles pyocyaniques. Ils déclarent qu'ils croient devoir rapporter, dès aujourd'hui, cette observation, parce que, s'il est important de connaître les altérations que provoquent les virus ou les venins, il est également nécessaire de montrer qu'à l'aide de ces composés on reproduit symptomatiquement des types divers, monoplégie, paraplégie, atrophie musculaire myélopathique, contracture, état de flaccidité, etc., qui, dans des mesures variables, se rapprochent des modalités de la pathologie humaine. Aux virus succèdent les venins. Ainsi, après avoir accompli tant de progrès dans le domaine de l'anatomie pathologique ou de la clinique, la neuropathologie, grâce à l'expérimentation, s'éclaire de plus en plus, depuis une dizaine d'années, au point de vue de la pathogénie des affections (Phisalix & Charrin, 1898).

Le 25 janvier 1898 Phisalix présente son travail sur la tyrosine, vaccin chimique du venin de vipère. Il conclut que la tyrosine peut être considérée comme un nouveau vaccin chimique du venin de vipère. En ce qui concerne la tyrosine des tubercules de dahlia, il était naturel de penser que le suc des tubercules où elle est en dissolution devait aussi se comporter comme un vaccin. C'est, en effet, ce qui a lieu. Il suffit de 1cc à 2cc de ce suc fraîchement exprimé, pour vacciner un cobaye contre une dose mortelle de venin. Or, si la tyrosine seule agissait, il faudrait 10cc environ de ce suc, puisque, d'après M. Bertrand, la tyrosine s'y trouve dissoute dans la proportion de 0,5 grammes par litre et qu'il en faut 5 milligrammes pour produire l'état vaccinal. Il est donc probable que d'autres substances confèrent au suc de dahlia ses propriétés antivenimeuses. La composition de ce suc est, du reste, très complexe, et son étude physiologique exige de nouvelles recherches. En attendant, il était intéressant de signaler ce fait comme le premier exemple connu d'un végétal dont le suc cellulaire est doué de propriétés immunisantes contre un venin (Phisalix, 1898a).

Le 5 mars 1898 Phisalix présente son travail sur l'effet préventif du sérum antivenimeux qui résulte d'une réaction de l'organisme : c'est donc en réalité une

propriété vaccinante. Dans cet article il définit 2 degrés d'immunisation, la vaccination simple dans laquelle l'animal fabrique la quantité d'antitoxine nécessaire pour le protéger et l'hypervaccination dans laquelle l'animal en fabrique assez pour que son sérum devienne un remède pour d'autres animaux. Il affirme que la propriété préventive apparaît avant, et disparaît après la propriété antitoxique et qu'elle persiste la dernière dans le sérum antivenimeux conservé in vitro. Il conclut que le fait à retenir est que le sérum agit à la fois comme antitoxique et comme vaccin et qu'en raison du rôle actif de l'organisme, le terme d'immunité passive appliqué à l'action des sérums ne doit pas être pris dans un sens absolu (Phisalix, 1898b).

Le 19 mars 1898 Phisalix, Charrin et Claude présentent leur travail sur les lésions du système nerveux dans un cas d'intoxication expérimentale par le venin de Vipère. Dans cet article ils utilisent un lapin qui a reçu, du 20 octobre au 3 novembre précédent, cinq injections d'extrait de sangsues qui eurent pour effet de rendre pendant quelque temps le sang incoagulable. Le 4 novembre l'animal reçut 1 milligramme de venin de vipère. Dans les premiers jours de janvier, on notait une parésie du train arrière qui s'accroît jusqu'à une paralysie à peu près complète que l'animal présentait le 22 janvier. Les lésions paraissaient progresser du côté des membres antérieurs et il meurt le 26 janvier. Ils réalisent un examen histologique et étudient les nerfs des membres antérieurs, nerfs scapulaires, nerfs des membres postérieurs, moelle et région dorsale. Ils trouvent des lésions nerveuses dans les membres antérieurs et postérieurs mais prédominants dans les premiers, et des lésions médullaires (polyomyélite) à maximum dans les régions lombaire et sacrée. Ces dernières altérations portent surtout sur les cellules nerveuses dont les modifications n'ont pas paru se présenter avec les caractères attribués aux lésions secondaires. Ils croient que cette observation est intéressante puisqu'elle reproduit un des types rencontrés en clinique, association de polynévrite et poliomyélite, sans qu'on puisse attribuer la priorité des lésions aux nerfs ou à la moelle (Phisalix, Charrin & Claude, 1898).

Le 23 juillet 1898 Phisalix présente son travail sur la présence d'une oxydase dans la peau de la grenouille verte. Dans cet article il cite l'importante découverte de Gabriel Bertrand qui a montré le rôle considérable que jouent les oxydases dans la biologie des êtres vivants. Il croit que ces substances président aux oxydations intra-organiques et interviennent dans les phénomènes chimiques de la respiration. Ainsi il a recherché les oxydases dans la peau des batraciens et il a pu mettre en évidence chez

*Rana esculenta*, l'existence d'un ferment cutané à propriétés nettement oxydantes (Phisalix, 1898c).

Le 12 décembre 1898 Phisalix présente son travail sur les suc de champignons vaccinant contre le venin de vipère. Dans cet article Phisalix affirme qu'il est possible de rencontrer dans les champignons des substances qui possèdent des propriétés vaccinales contre le venin. Ses expériences, au nombre de deux cents environ, ont porté sur plusieurs espèces vénéneuses et comestibles. Il constate que le suc des champignons possède de propriétés vaccinales contre le venin de vipère. Il ajoute qu'il est intéressant de séparer et de connaître les substances toxiques et vaccinales contenues dans le suc des champignons, mais ce sujet mérite un développement qui fera l'objet d'une étude distincte (Phisalix, 1898d).

Le 24 décembre 1898 Phisalix présente son travail sur quelques espèces de champignons étudiés au point de vue de leur propriétés vaccinales contre le venin de vipère. Il a étudié les espèces suivantes : *Amanita muscaria*, *A. Mappa*, *Lactarius theiogalus*, *Lactarius torminosus* et la Truffe. Il croit que la vaccination contre le venin est produite par des substances qui ne sont pas commune à toutes ces espèces et il sera d'autant plus intéressant de chercher à la vérifier qu'elle peut conduire à la découverte des espèces possédant le maximum de propriétés vaccinales soit contre les venins, soit contre les toxines microbiennes (Phisalix, 1898e).

Le 30 janvier 1899 Phisalix présente son travail sur les propriétés physiologiques du venin de *Cælopeltis insignitus*. Il conclut que le venin de *Cælopeltis insignitus* diffère totalement du venin de vipère et de couleuvre, et se rapproche beaucoup de celui de cobra. C'est là, à n'en pas douter, un caractère de premier ordre qui ne peut être négligé au point de vue de la place systématique des Opisthoglyphes dans la classification et dans la filiation généalogique des espèces. Il est évident que deux venins dont la nature et l'action physiologique sont dissemblables sont élaborés par des cellules glandulaires de structure et de fonctionnement différents. Le mode de développement et l'histogenèse de ces cellules glandulaires pourrait donc fournir des renseignements plus importants que la position relative des dents sur le maxillaire. Ce sont des caractères qui n'ont pas encore été utilisés pour la classification des reptiles venimeux. Mais quels que puissent être les résultats de cette étude anatomique, ils resteront subordonnés à ceux que fournit l'analyse physiologique. La nature et les propriétés du venin exercent sur les mœurs, sur le mode de nutrition, sur le sang, sur l'organisme entier du reptile une telle influence que les caractères tirés de son étude

dominent tous les autres. D'une manière générale, il est à prévoir que l'analyse comparative des fonctions pourra jouer, dans la classification des êtres, un rôle aussi important que celle des connexions anatomiques. En attendant, et comme conclusion de cette étude, nous admettons que les Opisthoglyphes ne sont pas intermédiaires entre les Vipéridés et les Couleuvres aglyphodontes, mais bien plutôt entre celles-ci et les Colubridés protéroglyphes (Phisalix, 1899a).

Le 4 février 1899 Phisalix et Bertrand présentent un article sur l'immunité du hérisson contre le venin de vipère. Dans cet article ils déclarent qu'ils ne sont pas d'accord avec la conclusion de M. Lewin sur l'immunité du hérisson vis-à-vis du venin de vipère, celui-ci proviendrait selon Lewin non pas d'une propriété antitoxique des humeurs mais bien de l'état réfractaire des tissus. Ils affirment qu'ils ont démontré en effet que le sang du hérisson contient un mélange de substances immunisantes et de substances toxiques et que pour mettre les premières en évidence il faut détruire les secondes par un chauffage préalable à 58 degrés. Telles qu'il les a faites, les expériences de M. Lewin ne permettent pas de tirer une conclusion opposée à celle qu'ils ont formulée, à savoir que la résistance relativement considérable du hérisson aux effets du venin de vipère peut être interprétée par la présence d'une substance immunisante dans le sang de cet animal (Phisalix & Bertrand, 1899).

Le 30 mai 1899 Phisalix publie ses expériences sur le venin des vives (*Trachinus vipera* et *T. draco*). Dans cet article il présente deux expériences faites avec des vives et vérifie que "*Le venin inoculé sous la peau exerce une action phlogogène plus ou moins intense qui n'entraîne pas d'accidents généraux graves si la piqûre est aseptique. Si, au contraire, des microbes ont été introduits en même temps que le venin, ils trouvent un terrain d'autant plus propice à leur pululation, que les tissus sont plus rapidement mortifiés ; cette infection microbienne se manifeste par des accidents variables suivant la nature du microbe. C'est généralement ce qui arrive pour les piqûres accidentelles chez l'homme*". Il termine pour conclure que "*Le venin de vives inoculé sous la peau détermine de la douleur et une action locale plus ou moins intense suivant la dose et la virulence, mais il n'occasionne pas d'accidents généraux graves. Ceux-ci doivent être attribués à une infection secondaire, d'autant mieux que la nécrose des tissus favorise l'évolution des microbes presque inévitablement inoculés dans la plaie*" (Phisalix, 1899b).

Le 10 juillet 1899 Phisalix présente de nouvelles observations sur l'échidnase. Dans cet article il apporte de nouveaux documents relatifs au mode de sécrétion et aux

propriétés de cette diastase salivaire des serpents, comme sa localisation anatomique et son action digestive sur l'échidno-toxine. Il conclut que le ferment diastasique du venin des Vipéridés exerce une action digestive non seulement sur les tissus des animaux inoculés, mais encore sur la substance active propre du venin, sur l'échidno-toxine. Il résume en concluant qu'aux causes externes de destruction du venin (oxygène, lumière, chaleur, électricité), il faut ajouter une cause interne due à la présence dans le venin des Vipéridés d'un ferment spécifique, l'échidnase, dont le mode de formation est indépendant de celui des autres principes actifs et qui constitue, à lui seul, un caractère différentiel des plus importants (Phisalix, 1899c).

Le 28 octobre 1899 Phisalix présente son travail sur les venins et la coagulabilité du sang. Dans cet article, il affirme que les observations des physiologistes, en ce qui concerne la coagulabilité du sang, sous l'influence des injections de venin, sont tout à fait discordantes. Les uns ont vu que le sang est coagulé, les autres qu'il reste fluide dans les vaisseaux des animaux morts d'envenimation. Il conclut que les conditions qui font varier la coagulabilité du sang, chez les animaux envenimés, sont nombreuses et complexes ; d'où la nécessité de multiplier les expériences pour arriver à un déterminisme plus parfait (Phisalix, 1899d).

Le 4 novembre 1899 Phisalix présente son travail sur les relations entre le venin de vipère, la peptone et l'extrait de sangsue, au point de vue de leur influence sur la coagulabilité du sang. Il conclut : "l'extrait de sangsue est un mélange de substances diverses, peut-être antagonistes, de même que le venin et les peptones du commerce. Pour comparer, dans ces conditions identiques, ces différents produits au point de vue de l'analyse physiologique, il faudrait en isoler les principes immédiats et les étudier séparément. Pour le moment, les expériences faites avec la peptone, l'extrait de sangsue et le venin, montrent qu'aucune de ces substances injectées préventivement dans les veines ne peut empêcher les effets des autres sur la coagulation du sang. Il faut en conclure ou bien que ces substances agissent sur le sang par un mécanisme différent ou bien que, si le processus physiologique est le même, les effets en sont complètement modifiés par l'intervention de phénomènes antagonistes (Phisalix, 1899e).

Le 11 novembre 1899 Phisalix présente son travail sur la coagulation du sang chez la vipère. Dans cet article Phisalix réalise quelques expériences et il conclut que la bouillie globulaire mélangée au plasma empêche la coagulation spontanée, comme si les globules rouges vivants laissaient diffuser une substance empêchant. Les globules rouges altérés ou détruits favorisent, au contraire, la coagulation. La plus ou moins grande



résistance des globules rouges aux causes de destruction jouerait donc un rôle important dans la coagulation spontanée. Il constate que la résistance globulaire chez la vipère (*Vipera aspis* et *Vipera berus*) est beaucoup plus grande que celle des mammifères. Dans quatre mesures différentes, il a trouvé que cette résistance varie de 0,36 à 0,38. Il se demande si c'est là une coïncidence fortuite ou le résultat d'un fait plus général (Phisalix, 1899f).

Le 15 novembre 1899 Phisalix présente son travail sur le mécanisme des phénomènes en sérothérapie. Dans cet article, il expose des faits et des théories relatifs aux propriétés du sérum des animaux vaccinés, l'ordre même des découvertes successives, l'action du sérum sur les microbes et sur leurs toxines, les modifications du sérum produites par les poisons animaux analogues aux toxines microbiennes, telles que le venin des serpents, et la manière dont les sérums agissent et comment ils se forment (Phisalix, 1899g).

Le 27 novembre 1900 Phisalix publie son travail sur un venin volatil : sécrétion cutanée du *Iulus terrestris*. Il affirme que le venin d'*Iulus* inoculé sous la peau est peu actif, mais il n'en est pas de même quand on l'introduit dans le péritoine, qui détermine des lésions mortelles, pourtant il ne produit pas d'accidents graves quand on l'inocule, à la dose de deux centimètres cubes, dans la veine jugulaire d'un cobaye. Chauffée à l'ébullition à l'air libre, la solution de venin émet des vapeurs fortement odorantes qui se condensent en gouttelettes jaunâtres à la partie supérieure du tube et perd une grande partie de ses propriétés toxiques. L'atténuation est d'autant plus grande que le chauffage a été plus longtemps prolongé, mais il conserve encore, même après six heures d'ébullition, une certaine toxicité, qui se manifeste pendant quelques heures chez le cobaye, par un abaissement notable de la température. Si la solution de venin est chauffée dans une pipette close, elle n'est pas atténuée par l'ébullition. Pour affaiblir sensiblement le venin chauffé en tubes clos, il faut le porter à la température de 120°C pendant vingt minutes, et encore dans ce cas, il produit des troubles qui se traduisent par un abaissement de 3°C dans la température du corps. Il conclut que le principe actif du venin du *Iulus terrestris* n'est pas une substance albuminoïde et qu'en outre il est volatil. Il devenait intéressant à déterminer la nature exacte de ce principe (Phisalix, 1900a).

Le 27 novembre 1900 Béhal et Phisalix présentent leur travail sur la quinone, principe actif du venin du *Iulus terrestris*. En cet article, ils essayent un grand nombre de réactions pour déterminer la nature du principe actif, et après une série de recherches, ils arrivent à cette conviction que le venin renferme de la quinone. Selon M. Beijerinck

le champignon inférieur saprophyte des racines de certains arbres, le *Streptothrix chromogenes*, de Gasperini, produit, aux dépens des matières organiques du sol, de la quinone qui, par ses fonctions oxydantes, jouerait un rôle considérable dans la formation de l'humus. Il n'est donc pas surprenant que le *Iulus terrestris* qui se nourrit aussi de détritux végétaux puisse élaborer cette substance dans ses glandes cutanées. Quant au rôle physiologique de cette sécrétion, il est encore peu connu ; il est vraisemblable d'admettre que, grâce à son odeur pénétrante, elle est capable d'éloigner nombre d'ennemis et de servir ainsi à ces myriapodes comme moyen de défense (Béhal & Phisalix, 1900).

Le 8 décembre 1900 Phisalix présente quelques remarques sur le travail de P. Ancel a propos de l'origine des glandes cutanées de la salamandre (Phisalix, 1900b).

Le 25 février 1902 Phisalix publie son travail sur les relations de parenté entre nos deux espèces indigènes de vipères (*Vipera aspis* et *Vipera berus*) et l'utilité des caractères physiologiques dans la classification. Dans cet article, il présente ses observations faites depuis six ans sur plus de huit cents vipères provenant d'une même région de la Vendée. Il conclut que "*Pour établir une classification rationnelle des ophidiens, il faut tenir compte non seulement des faits anatomiques et embryologiques, mais encore des caractères physiologiques fournis par l'étude des glandes venimeuses*". Dans cet ordre d'idées, il propose d'introduire dans le groupement des ophidiens quelques modifications. Le groupe I présente les suivantes propriétés physiologiques du venin : action locale intenses ; troubles circulatoires (abaissement de la pression sanguine, modifications des globules et de la coagulabilité du sang) ; abaissement progressif de la température et mort par altération du sang. Ces caractéristiques impliquent dans les hémotoxiphores qui sont divisés en Solénoglyphes et Aglyphes. Le groupe II présente un venin généralement dépourvu d'action locale, pas d'abaissement de pression sanguine ni de température ; troubles initiaux de la respiration et mort par asphyxie. Ces caractéristiques impliquent dans le pneumotoxiphores qui sont divisés en Protéroglyphes et Opisthoglyphes (Phisalix, 1902a).

Le 25 mars 1902 Phisalix publie son travail sur la présence du venin en nature dans le sang du Cobra. Dans cet article Phisalix présente quatre séries d'expériences, une avec le sérum non chauffé, une avec le sérum chauffé, une avec un mélange de sérum et de venin et l'autre avec sang et le venin séparés et mélangés. Il conclut que "*Le sang de Cobra renferme une substance phlogogène qui est détruite à 58 degrés et qui paraît analogue à l'échidnase chez la Vipère. Il contient, en outre, un principe actif qui*

*résiste à 58 degrés et qui possède toutes les propriétés physiologiques du venin. On peut donc admettre, d'après nos connaissances acquises sur les rapports entre le sang et les glandes venimeuses, que, chez le Cobra, le venin pénètre en nature dans le sang par le mécanisme de la sécrétion interne et que cette quantité de venin varie suivant les conditions d'activité physiologique de la glande"* (Phisalix, 1902b)

Le 25 mars 1902 Phisalix et Arbel publient leur travail sur une observation d'hypnotisme chez le cobra. Dans cet article, ils décrivent quelques faits qui montrent la facilité avec laquelle le cobra peut être hypnotisé. (Phisalix & Arbel, 1902).

Le 12 juillet 1902 Phisalix et Bertrand présentent leur travail sur les principes actifs du venin de Crapaud commun (*Bufo vulgaris* L.). Ils concluent que le venin de crapaud commun doit son activité à la présence de deux substances principales : la bufotaline, de nature résinoïde, soluble dans l'alcool et peu soluble dans l'eau, et la bufoténine, très soluble dans ces deux solvants. Injecté à la grenouille, il provoque l'arrêt du cœur en systole, par la première substance, comme cela a été reconnu d'abord par Faust; la paralysie est provoquée, au contraire, par la bufoténine (Phisalix & Bertrand, 1902).

Le 26 juillet 1902 Phisalix présente son travail sur l'action du venin de vipère sur le sang de chien et de lapin. Il affirme que "*le venin de vipère exerce une action directe sur la coagulabilité du sang, et le sens de cette action paraît être en rapport avec la résistance relative des deux espèces de globules. En effet, chez le chien, ce sont les globules rouges qui sont les premiers attaqués par le venin ; chez le lapin, ce sont les globules blancs ; dans le premier cas, le sang est incoagulable ; dans le second, au contraire, on voit apparaître un coagulum partiel dont le volume semble diminuer à mesure que l'hématolyse progresse. Les choses se passent comme si la destruction des globules rouges avec transformation de l'oxyhémoglobine en méthémoglobine mettait en liberté des substances anticoagulantes. Si ce phénomène est tardif et consécutif à la leucolyse, comme cela arrive chez le lapin, l'action du fibrine-ferment peut s'exercer jusqu'au moment où les substances antagonistes viennent en entraver les effets"*. Il conclut que "*les globules jouent un rôle important dans les phénomènes de coagulabilité, et cela même en dehors de l'intervention indirecte du foie, mais il pense que sous l'influence du venin de vipère, l'altération des globules rouges et de l'hémoglobine a pour effet de mettre en jeu l'activité de substances anticoagulantes"* (Phisalix, 1902c).

Toujours le 26 juillet 1902, Phisalix présente un travail sur l'étude comparée de l'hémolyse par le venin chez le chien et le lapin. Il conclut que le venin de vipère produit des effets inverses sur la coagulabilité du sang, suivant qu'il est inoculé au chien ou au lapin, et cette différence tient à une variation physiologique de l'espèce. Chez le lapin, les globules rouges sont beaucoup plus résistants que les globules blancs et le sérum contient en excès une antihémolysine très active ; les globules rouges du chien sont moins résistants que les globules blancs et plus fragiles que ceux du lapin ; en outre, dans le sérum du chien prédomine une sensibilisatrice qui favorise l'hémolyse. Enfin, c'est à l'échidnase qu'est due la transformation de l'hémoglobine en méthémoglobine et la mise en liberté des substances anticoagulantes (Phisalix, 1902d).

Le 25 juillet 1903 Phisalix présente son travail sur l'immunité naturelle des vipères et des couleuvres. Il conclut que *"l'immunité naturelle des vipères et des couleuvres n'est pas absolue ; si elle est très élevée (5 à 600 fois plus grande que celle du cobaye), quand le venin pénètre par la voie cutanée ou péritonéale, elle est beaucoup plus faible (elle n'est plus que 25 à 30 fois plus grande que celle du cobaye), quand le venin est mis directement en contact avec le cerveau. Une vipère pourrait donc être tuée dans un combat avec une ses semblables si les crochets venimeux pénétraient dans le crâne; mais en raison de la dureté des os, cette éventualité doit être, sinon impossible, du moins extrêmement rare, et l'on peut admettre l'aphorisme de Fontana en le modifiant de la manière suivante : "Le venin de la vipère n'est pas un poison pour son espèce, dans les conditions naturelles de l'inoculation"* (Phisalix, 1903a).

Le 14 décembre 1903 Phisalix présent son travail sur les corrélations fonctionnelles entre les glandes à venin et l'ovaire chez le Crapaud commun. Il conclut que *"les poisons contenus dans l'œuf disparaissent pendant les premières phases embryonnaires. La réapparition de ces substances toxiques dans l'organisme est corrélative du développement des glandes à venin. Les poisons fabriqués par ces glandes entrent dans le sang par le mécanisme de la sécrétion interne, et, à l'époque où l'ovaire entre en activité, ils se fixent sur les cellules germinatives pour contribuer à la formation et au développement de l'œuf"* (Phisalix, 1903b).

Le 30 décembre 1903 Phisalix présente son travail sur les venins considérés dans leurs rapports avec la biologie générale et la pathologie comparée. Dans cet article Phisalix signale les nouveaux points de vue mis en lumière par les recherches récentes. Il aborde les venins et l'évolution, la composition chimique des venins, les venins et la sécrétion interne, les venins et l'immunité naturelle, les venins et l'hémolyse et les

venins et la coagulation du sang. Il conclut que la question des venins touche aux problèmes les plus divers de la Biologie et de la Pathologie générales (Phisalix, 1903c).

Le 22 février 1904 Phisalix présente son étude sur l'influence des radiations du radium sur la toxicité du venin de vipère. En cet article Phisalix cite le travail de Victor Henri et André Mayer qui ont montré que les radiations émises par le radium atténuent plus ou moins l'activité des ferments solubles suivant le temps pendant lequel ils ont été soumis à cette action. Phisalix pense à l'analogie du venin de vipère avec les ferments digestifs et présume que ce venin soumis à l'action du radium pourrait être atténué dans sa virulence. Après une expérience Phisalix conclut que les rayons émis par le radium exercent sur le venin de vipère une influence atténuante dont l'intensité est fonction du temps et probablement aussi de l'activité du sel de radium (Phisalix, 1904a).

Le 6 juin 1904 Phisalix présente ses recherches sur les causes de l'immunité naturelle des vipères et des couleuvres. Après avoir réalisé quelques expériences il conclut que l'immunité naturelle des vipères et des couleuvres doit être attribuée à la présence dans le sang d'une antitoxine libre qui neutralise le venin à mesure qu'il pénètre dans la circulation (Phisalix, 1904b).

Le 23 juillet 1904 Phisalix présente ses recherches sur le venin d'abeille. Il vérifie que le venin d'abeille, tel qu'il est inoculé par l'insecte, contient trois principes actifs distincts : une substance phlogogène qui est détruite à 100°; un poison convulsivant qui ne résiste pas à l'ébullition prolongée et un poison stupéfiant qui n'est complètement détruit qu'à 150°. L'existence dans la sécrétion venimeuse d'un insecte de deux poisons à effets absolument contraires, est un fait nouveau qu'il est intéressant de rapprocher de ceux que Bouchard a le premier mis en lumière dans ses recherches sur les poisons de l'urine. Il conclut que le poison stupéfiant et la substance phlogogène sont sécrétés par la glande acide. Quant au poison convulsivant, il provient vraisemblablement de la glande alcaline, mais il reste encore à le démontrer par une expérience directe (Phisalix, 1904c).

Le 29 novembre 1904 Phisalix publie son travail sur un nouveau caractère distinctif entre le venin des vipéridés et celui des cobridés. Il conclut que le sérum de cobra, comme il l'a déjà montré dans un précédent travail (Phisalix, 1902b) ne possède pas non plus vis-à-vis du venin de vipère la moindre propriété antitoxique. Les venins de vipère et de cobra diffèrent l'un de l'autre par tous leurs caractères physiologiques et leurs principes actifs appartiennent à des espèces chimiques différentes. Il affirme que ces résultats concordent d'une façon parfaite avec ceux que les caractères anatomiques

ont fournis aux zoologistes. Aussi l'analyse physiologique des venins peut, comme il l'a montré pour les Opisthoglyphes, rendre les plus grands services dans la classification des Ophidiens où la place de certains groupes est douteuse et difficile à déterminer d'après les seuls caractères anatomiques (Phisalix, 1904d).

Le 25 février 1905 Phisalix présente son travail sur l'influence de l'émanation du radium sur la toxicité des venins. Il vérifie que le venin de cobra, dont la résistance à la chaleur est beaucoup plus élevée que celle du venin de vipère, est également détruit par les radiations du radium. Mais il n'en est pas de même des venins de la *Salamandre terrestre* et du *Crapaud commun* : le radium n'exerce sur eux aucune influence modificatrice ; les solutions de ces venins irradiées pendant soixante-douze heures ont déterminé la mort de la grenouille dans le même temps et avec les mêmes symptômes que les solutions témoins. Il conclut que comme les principes actifs du venin de la Salamandre terrestre et du crapaud ne sont pas de nature albuminoïde, on peut en induire que l'action chimique du radium s'exerce seulement sur les substances albuminoïdes. S'il en est ainsi, l'emploi de l'émanation pourrait servir à élucider la nature de certains venins que l'analyse chimique n'a pu encore déterminer (Phisalix, 1905a).

Le 26 juin 1905 Phisalix présente son travail sur la présence du venin en nature dans les œufs de vipère. Il conclut qu'au moment de l'ovogenèse chez la vipère, les principes actifs du venin s'accumulent dans les ovules. Il est probable que d'autres substances spécifiques passent aussi du sang dans l'ovule et que ces substances, de même que le venin, interviennent dans le développement de l'œuf. S'il en est ainsi, les phénomènes mécaniques de l'ontogenèse seraient accompagnés de phénomènes chimiques qui joueraient un rôle essentiel dans la formation des organes et dans le mécanisme de l'hérédité (Phisalix, 1905b).

Le 24 juillet 1905 Phisalix présente son travail sur la présence du venin dans les œufs d'abeilles. Après une expérience, il vérifie que, si les œufs d'abeilles renferment du venin, la quantité contenue dans chaque œuf est assez faible. Il faut 475 œufs pour provoquer chez un moineau des symptômes d'intoxication suivis de mort tardive et pour déterminer une envenimation rapidement mortelle, il faut presque doubler la dose. Les accidents déterminés par l'inoculation des œufs d'abeilles ne différant pas de ceux qui sont produits par le venin lui-même que par l'allure de secousses convulsives qui sont moins accentuées et qui se manifestent sous forme de tremblements discontinus. Le poison convulsivant est donc moins abondant dans les œufs que la substance

phlogogène et le poison paralysant. Cependant, la présence de venin dans l'ovule ne suffirait pas, à elle seule, pour déterminer la formation de cet appareil puisque l'ovule non fécondé donne naissance à des mâles qui sont, comme on le sait, dépourvus d'appareil venimeux. Celui-ci n'est représenté, chez le mâle, que par les glandes accessoires annexées aux canaux déférents. Pour que l'ovule donne naissance à une abeille possédant un appareil venimeux complet, c'est-à-dire à une ouvrière ou à une reine, il faut donc qu'il soit fécondé. Les choses se passent comme si l'appareil venimeux n'était représenté dans l'ovule que pour une moitié seulement, l'autre moitié se trouvant en germe dans le spermatozoïde ou dans les produits élaborés par les glandes accessoires mâles. Dans ce dernier cas, ces glandes seraient analogues aux glandes venimeuses qui sont, comme le montre le développement, des annexes de l'appareil génital femelle, et suivant que les produits sécrétés par ces deux glandes se mélangeraient ou non dans l'œuf, celui-ci donnerait naissance à des femelles ou à des mâles avec leurs annexes glandulaires caractéristiques. Quoiqu'il en soit, il est probable que ces glandes annexes jouent dans les phénomènes du développement et de l'hérédité un rôle important méconnu jusqu'ici (Phisalix, 1905c).

## **5. Travaux d'Albert Calmette après la découverte de la sérothérapie antivenimeuse**

En mai 1894 Calmette publie son travail sur la contribution à l'étude du venin des serpents ; immunisation des animaux et traitement de l'envenimation. Dans cet article, il dresse une rétrospective de ses travaux où il aborde l'action de la chaleur et des divers substances chimiques sur les venins, l'immunisation des animaux contre le venin, les propriétés du sérum des animaux immunisés et le traitement de l'envenimation (Calmette, 1894f).

En avril 1895 Calmette publie son travail sur la contribution à l'étude des venins, des toxines et des sérums antitoxiques. Il présente la continuation de ses recherches sur les venins où il aborde la toxicité relative des divers venins de serpents, le sérum antivenimeux, le venin de scorpion, l'immunité des serpents contre le venin, la toxicité comparée du sang de divers serpents venimeux et des anguilles, l'immunité naturelle des mangoustes des Antilles à l'égard du venin, l'action de divers sérums normaux sur le venin, l'action du sérum antivenimeux sur quelques toxines microbiennes et végétales, le sérum des animaux accoutumés à divers poisons

appartenant à la classe des glucosides et à celle des alcaloïdes, le sérum des animaux vaccinés contre divers microbes pathogènes, le sérum des animaux qui ont reçu des inoculations répétées de microbes non pathogènes, le sérum des animaux vaccinés contre la rage et sérum normal de l'homme. Il conclut que certains animaux, comme la mangouste des Antilles, possèdent une immunité relative manifeste au venin, et que leur sérum est un peu antitoxique; entre les espèces animales qui ne sont pas réfractaires au venin on peut rencontrer quelques sujets dont le sérum est actif *in vitro* sur le venin. Le sérum normal de l'homme est quelquefois antitoxique vis-à-vis de la diphtérie. Beaucoup de sérums d'animaux immunisés soit contre des toxines, soit contre des virus pathogènes, acquièrent, par le fait du traitement vaccinal, un certain pouvoir antitoxique et même préventif à l'égard d'autres toxines ou d'autres virus. Le degré de résistance d'un animal n'est pas toujours corrélé au pouvoir antitoxique de son sérum vis-à-vis du virus ou du poison contre lequel il a été immunisé et l'on doit considérer comme très probable que les sérums antitoxiques ne modifient pas la toxine avec laquelle on les mélange, et qu'ils se bornent à exercer, à côté de celle-ci, une action contraire de telle sorte que ses effets nocifs ne peuvent plus se produire (Calmette, 1895a).

Le 24 juin 1895 Calmette présente son travail sur le traitement des morsures de serpents venimeux par le chlorure de chaux et par le sérum antivenimeux. Dans cet article Calmette nie l'affirmation faite par Phisalix et Bertrand dans laquelle ils disent qu'il attribue au chlorure de chaux le pouvoir de produire une réaction vaccinale. Contrairement à Phisalix et Bertrand, il constate que le chlorure de chaux empêche parfaitement l'envenimation lorsqu'on l'injecte autour du siège de l'inoculation venimeuse, dans la profondeur des tissus. Ces injections effectuées avec la solution faible indiquée ne produisent jamais d'escarres chez le lapin, le chien, l'âne, le cheval et l'homme. Elle en produisent quelquefois seulement chez le cobaye. Il affirme que depuis qu'il a proposé de traiter les morsures de serpents venimeux par le chlorure de chaux, des expériences concluantes au sujet de leur efficacité ont été faites sur l'homme et plusieurs cas parfaitement nets de guérison ont été communiqués. Il explique sa méthode pour obtenir un sérum anti-venimeux, il immunise de grands animaux (chevaux et ânes) au moyen de venin de cobra capel mélangé de chlorure de chaux d'abord, puis avec le venin pur à doses croissantes, puis avec d'autres venins d'origine très diverses. Le sérum qu'il obtient actuellement est actif au 1/10000, c'est-à-dire qu'il suffit d'injecter à des lapins, préventivement, une quantité de sérum égale à 1/10000 de leur poids pour leur permettre de supporter, une heure après, sans être malades, une



dose de venin capable de tuer les témoins en trois ou quatre heures. Il ajoute qu'on peut obtenir des effets thérapeutiques encore parfaitement nets avec ce sérum une heure et demie après l'inoculation d'une dose de venin mortelle en trois heures, à la condition d'en injecter environ 1cc par kilogramme d'animal. Il conclut que ce sérum s'applique aux morsures de toutes les espèces de serpents venimeux les plus redoutées et les plus répandues dans l'ancien et le nouveau monde (Calmette, 1895b).

Le 27 janvier 1896 Calmette, Hankin et Lépinay présentent leur travail sur le sérum antivenimeux. Dans cet article Calmette affirme qu'il possède actuellement un sérum actif au 1/20000, c'est-à-dire qu'il suffit d'injecter préventivement, à un lapin pesant 2 Kg, 0,1 gramme de sérum pour immuniser contre une dose de venin de cobra capable de tuer un témoin de même poids en trois à quatre heures. Ce sérum a été expérimenté par Hankin au laboratoire bactériologique d'Agra et par Dr. Lépinay au laboratoire de Saïgon, au point de vue de son efficacité à l'égard de diverses espèces de venins, et de la persistance de ses propriétés protectrices en pays chauds. Calmette recommande l'usage du sérum antivenimeux contre l'envenimation produite par les morsures des reptiles et affirme que l'efficacité de ce sérum est certaine, s'il est employé dans un délai assez court après la morsure et, dans tous les cas, son emploi n'entraîne aucun inconvénient (Calmette, Hankin & Lépinay, 1896).

Le 6 mars 1896 Calmette publie son livre sur le venin des serpents ; physiologie de l'envenimation et traitement des morsures venimeuses par le sérum des animaux vaccinés. Dans ce livre, Calmette fait une synthèse de ses divers travaux publiés dans les Annales de l'Institut Pasteur (Calmette, 1892, 1894f et 1895a), les Comptes rendus de la Société de Biologie (Calmette, 1894a, 1894b, 1894c) et les Comptes rendus de l'Académie des Sciences (Calmette, 1894d, 1894e, 1895b et Calmette, Hankin & Lépinay, 1896). Il présente aussi la répartition géographique des serpents venimeux et la mortalité due aux morsures de reptiles, les organes de sécrétion et d'inoculation du venin, la physiologie de l'envenimation, l'immunité acquise des charmeurs de serpents et des chasseurs de vipères et le sérum antivenimeux de cheval, sa valeur antitoxique et thérapeutique et son mode d'emploi (Calmette, 1896a).

Le 15 août 1896 Calmette publie en anglais son travail sur le traitement des animaux envenimés par le venin de serpent, par l'injection du sérum antivenimeux. Dans cet article, il présente les résultats des expériences qui montrent le pouvoir protecteur et curatif des sérums et son mode d'action. En ce qui concerne le mode d'action du sérum, Calmette conclut que le venin ne détruit pas les éléments cellulaires

immédiatement, et cela même lorsque le poison a déjà trouvé son chemin dans la circulation, ces cellules peuvent être rendus insensibles à l'action du poison au moyen de l'action du sérum. Il affirme que le sérum constitue vraiment un remède spécifique contre les morsures de serpents venimeux et son utilisation doit nécessairement devenir généralisée rapidement dans tous les pays où des serpents venimeux sont présents, pour que des hommes et les animaux domestiques puissent être protégés (Calmette, 1896b).

Le 10 octobre 1896 Calmette publie toujours en anglais son travail sur le venin de serpent et le sérum antivenimeux. Dans cet article, il affirme, contrairement à l'opinion de quelques physiologistes, que le venin de différentes espèces de serpents produit des phénomènes physiologiques qui sont en général semblables. La seule différence est l'action locale de ces venins, et il est possible de séparer artificiellement par le chauffage les substances qui produisent le phénomène local et de celles qui causent l'intoxication bulbaire. Calmette n'est pas d'accord avec des résultats présentés par Phisalix et Bertrand sur l'isolement de la substance vaccinale par la filtration du venin. Il affirme que la meilleure méthode de production du sérum antivenimeux consiste à vacciner de grands animaux en injectant des doses croissantes de venin de cobra di capello mélangée à des doses décroissantes d'une solution au 1/60. Il conclut que le sérum antivenimeux est un médicament spécifique, le plus efficace en cas de morsures de serpent. Aucun temps ne doit être perdu pour diffuser ce traitement dans tous les pays où il y a des reptiles venimeux (Calmette, 1896c).

En décembre 1896 Calmette et Delarde publient leur travail sur les toxines non microbiennes et le mécanisme de l'immunité par les sérums antitoxiques. Ils étudient deux toxines, l'une végétale, l'abrine du jéquirity, l'autre animale, le venin des serpents. Ils présentent l'immunité naturelle, les propriétés des humeurs des animaux réfractaires à ces deux toxines, l'immunité artificielle spécifique (sérum antivenimeux et sérum antiabrique), l'action locale du sérum antiabrique et du sérum antivenimeux, l'élimination des toxines introduites dans l'organisme chez les animaux neufs et chez les animaux vaccinés, le diagnostic des toxines par les sérums, l'action de la chaleur et de quelques substances chimiques sur les sérums antitoxiques, les mélanges *in vitro* des toxines et des sérums antitoxiques, le mécanisme de l'action locale des sérums antitoxiques, l'action des toxines et des sérums antitoxiques sur les leucocytes, l'immunité artificielle passive, non spécifique. Ils concluent que : "*Le sérum des animaux naturellement réfractaires aux toxines qu'ils ont étudiées ne possède que rarement des propriétés antitoxiques à l'égard de ces toxines. Il n'y a donc aucune*

*corrélation entre l'état naturellement réfractaire que possèdent certains animaux et le pouvoir antitoxique de leurs humeurs à l'égard des toxines auxquelles ils sont insensibles. Les animaux réfractaires, à sang chaud, peuvent produire des antitoxines sous l'influence d'injections répétées de doses non mortelles de toxines, par contre les animaux réfractaires à sang froid ne produisent pas d'antitoxines dans les mêmes conditions. Les animaux réfractaires à sang froid, comme la grenouille, peuvent acquérir l'immunité contre des doses mortelles de toxine sans que leur sérum devienne antitoxique. Les sérums antitoxiques (antirabique et antivenimeux) peuvent être utilisés pratiquement pour donner l'immunité passive à l'homme et aux animaux contre l'abrine et les venins, et pour le diagnostic des toxines dans les expertises de toxicologie. La substance active des sérums antitoxiques n'est pas modifiée par certains réactifs chimiques qui détruisent ou altèrent profondément les toxines. Certaines substances dépourvues de toute action spécifique sur les toxines, telles que le bouillon de viande, le sérum normal de bœuf ou certains sérums d'animaux vaccinés contre diverses infections ou intoxications peuvent manifester chez des animaux neufs auxquels on les injecte des propriétés préventives manifestes à l'égard de diverses infections ou intoxications. En résumé, ils pensent que l'immunité des animaux naturellement réfractaires, de même que l'immunité acquise, ne doit pas être attribuée à la présence, dans le sérum des animaux réfractaires ou vaccinés, d'une substance chimique ayant la propriété de détruire ou de modifier les toxines. Ils admettent que la fonction antitoxique est indépendante de l'immunité, puisque celle-ci peut exister alors que la fonction antitoxique ne se manifeste pas et que les deux sortes d'immunité, naturelle et acquise, sont la résultante d'une propriété spéciale des cellules" (Calmette & Delarde, 1896).*

Toujours en 1896 Calmette publie son travail sur la vaccination contre le venin des serpents et la thérapeutique nouvelle des morsures venimeuses. Cet article est extrait de son livre (Calmette, 1896a) et aborde l'immunité naturelle, les charmeurs de serpents, le procédé de vaccination utilisé par les indigènes du Mozambique, l'immunisation des animaux contre le venin de serpent, le sérum des animaux immunisés et son pouvoir antitoxique et préventif et la sérothérapie antivenimeuse (Calmette, 1896d).

En mars 1897, Calmette publie son travail sur le venin des serpents et sur l'emploi du sérum antivenimeux dans la thérapeutique des morsures venimeuses chez l'homme et chez les animaux. Dans cet article Calmette informe qu'au mois de juillet

1896, une commission s'est réunie dans les laboratoires du *Royal College of Physicians (L.) and Surgeons (E.)*, à Londres, en vue de vérifier expérimentalement, en sa présence, les faits qu'il avait annoncés, et dans le but de proposer l'adoption d'une méthode qui permît de calculer d'une manière uniforme et précise la valeur antitoxique des sérums antivenimeux. Il ajoute que tous les membres de cette commission et les savants qui assistaient à cette séance en ont approuvé le procès-verbal en y ajoutant ceci : "Les résultats obtenus dans toutes ces expériences sont tout à fait impressionnants et prouvent avec évidence que le traitement des morsures venimeuses par le sérum, toutes les fois qu'on pourra l'employer dans un délai suffisamment court après la morsure doit considérablement diminuer le pourcentage de la mortalité qui frappe actuellement les mordus. Nous recommandons avec insistance la généralisation de l'emploi de cette méthode, à la fois chez les hommes et chez les animaux". Dans cet article Calmette présente plusieurs observations sur l'effet curatif du sérum antivenimeux sur l'homme, la mesure du pouvoir antitoxique du sérum antivenimeux, la durée de l'immunité produite par les venins et par les sérums et la transmission héréditaire de cette immunité. Il discute l'identité des divers venins de serpents et la nature de la substance toxique des venins (Calmette, 1897a).

En 1897, Calmette adresse à l'Académie de Médecine pour le concours du Prix Barbier son mémoire sur le venin des serpents et sur l'emploi du sérum antivenimeux dans la thérapeutique des morsures venimeuses chez l'homme et chez les animaux domestiques. Ce mémoire est accompagné de trois brochures (Calmette, 1895a, Calmette & Delarde, 1896 et Calmette 1896a). Dans ce travail, il aborde ses recherches sur le venin des serpents les plus dangereux, sa méthode de sérothérapie des morsures venimeuses dont l'emploi commence à se généraliser en Europe et surtout aux Colonies, les conclusions de la commission anglaise qui s'est réunie en vue de vérifier expérimentalement les faits qu'il avait annoncés et les observations de l'emploi heureux de son sérum (Calmette, 1897b).

Le 16 avril 1898, Calmette publie son article sur le mécanisme de l'immunisation contre les venins. Dans cet article, il cite les recherches de Fraser d'Édimbourg et de Phisalix sur le pouvoir préventif de la bile, du glycocholate de soude, de la cholestérine, et aussi de la tyrosine de la carotte ou des tubercules de dahlia sur le venin. Il étudie le pouvoir préventif de la bile et de la cholestérine par un nombre considérable d'expériences avec des échantillons de bile de divers animaux, et avec de la cholestérine pure. Pour ce qui concerne la bile, il constate, comme Fraser, que cette

humeur détruit le venin *in vitro*, c'est-à-dire en mélange, à la condition toutefois qu'on opère avec des doses de venin très voisines de la dose mortelle limite. La bile chauffée à 100, et même à 120, est encore active, quoique plus faiblement. Mais lorsqu'on injecte la bile quelques heures, ou même 24 heures avant le venin, et à doses relativement élevées, on n'observe, contrairement à Phisalix, aucun pouvoir préventif. De même, injectée après le venin, elle n'exerce aucun effet thérapeutique et ne modifie pas la marche de l'envenimation. Injectée directement dans la vésicule biliaire de lapins une dose mortelle de venin, la mort devient toujours à peu près en même temps que chez les animaux qui recevaient la même dose sous la peau. En expérimentant avec de la cholestérine pure de Merk, fusible à 146, et dissoute dans l'éther ou dans l'huile de pieds de bœuf, il a constaté que cette substance, même à doses élevées, ne possède pas de pouvoir préventif réel. Elle retarde la mort de 1 à 5 jours lorsqu'on injecte 2 à 4 heures avant une dose de venin mortelle en 3 à 4 heures. Mais si on l'injecte 48 heures avant le venin, elle ne produit aucun effet préventif. Il conclut : 1. On ne peut pas considérer l'action antitoxique de la bile, de la cholestérine, etc. pas plus que celle de certains sérums normaux ou antitétaniques ou antirabiques, etc. comme une action antitoxique vraie, c'est-à-dire spécifique à l'égard du venin. On a tout simplement affaire ici à des effets de stimulation cellulaire, mais ces effets sont très passagers et peuvent être produits par des substances très différentes ; 2. Après l'injection de sérum antivenimeux, ce sérum manifeste son action préventive, quoique l'on se soit efforcé de diminuer la résistance des éléments nerveux par l'injection de divers poisons qui agissent sur ces derniers (Calmette, 1898a).

Le 1<sup>er</sup> mai 1898 Calmette publie en anglais son travail sur le pouvoir curatif du sérum antivenimeux. Il cite l'article du Dr. Martin (Martin, 1897) lequel montre que dans le venin de serpents australiens il y a deux composants dont un est facilement détruit par le chauffage et l'autre qui est très résistant à la chaleur. Selon Martin, le sérum antivenimeux de Calmette a un pouvoir manifeste contre le dernier composant, mais n'a aucune action préventive ou curative contre l'autre composant. Par contre, Calmette affirme que le sérum d'un animal hypervacciné contre un venin très actif comme celui de *Naja tripudians* peut, quand il est injecté en une quantité suffisante, prévenir la mort d'un animal inoculé par des doses mortelles de venin de *Daboia* (= *Vipera*) *russelii*, *Pseudechis porphyriacus*, *Crotalus adamanteus* ou *Bothrops atrox*. Il conclut que le principe toxique de plusieurs venins est identique et que son sérum antivenimeux est efficace contre tous. Calmette, contrairement à l'opinion de Martin,

pense qu'il ne serait pas utile ou désirable d'établir des centres de préparation de ce sérum en différents pays. Il ajoute que cette préparation est extrêmement difficile et délicate ; elle demande beaucoup de temps, une bonne quantité de patience, et une vigilance continue (Calmette, 1898c).

Le 16 juin 1902 Calmette présente son travail sur l'action hémolytique du venin de cobra. Dans cet article, il explique que la plupart des venins de serpents, particulièrement ceux qui proviennent de reptiles appartenant au groupe des *Colubridés*, détruisent les globules rouges du sang des animaux sensibles. Avec le venin de cobra, dont le pouvoir hémolysant est le plus considérable, les hématies de cheval, de chien, de lapin, de cobaye et de rat sont très rapidement dissoutes. Celles de bœuf, de poule, de pigeon et de grenouille sont plus résistantes. Calmette cite le travail de Flexner et Hideyo Noguchi qui ont constaté que les globules rouges lavés à l'eau physiologique et débarrassés du sérum ne s'hémolysent plus sous l'action du venin, tandis qu'ils sont détruits, lorsqu'on leur restitue du sérum normal. Ces expérimentateurs en concluent que l'alexine du sérum est indispensable pour que la dissolution des hématies puisse se produire. Calmette constate que *"les sérums normaux chauffés à 62°C et au-dessus permettent l'hémolyse des hématies lavées beaucoup plus facilement que les sérums frais alexiques, et qu'au contraire ces sérums frais, ajoutés en excès, retardent ou entravent l'hémolyse, tandis que celle-ci s'effectue en quelques instants dans les tubes qui reçoivent le même sérum chauffé, avec les mêmes quantités de venin. Il conclut que le sang de ces animaux renferme une antihémolysine naturelle, capable de protéger dans une certaine mesure les hématies contre l'action dissolvante du venin. Cette antihémolysine est détruite par le chauffage à partir de 56°C comme les alexines. La substance hémolysante du venin de cobra est, par contre, extraordinairement résistante à la chaleur ; elle n'est pas détruite après une ébullition prolongée pendant 15 minutes. Les venins chauffés à 75°C sont aussi hémolysants qu'à l'état frais. Les sérums normaux, dilués avec trois parties d'eau distillée et chauffés 20 minutes à 80 sont encore capables de sensibiliser, à l'égard du venin, les hématies lavées. Ce n'est pas donc pas l'alexine des sérums frais qui permet la dissolution de ces hématies débarrassées de sérum par une série de lavages et de centrifugations successives : cette propriété appartient à une sensibilisatrice particulièrement thermostable et existant normalement dans le sang à côté de l'antihémolysine naturelle thermolabile. Il constate, d'autre part, que les hématies lavées, et par suite non hémolysables, présentent la curieuse propriété de fixer le venin. Si on les laisse pendant quelques minutes en*

*contact avec une solution de venin et qu'on les lave ensuite à plusieurs reprises à l'eau physiologique en centrifugeant chaque fois pour éliminer toute trace de venin dissous, on constate que ces hématies s'hémolysent très rapidement aussitôt qu'on les met en présence d'un peu de sérum normal chauffé à 62°C. Des expériences témoins faites, l'une avec la dernière eau de lavage additionnée de sérum chauffé, l'autre avec du sérum chauffé seul et des hématies non traitées par le venin, ne donnent aucune trace d'hémolyse. Le sérum antivenimeux à doses convenables annihile complètement le pouvoir hémolytique des venins. Il conclut que les hématies d'un animal hypervacciné contre le venin et fournissant un sérum très antitoxique et antihémolysant, sont parfaitement hémolysables lorsque, après avoir été débarrassées de sérum par une série de lavages et de centrifugations successives, on les met en contact avec des doses faibles de venin de cobra, additionnées d'un peu de sérum normal chauffé à 62°C "* (Calmette, 1902)

Le 2 mai 1904 Calmette présente son travail sur les sérums antivenimeux polyvalents et la mesure de leur activité. Dans cet article, il reconnaît que les sérums antivenimeux que l'on obtient en vaccinant des chevaux ou d'autres animaux exclusivement avec le venin de Cobra possèdent une action nettement antitoxique à l'égard de tous les venins neurotoxiques. Mais les venins de Colubridés (*Hoplocephalus* et *Pseudechis* d'Australie, *Ancistrodon* de l'Amérique du Nord) et tous les venins de Vipéridés renferment une substance (*hémorragine* de Flexner) qui produit des désordres locaux souvent très intenses, caractérisés par un œdème sanguinolent et une digestion rapide des tissus. Le sérum antineurotoxique de Cobra reste sans action sur cette hémorragine. Calmette affirme qu'on peut facilement obtenir des sérums antivenimeux polyvalents en vaccinant les animaux à la fois contre un venin fortement neurotoxique tel que celui du Cobra, et contre un venin riche en hémorragine comme celui de *Daboia* ou de *Lachesis*. Il conclut que cette technique permettra sans doute de supprimer tout cause d'insuccès dans la sérothérapie antivenimeuse. Il présente aussi une méthode basée dans les propriétés hémolysants du venin qui permet de vérifier très exactement l'activité des sérums antivenimeux sans avoir recours à l'expérimentation sur les animaux (Calmette, 1904).

Le 20 février 1906 Calmette présente une conférence à la Société de Médecine sur les venins et l'envenimation. Dans cette présentation Calmette aborde les généralités sur les animaux venimeux, les mœurs des serpents venimeux et leur capture, la sécrétion et récolte du venin chez les serpents, la conservation du venin, le coefficient de toxicité,

les venins neurotoxiques et les venins riches en "*hémorrhagine*", l'action physiologique des venins de serpents, l'action du venin sur le sang, l'immunité naturelle, les charmeurs de serpents, la vaccination contre les venin de serpents, la préparation du sérum antivenimeux et le traitement d'une morsure venimeuse (Calmette, 1906).

Le 10 mars 1907 Calmette publie son livre sur les venins, les animaux venimeux et la sérothérapie antivenimeuse. Cette œuvre a été éditée en anglais en 1908. Dans ce livre, il résume ses travaux publiés au cours des dernières 15 années et aborde les généralités sur les animaux venimeux et sa classification générale et caractères anatomo-physiologiques, mœurs des serpents venimeux, description des principales espèces de serpents venimeux et leur répartition géographique, sécrétion et récolte du venin chez les serpents, étude chimique des venins de serpents, action physiologique des venins de serpents, physiologie de l'envenimation, effets des divers venins sur les différents tissus de l'organisme et sur le sang, actions protéolytiques, cytolytique, bactériolytique et diastasiques diverses des venins, actions diastasiques et cellulaires sur les venins, toxicité du sang des serpents venimeux, immunité naturelle de certains animaux à l'égard des venins de serpents, les charmeurs de serpents, vaccination contre le venin des serpents, préparation du sérum antivenimeux et ses propriétés préventives à l'égard de l'intoxication par le venin, spécificité et polyvalence des sérums antivenimeux, mécanisme de la neutralisation du venin par l'antitoxine, traitement des morsures de reptiles venimeux chez l'homme et l'indication et technique de la sérothérapie antivenimeuse, les venins des invertébrés, des poissons venimeux, des batraciens, des sauriens, des mammifères et quelques notes et observations relatives à des morsures de serpents venimeux traitées par la sérothérapie antivenimeuse, aux animaux domestiques mordus par des serpents venimeux et traités par le sérum et la récolte du venin de Cobra et le traitement des morsures venimeuses dans les établissements français de l'Inde (Calmette, 1907a).

Le 15 mars 1907, Calmette publie son travail sur l'hémolysine des venins de serpents. Dans cet article, il expose l'état actuel de connaissance sur ce sujet en citant les travaux de W. Stephens, Flexner et Noguchi, Phisalix, Preston Kyes et Hans Sachs, Noc et aussi un de ces articles (Calmette, 1907b).

Le décembre 1907, Calmette et Massol publient leur travail sur les relations entre le venin de cobra et son antitoxine. Dans cet article, ils présentent quelques considérations sur les propriétés de la combinaison atoxique sérum + venin et de ses composants, l'insolubilité de l'antitoxine dans l'alcool, l'action de la chaleur sur le



venin et sur l'antitoxine, la solubilité du composé atoxique sérum + venin dans l'alcool, l'action de la chaleur sur le composé atoxique sérum + venin, la régénération du venin et de l'antitoxine sur l'influence de divers acides et sur l'alcool en milieu acide. Ils concluent : "1. la combinaison sérum + venin atoxique a des propriétés nettement différenciées de celles de ses composants ; 2. la substance du venin de cobra est soluble dans les liquides titrant de 50 à 80 0/0 d'alcool. Au contraire, en présence d'antitoxine, le venin commence à devenir insoluble dans l'alcool à 50 0/0, l'insolubilité étant presque totale pour un titre de 64 0/0. L'antitoxine seule est insoluble dans l'alcool et, après un faible temps de contact, elle est détruite par ce réactif ; 3. l'antitoxine, en présence du venin, cesse d'être détruite par l'alcool éthylique même à 80 0/0, et reste active en présence de ce réactif. Il en est de même avec d'autres précipitants comme l'alcool méthylique, l'alcool propylique, l'éther acétique, l'acétone. L'ammoniaque et la magnésie précipitent aussi la combinaison sérum + venin sans la dissocier ; 4. la substance toxique du venin de cobra n'est pas coagulée par le chauffage à 76-80 degrés ; 5. l'antitoxine est détruite par le chauffage à + 68 degrés. Mélangée au venin, elle devient thermostable jusqu'à 75 degrés. A cette température, du moins pour le sérum qu'ils a étudié, le composé atoxique sérum + venin est dissocié partiellement, et le venin correspondant, libéré, passe en solution. Celui qui reste combiné est insolubilisé. Il en est de même à 80°C ; 6. en présence de la plupart des acides minéraux ou organiques libres et sous l'influence de la chaleur à 72 degrés, l'antitoxine des composés atoxiques sérum + venin redevient thermolabile et le venin est libéré. Celui-ci n'est pas détruit par l'antitoxine et l'on peut le récupérer presque complètement ; 7. en présence de l'alcool éthylique à 50 0/0 et des acides minéraux ou organismes libres, le composé atoxique sérum + venin peut être dissocié à la température du laboratoire: l'antitoxine, après 10 à 15 minutes, est assez peu modifiée pour qu'il soit possible de reconstituer, au moins partiellement, le composé atoxique primitif; le venin n'est pas détruit par l'antitoxine et l'on peut le récupérer presque quantitativement. Donc le composé atoxique sérum + venin possède des propriétés nettement différentes de celles de ses composants : il faut alors admettre l'hypothèse d'une combinaison dissociable entre la toxine et l'antitoxine" (Calmette & Massol, 1907).

En 1907, Calmette publie son travail sur les charmeurs de serpents. Dans cet article, il aborde le comportement des charmeurs de serpents et détaille le procédé de vaccination utilisé au Mexique par certains Indiens, appelés Curados de Culebras, et aussi la méthode d'un indigène de la Guyane. Il conclut son article en affirmant que la

mystification et les idées superstitieuses jouent, on le voit, un très grand rôle dans ce traitement préventif auquel se soumettent, dans tous les pays, les chasseurs et les charmeurs de serpents. Mais il n'y a nullement lieu d'être surpris de ce que, grâce à des inoculations successives et répétées de minimes doses de venin, l'homme puisse parvenir à acquérir – comme les animaux d'expérience des laboratoires, une immunité suffisante pour le préserver des morsures de reptiles venimeux. Somme toute, depuis trente siècles peut-être, les Psylles ont inventé la méthode que les savants modernes appliquent scientifiquement à la sérothérapie antivenimeuse. *Nil novi sub sole!* (Calmette, 1907c).

Le 1908 Calmette et Massol publient leur travail sur l'étude des propriétés antitoxiques, préventives et thérapeutiques d'un sérum antivenimeux au cours des saignées successives. Dans cet article, ils affirment qu'il manque actuellement de données précises sur les rapports qui s'établissent au cours de l'immunisation, chez un animal producteur de sérum antitoxique, entre les propriétés préventives, antitoxiques *in vitro* et thérapeutiques du sérum de cet animal. Ils présentent quelques expériences et concluent que : 1. les quantités de sérums d'une même saignée nécessaires pour empêcher préventivement l'intoxication par une dose de venin déterminée sont beaucoup plus considérables que celles qui suffisent à neutraliser cette même dose *in vitro* ; 2. entre l'action antitoxique ou l'action préventive et l'action thérapeutique, l'écart n'est pas moins considérable et 3. il existe un parallélisme assez marqué entre l'action préventive et l'action antitoxique *in vitro*, mais qu'entre les actions antitoxiques et préventives et l'action thérapeutique, l'écart est manifestement très accusé: avec la saignée qui fournit le sérum le plus actif, il faut près de 15 fois plus de sérum pour guérir une souris intoxiquée par 0,010 milligrammes de venin (une demi-heure après l'injection de venin), que pour neutraliser cette même dose de venin *in vitro* (Calmette & Massol, 1908).

Le février 1909 Calmette et Massol publient leur travail sur les précipitines du sérum antivenimeux vis-à-vis du venin de cobra. Ils affirment, contrairement à l'opinion exprimée par Lamb, que le sérum de cheval vacciné contre le venin de cobra précipite ce venin. Ils concluent aussi que : "1. *Ce précipite n'apparaît qu'au moment où le mélange sérum + venin devient atoxique et après environ une heure à la température du laboratoire. Il ne se produit plus lorsque le sérum est en excès ; 2. Il en résulte que cette réaction précipitante peut servir à mesurer approximativement in vitro la valeur antitoxique d'un sérum antivenimeux ; 3. Dans un mélange sérum + venin, exactement*

*neutralisé, le précipité et le liquide, séparés par centrifugation, sont atoxiques ; 4. Le précipité apparaît aussi net lorsqu'on emploie des solutions de venin non chauffé ou des solutions de venin préalablement débarrassées, par chauffage à 76-78°C suivi de filtration, de ses albumines coagulables par la chaleur, lesquelles sont d'ailleurs atoxiques ; 5. le précipité atoxique sérum + venin, à l'état frais, est insoluble dans l'eau salée physiologique, mais soluble dans l'eau légèrement acidulée par HCl ou en présence d'un excès de venin ; 6. le même précipité, chauffé à 72°C en milieu acide récupère à peu près toute sa toxicité primitive. Le venin et l'antitoxine s'y trouvent donc dissociés et l'antitoxine détruite ; 7. en se précipitant sous l'action du sérum, le venin entraîne environ 30 à 40 fois son poids d'extrait sec du sérum ; 8. le précipité atoxique sérum + venin, séparé par centrifugation et lavé, peut être conservé à l'état sec. Sous cette forme, il est insoluble dans un excès de venin et dans l'eau acidulée, mais il peut être dissous et subir un commencement de dédoublement par la digestion trypsique ou papaïque. Si l'on chauffe le produit de cette digestion à 72°C en présence d'une très petite quantité d'acide chlorhydrique, l'antitoxine est détruite, tandis que le venin est remis en liberté, récupérant alors toute sa toxicité et son aptitude à être neutralisé de nouveau par l'antitoxine. Ces faits démontrent une fois de plus que, dans les mélanges neutres toxine + antitoxine (ou moins pour ce qui concerne les venins), il ne forme qu'une combinaison chimique instable entre ces deux substances. Même plus de deux mois après que les mélanges neutres ont été effectués, ils peuvent encore être dissociés, l'antitoxine étant détruite et le venin récupéré presque intégralement" (Calmette & Massol, 1909).*

Le 1909 Calmette présente son travail sur le mécanisme de la neutralisation du venin de cobra par son antitoxine à la sixième réunion annuelle de la société américaine de médecine tropicale. Dans cet article, il considère qu'à cause de leur résistance à la chaleur et à cause de la particularité qu'ils possèdent d'être modifiés par différents réactifs, comme les acides faibles et l'alcool, certains venins se prêtent à l'étude chimique et physiologique de leurs combinaisons avec des antitoxines mieux que les toxines microbiennes. Calmette cite les travaux de Martin & Cherry, Massol et son propre article sur ce sujet. Il présente quelques expériences et conclut que les mélanges de venin et d'antitoxine forment simplement une combinaison chimique instable. Il ajoute que il a pu dissocier certains de ces mélanges plus de deux mois après qu'ils ont été faits. Il est nécessaire, d'admettre que la toxine et l'antitoxine s'adaptent entre elles comme une clé à une serrure ; mais chacune des deux substances conservent

leur individualité dans le mélange, et la séparation peut toujours être accomplie (Calmette, 1909a).

Le 1912 Calmette écrit un chapitre sur l'intoxication par les venins et la sérothérapie antivenimeuse dans le livre Nouveau traité de médecine de Roger, Widal & Teissier. Dans ce chapitre, Calmette présente les connaissances sur les animaux venimeux en général, les principales espèces de serpents venimeux, la composition chimique des venins, la physiologie générale de l'envenimation, les toxines des venins de serpents, l'action des venin sur le sang, les actions diastasiques des venins, les réactions cellulaires contre le venin, l'immunité naturelle contre les venins, la vaccination artificielle active, la préparation du sérum antivenimeux, la mesure de l'activité des sérums antivenimeux polyvalents et la sérothérapie de l'envenimation (Calmette, 1912).

Le 23 mars 1914 Calmette et Mezie présentent leur travail sur l'essai de traitement de l'épilepsie dite essentielle par le venin de crotale. Dans cet article, ils présentent leurs observations faites depuis le mois d'octobre 1911 sur les effets d'injections répétées, à doses progressivement croissantes, de venin de *Crotalus adamanteus* sur l'épilepsie essentielle. Ils concluent que le venin de crotale a presque toujours une action utile dans l'épilepsie dite essentielle. Cette action paraît en rapport avec l'âge et l'état des malades. Les sujets plus jeunes et les mieux portants paraissent en retirer le plus de profit. Les crises ne sont pas groupées; elles sont arrêtées dans leur progression, ou accélérées dans leur diminution. Leur nombre reste stationnaire ou continue parfois à diminuer après la cessation du traitement. Ils présentent quelques hypothèses sur l'explication de ces faits faits par autres savants et ils seulement ajoutent qu'ils ont été frappés par les faits suivants: les agents chimiques qui ont donné les meilleurs résultats dans le traitement de l'épilepsie agissent, les uns en "sidérant" le système nerveux; les autres en modifiant la viscosité sanguine. D'autre part, les maladies intercurrentes qui paraissent avoir une action bienfaisante sur la marche de cette affection, comme l'ictère par exemple, s'accompagnent d'hémoglobinhémie (Calmette & Mézie, 1914).

Le 13 juillet 1914, Calmette et Massol présentent leur travail sur la conservation du venin de cobra et de son antitoxine. Dans cet article, ils utilisent des échantillons de venin et de sérum antivenimeux titrés en 1907 et 1913 pour faire leur étude comparative. Ils concluent que: 1. le venin de cobra perd lentement sa toxicité, même conservé en vase clos et à l'abri de la lumière, surtout lorsqu'il est conservé en poudre

fine; 2. l'antitoxine du sérum antivenimeux est absorbée non seulement par la substance toxique du venin, mais aussi par d'autres substances qui accompagnent celle-ci, puisque le volume de sérum nécessaire pour neutraliser un poids déterminé de venin reste le même, alors que la toxicité de ce venin s'abaisse avec le temps; 3. le sérum antivenimeux conserve sensiblement pendant au moins six ans le même pouvoir antitoxique et 4. dans les précipités atoxiques de venin par le sérum, la toxicité du venin est mieux conservée que dans le venin seul: elle s'est montrée intacte, dans nos expériences, après cinq ans (Calmette & Massol, 1914).

En 1933 Calmette publie un travail sur les contributions à l'étude du venin des serpents, immunisation des animaux et traitement de l'envenimation. Dans cet article Calmette fait une rétrospective de ses travaux sur venin et aborde la toxicité relative des venins de différentes origines, l'action de la chaleur et des diverses substances chimiques sur les venins, l'immunisation des animaux contre le venin, les propriétés des animaux immunisés et le traitement de l'envenimation (Calmette, 1933).

Le 17 juillet 1933, Calmette, Saenz et Costil présentent leur travail sur les effets du venin de cobra sur les greffes cancéreuses et sur le cancer spontané (adénocarcinome) de la souris. Dans cet article ils présentent leurs expériences et leur point de départ a été un adéno-carcinome spontané siégeant à la mamelle et de grosseur d'une noisette. Cette tumeur, greffée sur plusieurs souris, leur a permis d'obtenir, après sept passages successifs par la souris, une souche de cancer expérimental très virulente, dont les greffes étaient fécondes dans la production de 100 pour 100. Ces greffes produisaient des tumeurs du volume d'une grosse noisette, se sphacélant constamment et tuant leur hôte par infection secondaire en 30 à 40 jours. Ils concluent qu'il est évident que le venin de cobra exerce, sur l'adéno-carcinome spontané ou greffé de la souris, un effet curatif indubitable. Injecté dans la tumeur elle-même, en doses répétées correspondant chacune au dixième de la dose mortelle, il provoque la fonte du tissu adéno-carcinomateux et son élimination à l'extérieur ou sa résorption totale en 15 à 20 jours. Ils ajoutent que tels sont les faits qu'ils ont observés et rigoureusement contrôlés par l'expérimentation. Il ne saurait s'agir d'en tirer cette déduction que ce qui réussit à guérir l'adéno-carcinome de la souris doit aussi guérir les cancers humains qui sont de nature très différente, infiniment complexe et variée. Peut-être la thérapeutique anticancéreuse trouvera-t-elle, en ce produit diastasifère si effroyablement toxique, élaboré par les glandes salivaires de certains reptiles venimeux, un précieux adjuvant de la chirurgie, du radium ou des rayons Roentgen. Il appartient aux cancérologues

d'entreprendre cette expérimentation que nous n'avons fait qu'amorcer et à laquelle nous avons été conduits fortuitement (Calmette, Saenz & Costil, 1933).

## **Discussion**

1. La motivation et la vie professionnelle de ces deux chercheurs.

Selon Desgrez, Phisalix se destina à la médecine militaire, autant pour diminuer les charges de sa famille que par prévoyance de l'avenir.

2. La compétition entre Phisalix et Calmette par la priorité de la découverte;

3. Les précurseurs (ils ont arrêté avant d'arriver au but de la question), la conduction de la sérothérapie par Phisalix et Calmette;

4. L'actualité des travaux de Phisalix sur l'immunité naturelle et de Calmette sur la sérothérapie antivenimeuse et le traitement des envenimations.

## **Conclusions**

Phisalix et Calmette ont des motivations différentes pour initier leurs études sur les venins de serpents.

Si l'un est attaché à des questions naturalistes, l'autre est préoccupé par les problèmes de santé des populations des colonies françaises. Phisalix voulait comprendre la physiologie, les composants du venin et du sang de ces animaux. En revanche, Calmette voulait résoudre des problèmes de santé publique. Calmette pensait à guérir et Phisalix pensait à observer pour connaître.

Avec le temps, leurs travaux se rapprochent et ils finissent par découvrir la sérothérapie antivenimeuse.

Après la découverte, Calmette œuvre afin de montrer l'efficacité de son sérum et divulguer le traitement de la sérothérapie antivenimeuse. Phisalix s'engage dans une autre voie et cherche un traitement en considérant l'immunité naturelle. Il observe dans le sang de plusieurs animaux réfractaires au venin de serpent une manière différente de produire le traitement. Malheureusement, ses études n'ont pas été concluantes et ont montré uniquement diverses voies pour continuer les recherches.

Après plus de cent ans, la sérothérapie développée par Calmette est utilisée dans le monde entier alors que les travaux de Phisalix n'ont jamais été reconnus.

Il est possible que plusieurs d'entre eux puissent aujourd'hui être considérés par des chercheurs qui en mesurent pleinement les opportunités de recherche.

La divulgation de toute l'œuvre de Phisalix est le premier pas vers cet objectif.

## Références bibliographiques

Alouf, J. (1984). La sérothérapie : passé, présent, futur. *Bulletin de l'Institut Pasteur*, 82, pp. 19-27.

Assis, A. (1963). Albert Calmette (A propósito do primeiro centenário de seu nascimento). *O Hospital*, volume 64, n° 1, julho, pp. 1-11.

Babes, V; & Lepp (1889). Recherches sur la vaccination antirabique. *Annales de l'Institut Pasteur*, 3<sup>me</sup> année, juillet, n° 7, pp. 384-390.

Bernard, N. (1961). La vie et l'oeuvre d'Albert Calmette. 1863-1933. Paris, Éditions Albin Michel.

Bernard, N. (1962). La Vie et l'Oeuvre d'Albert Calmette 1863-1933. *La Presse Médicale*, 70 (26), pp. 1323-1325.

Brygoo, E. R. (1982). La découverte de la Sérothérapie Antivenimeuse en 1894. Phisalix et Bertrand ou Calmette? *Association des Anciens Élèves de l'Institut Pasteur*. 4<sup>e</sup> trimestre, n° 106, pp. 10-22.

Calmette, A. (1892). Étude expérimentale du venin de *Naja tripudians* ou *cobra capel* et exposé d'une méthode de neutralisation de ce venin dans l'organisme. *Annales de l'Institut Pasteur*. 6<sup>me</sup> Année, mars, n° 3, pp. 160-183 ; *Archives de médecine navale et coloniale*, Tome 57, mars, pp. 161-190 ; *Gazeta Médica da Bahia*, 2, pp. 541-546 et *Gazeta Médica da Bahia*, 3, pp. 15-20, 62-68, 170-177, 263-270.

Calmette, A. (1894a). Sur la toxicité du sang de *Cobra capel*. *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 46, 13 janvier, pp 11-12.

Calmette, A. (1894b). L'Immunisation artificielle des animaux contre le venin des serpents, et la thérapeutique expérimentale des morsures venimeuses. *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 46, 10 février, pp. 120-124 ; *Semaine Médicale*, pp. 76-77.

Calmette, A. (1894c). Au sujet de l'atténuation des venins par le chauffage et de l'immunisation des animaux contre l'envenimation. *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 46, 3 mars, p. 204-205 ; *Semaine Médicale*, pp. 109.

Calmette, A. (1894d). Propriétés du sérum des animaux immunisés contre le venin des serpents; thérapeutique de l'envenimation. *Comptes Rendus de l'Académie des*

*Sciences*, 118, 27 mars, pp. 720-722 ; *Archives de médecine navale et coloniale*, Tome 61, pp. 291-294.

Calmette, A. (1894e). Propriétés du sérum des animaux immunisés contre les venins de diverses espèces de serpents. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*, 118, 30 avril, pp. 1004-1005 ; *Semaine Médicale*, pp. 217.

Calmette, A. (1894f). Contribution à l'étude du venin des serpents. Immunisation des animaux et traitement de l'envenimation. *Annales de l'Institut Pasteur*. 8<sup>me</sup> Année, mai, n° 5, pp. 275-291.

Calmette, A. (1895a). Contribution à l'étude des venins, des toxines et des sérums antitoxiques. *Annales de l'Institut Pasteur*. 9<sup>me</sup> Année, avril, n° 4, pp. 225-251.

Calmette, A. (1895b). Au sujet du traitement des morsures de serpents venimeux par le chlorure de chaux et par le sérum antivenimeux. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*, 120, 24 juin, pp. 1443-1445.

Calmette, A., Hankin, E. H. & Lépinay (1896). Sur le sérum antivenimeux. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*, 122, 27 janvier, pp. 203-205.

Calmette, A. (1896a). *Le Venin des serpents. Physiologie de l'envenimation. Traitement des morsures venimeuses par le sérum des animaux vaccinés*. Société d'Éditions Scientifiques, Paris, 72p.

Calmette, A. (1896b). The treatment of animals poisoned with snake venom by the injection of anti-venomous serum. *British medical journal*, 2, august 15, pp. 399-400; *Lancet*, 2, august 15, pp. 449-450.

Calmette, A. (1896c). Serpent venom and antivenomous serum. *British medical journal*, 2, october 10, pp. 1025-1026.

Calmette, A; & Delarde, A. (1896). Sur les toxines non microbiennes et le mécanisme de l'immunité par les sérums antitoxiques. *Annales de l'Institut Pasteur*. 10<sup>me</sup> Année, décembre, pp. 675-707.

Calmette, A. (1896d). La vaccination contre le venin des serpents et la thérapeutique nouvelle des morsures venimeuses. *Janus*, 1, pp. 31-41.

Calmette, A. (1897a). Sur le venin des serpents et sur l'emploi du sérum antivenimeux dans la thérapeutique des morsures venimeuses chez l'homme et chez les animaux. *Annales de l'Institut Pasteur*. 11<sup>me</sup> Année, mars, n° 3, pp. 214-237.

Calmette, A. (1897b). Sur le venin des serpents et sur l'emploi du sérum antivenimeux dans la thérapeutique des morsures venimeuses chez l'homme et chez les animaux domestiques (Sur le concours du Prix Barbier). *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 38, pp. 491-493.

Calmette, A. (1898a). Sur le mécanisme de l'immunisation contre les venins. *Annales de l'Institut Pasteur*. 12<sup>me</sup> Année, mai, n° 5, pp. 343-347; *Annales d'hygiène et de*



*médecine coloniales*, Tome 1, pp. 129-134; *La Presse Médicale*, n° 32, 16 avril, pp. 191-192.

Calmette, A. (1898c). On the curative power of the anti-venomous serum used for the treatment of Australian and Indian venomous snake bites. *British medical journal*, 1, may 14, pp. 1253-1254; *Intercol. med. J. Aust.*, 3, pp. 192-204.

Calmette, A. (1902). Sur l'action hémolytique du venin de cobra. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*, 134, 16 juin, pp. 1446-1447.

Calmette, A. (1904). Les sérums antivenimeux polyvalents. Mesure de leur activité. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*, 138, 2 mai, pp. 1079-1082.

Calmette, A. (1906). Les venins et l'envenimation. *Archives générales de Médecine*, n° 8, 20 février, pp. 464-473.

Calmette, A. (1907a). *Les venins, les animaux venimeux et la sérothérapie antivenimeuse*. Masson et C<sup>ie</sup>, éditeurs, Paris, 10 mars, 396p.

Calmette, A. (1907b). L'hémolysine des venins de serpents. *Bulletin de l'Institut Pasteur*. Tome V, n° 15, 15 mars, pp. 193-200.

Calmette, A. & Massol, L. (1907). Relations entre le venin de cobra et son antitoxine. *Annales de l'Institut Pasteur*. 21<sup>me</sup> Année, décembre, n° 12, pp. 929-945.

Calmette, A. (1907c). Les Charmeurs de serpents. *La Revue du Mois*, pp. 298-304.

Calmette, A & Massol, L (1908). Étude comparée des propriétés antitoxiques, préventives et thérapeutiques d'un sérum antivenimeux au cours des saignées successives. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*. Tome I, pp. 90-94.

Calmette, A & Massol, L. (1909). Les précipitines du sérum antivenimeux vis-à-vis du venin de cobra. *Annales de l'Institut Pasteur*. 23<sup>me</sup> Année, février, n° 2, pp. 155-165.

Calmette, A. (1909a). Upon the mechanism of the neutralisation of Cobra venom by its antitoxin. *Journal of Medical Research*, Boston. Volume XXI, july to october, pp. 47-49.

Calmette, A. (1912) L'intoxication par les venins et la sérothérapie antivenimeuse. In: Roger, G.H., Widal, F. & Teissier, P.J. *Nouveau traité de médecine*, fasc. 7, Masson : Paris, p. 84-98 (2<sup>nd</sup> éd., 1924, pp. 92-108).

Calmette, A. & Mezie, A. (1914). Essai de traitement de l'épilepsie dite essentielle par le venin de crotale. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*, 158, 23 mars, pp. 846-850.

Calmette, A. & Massol, L. (1914). Sur la conservation du venin de cobra et de son antitoxine. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*, 159, 13 juillet, pp. 152-154.

Calmette, A. (1933). Contributions a l'étude du venin des serpents, immunisation des animaux et traitement de l'envenimation. *Paris Médical*, Tome 89, pp. 534-538.

Calmette, A.; Saenz, A. & Costil, L. (1933). Effets du venin de cobra sur les greffes cancéreuses et sur le cancer spontané (adéno-carcinome) de la souris. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*, 197, 17 juillet, pp. 205-209.

D'Arsenal & Charrin (1896). Action des courants à haute fréquence sur les toxines bactériennes. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*, 10 février; *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 122, 10 février, pp. 280-283.

Delaunay, A. (1962). *L'Institut Pasteur des origines à aujourd'hui*. Édit. France-Empire.

Duméril, A. (1854). Notice historique sur la ménagerie des reptiles du Muséum d'Histoire Naturelle. *Arch. du Mus.*, VII, p. 273.

Gernez-Rieux, Ch. (1963). Albert Calmette. *Bull. Union Int. Tuberculose*, 7, pp. 15-19.

Hericourt, J. & Richet, Ch. (1888). Sur un microbe pyogène et septique (*Staphylococcus pyosepticus*) et sur la vaccination contre ses effets. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*, 107, 29 octobre, p. 690-692.

Hericourt, J. & Richet, Ch. (1888). De la transfusion péritonéale, et l'immunité qu'elle confère. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*, 107, 5 novembre, p. 748-750.

Klobusitzky, D. (1971). Lethal Doses of some Snake Venoms In: *Venomous animals and their Venoms*. Acad. Press., v. 2, pp. 295-304.

Lépine, Pierre (1975). *Les vaccinations*. Presses Universitaires de France, 128p.

Martin, C. J. (1897). The curative value of Calmette's antivenomous serum in the treatment of inoculations with the poisons of Australian snakes. *International Medical Journal of Australasian*, Melbourne, 2(6): 527; also 3: 197, 713 (20 août).

Pasteur, L.; Chamberland & Roux (1881). Compte rendu sommaire des expériences faites à Pouilly-Fort, près Melun, sur la vaccination charbonneuse. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*, 92, 13 juin, pp. 1378-1387.

Pasteur, L. (1885). Méthode pour prévenir la rage après morsure. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*, 101, 26 octobre, pp. 765-774.

Phisalix, C. (1889a). Expériences sur le venin de la Salamandre terrestre et son alcaloïde. *Association française pour l'avancement des sciences*, 18<sup>e</sup> session, 14 août, pp. 311-312.

Phisalix, C. (1889b). Nouvelles expériences sur le venin de la Salamandre terrestre. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*, 109, 2 septembre, pp. 405-407.

Phisalix, C. & Langlois (1889). Action physiologique du venin de la Salamandre terrestre. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*, 109, 16 septembre, pp. 482-485.

Phisalix, C. (1890). Sur quelques points de la physiologie des glandes cutanées de la Salamandre terrestre. *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 42, 3 mai, pp. 225-227.

Phisalix, C. & Contejean, Ch. (1891). Nouvelles recherches physiologiques sur les glandes a venin de la Salamandre terrestre. *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 43, 14 mars, pp. 33-38 ; *Bulletin de la Société Philomathique de Paris*, Tome III, n° 2, pp. 76-81.

Phisalix, C. & Bertrand, G. (1893a). Recherches sur la toxicité du sang du crapaud commun. *Archives de physiologie normale et pathologique*, (5), V, pp. 511-517.

Phisalix, C. & Bertrand, G. (1893b). Toxicité comparée du sang e du venin de crapaud, commun considéré au point de vue de la sécrétion interne des glandes cutanées de cet animal. *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 45, 6 mai, pp. 477-479 ; *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*, 116, 8 mai, pp. 1080-1082 ; *Semaine Médicale*, 10 mai, pp. 229.

Phisalix, C. (1893). Toxicité du sang de la salamandre terrestre. *Association française pour l'avancement des sciences*. 22<sup>e</sup> session, 10 août, pp. 257-258.

Phisalix, C. & Bertrand, G. (1893c). Sur la toxicité du sang de la vipère (*Vipera aspis* L.). *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 45, 9 décembre, pp 997-999 ; *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*, 117, 26 décembre, pp. 1099-1102 ; *Semaine Médicale*, 13 décembre, pp. 556-557.

Phisalix, C. & Bertrand, G. (1894a). Sur la présence de glandes venimeuses chez les Couleuvres, et la toxicité du sang de ces animaux. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*, 118, 8 janvier, pp. 76-79 ; *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 46, 13 janvier, pp. 8-11.

Gley, E & Phisalix, C. (1894). Note préliminaire sur les effets de la thyroïdectomie chez la Salamandre. *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 46, 13 janvier, pp. 5-6.

Phisalix, C. & Bertrand, G. (1894b). Toxicité comparée du sang et du venin de la vipère. *Archives de physiologie normale et pathologique*, (5), VI, pp. 147-157.

Phisalix, C. & Bertrand, G. (1894c). Atténuation du venin de vipère par la chaleur, et vaccination du cobaye contre ce venin. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*, 118, 5 février, pp. 288-291 ; *Semaine Médicale*, 7 février, pp. 60.

Phisalix, C. & Bertrand, G. (1894d). Recherches sur les causes de l'immunité naturelle des Couleuvres contre le venin de Vipère. Toxicité du sang et glandes venimeuses. *Archives de physiologie normale et pathologique*, VI, pp. 423-432.

Phisalix, C. & Bertrand, G. (1894e). Sur la propriété antitoxique du sang des animaux vaccinés contre le venin de vipère. *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 46, 10

février, pp. 111-113 ; *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*, 118, 12 février 1894, pp. 356-358 ; *Semaine Médicale*, 14 février, pp. 77.

Phisalix, C. & Bertrand, G. (1894f). Réponse a M. Calmette. *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 46, 10 février, pp. 124-126.

Phisalix, C. & Bertrand (1894g). Vaccination et accoutumance du cobaye contre le venin de vipère. In XIe Congrès International de Médecine de Rome, Section II : Patologia generale ed anatomia patologica. Paris : Masson, 274-277.

Phisalix, C. & Bertrand, G. (1894h). Observations à propos de la Note de M. Calmette relative au venin des serpents. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*, 118, 23 avril, pp. 935-936 ; *Semaine Médicale*, 02 mai, pp. 210.

Phisalix, C. & Bertrand, G. (1894i). Sur la réclamation de M. Calmette à propos du sang antitoxique des animaux immunisés contre le venin des serpents. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*, 118, 7 mai, pp. 1071-1072.

Phisalix, C. & Bertrand, G. (1894j). Recherches expérimentales sur le venin de vipère. Atténuation par la chaleur et vaccination contre ce venin. *Archives de physiologie normale et pathologique*, (5), VI, pp. 567-582.

Phisalix, C. & Bertrand, G. (1894k). Propriétés antitoxiques du sang des animaux vaccinés contre le venin de vipère. Contribution à l'étude du mécanisme de la vaccination contre ce venin. *Archives de physiologie normale et pathologique*, (5), VI, pp. 611-619.

Phisalix, C. & Contejean, Ch. (1894). Sur les propriétés du sang de Salamandre terrestre (*Salamandra maculosa*) vis-à-vis du curare. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*, 119, 20 août, pp. 434-436 ; *Semaine Médicale*, 29 août, pp. 394.

Phisalix, C. & Bertrand, G. (1894l). Sur les effets de l'ablation des glandes à venin chez la Vipère (*Vipera aspis* Linn.). *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*, 119, 26 novembre, pp. 919-921 ; *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 46, 1<sup>er</sup> décembre, pp. 747-749 ; *Semaine Médicale*, 28 novembre, pp. 545.

Phisalix, C. & Bertrand, G. (1895a). Sur les effets de l'ablation des glandes venimeuses chez la vipère au point de vue de la sécrétion interne. *Archives de physiologie normale et pathologique.*, (5), VII, pp. 100-106.

Phisalix, C. (1895a). Influence de la saison sur la virulence du venin de Vipère. *Bulletin du Muséum d'Histoire Naturelle*, vol. 1, n° 2, 26 février, pp. 66-67.

Phisalix, C. (1895b). Variations de virulence du venin de vipère. *Archives de physiologie normale et pathologique*, (5), VII, pp. 260-265.

Phisalix, C & Bertrand, G. (1895b). Sur quelques particularités relatives aux venins de Vipère et de Cobra. *Bulletin du Muséum d'Histoire Naturelle*, vol. 1, n° 3, 29 mars, pp. 129-131.

Phisalix, C & Bertrand, G. (1895c). Sur l'emploi et le mode d'action du chlorure de chaux contre la morsure des serpents. *Bulletin du Muséum d'Histoire Naturelle*, vol. 1, n° 5, 28 mai, pp. 221-224; *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 47, 8 juin, pp. 443-445; *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*, 120, 10 juin, pp. 1296-1298 ; *Archives de physiologie normale et pathologique*, 5<sup>e</sup> s., t. VII, pp. 523-531.

Phisalix, C & Bertrand, G. (1895d). Recherches sur l'immunité du Hérisson contre le venin de vipère. *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 47, 27 juillet, pp. 639-641.

Phisalix, C. & Bertrand, G. (1895e). Sur l'emploi du sang de vipère et de couleuvre comme substance antivenimeuse. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*, 121, 18 novembre, pp. 745-747 ; *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 47, 23 novembre, pp. 751-753.

Phisalix, C. & Bertrand, G. (1895f). Comment le Hérisson résiste aux morsures de la Vipère. *Bulletin du Muséum d'Histoire Naturelle*, vol. 1, n° 7, 26 novembre, pp. 294-296.

Phisalix, C & Bertrand, G. (1896a). Sur les relations qui existent entre les deux procédés d'immunisation contre les venins: l'accoutumance et la vaccination. *Bulletin du Muséum d'Histoire Naturelle*, vol. 2, n° 1, 28 janvier, pp. 36-39.

Phisalix, C. & Varigny, H. (1896). Recherches expérimentales sur le venin de scorpion *Buthus australis*. *Bulletin du Muséum d'Histoire Naturelle*, vol. 2, n° 2, 25 février, pp. 67-73.

Phisalix, C. (1896a). Atténuation du venin de vipère par les courants a haute fréquence; nouvelle méthode de vaccination contre ce venin. *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 48, 29 février, pp. 233-234 ; *Semaine Médicale*, 4 mars, pp. 91-92.

Phisalix, C. (1896b). État actuel de nos connaissances sur les venins. *Revue Générale des Sciences Pures et Appliquées*. Tome 7, 7<sup>e</sup> Année, n° 4, 29 février, pp. 185-191.

Phisalix, C. & Bertrand, G. (1896b). Sur l'existence a l'état normal, de substances anti-venimeuses dans le sang de quelques mammifères sensibles au venin de vipères. *Bulletin du Muséum d'Histoire Naturelle*, vol. 2, n° 3, 24 mars, pp. 100-104 ; *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 48, 18 avril, pp. 396-398 ; *Semaine Médicale*, 22 avril, pp. 163.

Phisalix, C. (1896c). Démonstration directe de l'existence dans le venin de Vipère de principes vaccinnants indépendants des substances toxiques. *Bulletin du Muséum d'Histoire Naturelle*, vol. 2, n° 5, 26 mai, pp. 197-199.

Phisalix, C. (1896d). Action du filtre de porcelaine sur le venin de vipère: Séparation des substances toxiques et des substances vaccinnantes. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*, 122, 15 juin, pp. 1439-1442 ; *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 48, 20 juin, pp. 656-658 ; *La Tribune Médicale*, pp. 795-796 ; *Semaine Médicale*, 24 juin, pp. 253.

Phisalix, C. & Bertrand, G. (1896c). Remarques sur la toxicité du sang de Cobra Capello. *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 48, 25 juillet, pp. 858-859 ; *Semaine Médicale*, 29 juillet, pp. 294.

Phisalix, C. (1896e). Antagonisme physiologique des glandes labiales supérieures et des glandes venimeuses chez la Vipère et la Couleuvre: la sécrétion des premières vaccine contre le venin des secondes. Corollaires relatifs à la classification des Ophidiens. *Bulletin du Muséum d'Histoire Naturelle*, vol. 2, n° 7, 24 novembre, pp. 354-357; *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 48, 28 novembre 1896, pp. 963-965.

Phisalix, C. (1896f). Propriétés immunisantes du sérum d'anguille contre le venin de vipère. *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 48, 26 décembre, pp. 1128-1130; *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*, 123, 2o. semestre, pp. 1305-1308; *Bulletin du Muséum d'Histoire Naturelle*, vol. 2, n° 8, 22 décembre, pp. 386-388 ; *Semaine Médicale*, 30 décembre, pp. 522-523.

Phisalix, C. (1897a). Action physiologique du venin de Salamandre du Japon (*Sieboldia maxima*). Atténuation par la chaleur et vaccination de la Grenouille contre ce venin. *Bulletin du Muséum d'Histoire Naturelle*, vol. 3, n° 6, 29 juin, pp. 242-244; *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*, 125, 12 juillet, pp. 121-123; *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 49, 17 juillet, pp. 723-725.

Phisalix, C. (1897b). Venins et animaux venimeux dans la série animale. Part I et II. *Revue Scientifique* (Revue Rose). Numéro 4, 4<sup>e</sup> Série – Tome VIII, 24 juillet 1897, pp. 97-104.

Phisalix, C. (1897c). Propriétés immunisantes du venin de Salamandre du Japon vis-à-vis du venin de vipère. *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 49, 31 juillet, pp. 822-823.

Phisalix, C. (1897d). Sur les propriétés antitoxiques du sérum de Vipère, comparées à celles du sérum antivenimeux obtenu artificiellement. In Congrès international de médecine à Moscou, 1897, section III, pp. 157-159.

Phisalix, C. (1897e). Nouveaux procédés de séparation de l'échidno-vaccin et de l'échidnase du venin de vipère. In Congrès international de médecine à Moscou, 1897, section III, pp. 159-161.

Phisalix, C. (1897f). Venins et animaux venimeux dans la série animale. Part III, IV et V. *Revue Scientifique* (Revue Rose). Numéro 7, 4<sup>e</sup> Série – Tome VIII, 14 août 1897, pp. 195-201.

Phisalix, C. (1897g). Venins et animaux venimeux dans la série animale. Part VI, VII et VIII. *Revue Scientifique* (Revue Rose). Numéro 11, 4<sup>e</sup> Série, Tome VIII, 11 septembre, pp. 329-335.

Phisalix, C. (1897h). Antagonisme entre le venin des Vespidae et celui de la Vipère: le premier vaccine contre le second. *Bulletin du Muséum d'Histoire Naturelle*, vol. 3, n° 7, 30 novembre, pp. 318-320 ; *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 49, 4 décembre,

pp. 1031-1033 ; *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*, 125, 6 décembre, pp. 977-979.

Phisalix, C. (1897i). La cholestérine et les sels biliaires vaccins chimiques du venin de vipère. *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 49, 11 décembre, pp. 1057-1060; *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*, 125, 13 décembre, pp. 1053-1055.

Phisalix, C. (1897-98a). L'immunité du Hérisson à l'égard du venin de Vipère. *L'Intermédiaire des Biologistes*, novembre 1897 – octobre 1898, pp. 323-325.

Phisalix, C. (1897-98b). Mort par la morsure de la Vipère de France. *L'Intermédiaire des Biologistes*, novembre 1897 – octobre 1898, pp. 325.

Phisalix, C. & Charrin, A. (1898). Action du venin de Vipère sur le névraxe. Paraplégie spasmodique. *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 50, 22 janvier, pp. 96-98.

Phisalix, C. (1898a). La tyrosine, vaccin chimique du venin de vipère. *Bulletin du Muséum d'Histoire Naturelle*, vol. 4, n° 1, 25 janvier, pp. 41-43; *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*, 126, 31 janvier, pp. 431-433; *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 50, 5 février, pp. 153-155.

Phisalix, C. (1898b). La propriété préventive du sérum antivenimeux résulte d'une réaction de l'organisme: C'est donc en réalité une propriété vaccinante. *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 50, 5 mars, pp. 253-256.

Phisalix, C., Charrin, A. & Claude, H. (1898). Lésions du système nerveux dans un cas d'intoxication expérimentale par le venin de Vipère. *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 50, 19 mars, pp. 317-320.

Phisalix, C. (1898c). Sur la présence d'une oxydase dans la peau de la Grenouille verte. *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 50, 23 juillet, pp. 793-794 ; *Journal of Physiology*, suppl., pp. 49.

Phisalix, C. (1898d). Les sucs de Champignons vaccinent contre le venin de vipère. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*, 127, 12 décembre, pp. 1036-1038; *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 50, 17 décembre, pp. 1151-1153; *Bulletin du Muséum d'Histoire Naturelle*, vol. 4, n° 8, 27 décembre, pp. 390-392.

Phisalix, C. (1898e). Sur quelques espèces de champignons étudiés au point de vue de leurs propriétés contre le venin de Vipère. *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 50, 24 décembre, pp. 1179-1181 ; *Bulletin du Muséum d'Histoire Naturelle*, vol. 4, n° 8, 27 décembre, pp. 390-392.

Phisalix, C. (1899a). Propriétés physiologiques du venin de *Coelopeltis insignitus*. Corollaires relatifs à la classification des Opisthognathes. *Cinquantième de la Société de Biologie. Volume jubilaire de la Société de Biologie*, pp. 240-245; *Bulletin du Muséum d'Histoire Naturelle*, vol. 6, n° 1, 30 janvier, pp. 33-39.

Phisalix, C. & Bertrand, G. (1899). Sur l'immunité du Hérisson contre le venin de Vipère. *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 51, 4 février, pp. 77.

Phisalix, C. (1899b). Expériences sur le venin des Vives (*Trachinus Vipera et Tr. Draco*). *Bulletin du Muséum d'Histoire Naturelle*, vol. 5, n° 5, 30 mai, pp. 256-258.

Phisalix, C. (1899c). Nouvelles observations sur l'échidnase. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*, 129, 10 juillet, pp. 115-117; *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 51, 15 juillet, pp. 658-660.

Phisalix, C. (1899d). Venins et coagulabilité du sang. *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 51, 28 octobre, pp. 834-835.

Phisalix, C. (1899e). Relations entre le venin de Vipère, la peptone et l'extrait de Sangsue, au point de vue de leur influence sur la coagulabilité du sang. *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 51, 4 novembre, pp. 865-867.

Phisalix, C. (1899f). Sur la coagulation du sang chez la Vipère. *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 51, 11 novembre, pp. 881-882.

Phisalix, C. (1899g). Essai sur le mécanisme des phénomènes en sérothérapie. *Revue Générale des Sciences Pures et Appliquées*, Tome 10, 15 novembre, n° 21, pp. 806-818.

Phisalix, C. (1900a). Un venin volatil : sécrétion cutanée du *Iulus terrestris*. *Bulletin du Muséum d'Histoire Naturelle*, vol. 6, n° 7, 27 novembre, pp. 385-388; *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*, 131, 3 décembre, pp. 955-957; *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 52, 8 décembre, pp. 1033-1036.

Béhal, A. & Phisalix, C. (1900). La quinone, principe actif du venin du *Iulus terrestris*. *Bulletin du Muséum d'Histoire Naturelle*, vol. 6, n° 7, 27 novembre, pp. 388-390; *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 52, 8 décembre, pp. 1036-1038; *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*, 131, 10 décembre, pp. 1004-1007; *Bulletin de la Société de Chimie*, troisième série, T. XXV, pp. 88-91.

Phisalix, C. (1900b). Remarques sur la note de P. Ancel "A propos de l'origine des glandes cutanées de la salamandre". *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 52, 8 décembre, pp. 1060-1061.

Phisalix, C. (1902a). Relations de parenté entre nos deux espèces indigènes de Vipères (*Vipera aspis* et *Vipera berus*). Utilité des caractères physiologiques dans la classification. *Bulletin du Muséum d'Histoire Naturelle*, vol. 8, n° 2, 25 février, pp. 102-106.

Phisalix, C. (1902b). Sur la présence du venin en nature dans le sang du Cobra. *Bulletin du Muséum d'Histoire Naturelle*, vol. 8, n° 3, 25 mars, pp. 204-207.

Phisalix, C. & Arbel, L. (1902). Une observation d'hypnotisme chez le Cobra. *Bulletin du Muséum d'Histoire Naturelle*, vol. 8, n° 3, 25 mars, pp. 207-208.

Phisalix, C. & Bertrand, G. (1902). Sur les principes actifs du venin de Crapaud commun (*Bufo vulgaris* L.). *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 54, 12 juillet, pp. 932-934 ; *Bulletin des Sciences pharmacologiques*, Tome 5, pp. 211-214.



Phisalix, C. (1902a). Action du venin de vipère sur le sang de chien et de lapin. *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 54, 26 juillet, pp. 1067-1070 ; *Bulletin du Muséum d'Histoire Naturelle*, vol. 8, n° 7, 25 novembre, pp. 536-540.

Phisalix, C. (1902b). Etude comparée de l'hémolyse par le venin chez le chien et le lapin. *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 54, 26 juillet, pp. 1070-1071.

Phisalix, C. (1903a). Recherches sur l'immunité naturelle des Vipères et des Couleuvres. *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 55, 25 juillet, pp. 1082-1085 ; *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*, 137, 27 juillet, pp. 270-272.

Phisalix, C. (1903b). Corrélations fonctionnelles entre les glandes à venin et l'ovaire chez le Crapaud commun. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*, 137, 14 décembre, pp. 1082-1084; *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 55, 19 décembre, pp. 1645-1646 ; *Bulletin du Muséum d'Histoire Naturelle*, vol. 9, n° 8, 29 décembre, pp. 401-403.

Phisalix, C. (1903c). Les venins considérés dans leurs rapports avec la biologie générale et la pathologie comparée. *Revue Générale des Sciences Pures et Appliquées*. Tome 14, 14<sup>e</sup> Année, n° 24, 30 décembre, pp. 1250-1258.

Phisalix, C. (1904a). Influence des radiations du radium sur la toxicité du venin de vipère. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*, 138, 22 février, pp. 526 ; *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 56, 27 février, pp. 327-328 ; *Bulletin du Muséum d'Histoire Naturelle*, vol. 11, n° 2, 28 février, pp. 117-118.

Phisalix, C. (1904b). Recherches sur les causes de l'immunité naturelle des vipères et des couleuvres. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*, 138, 6 juin, pp. 1459-1461 ; *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 56, 11 juin, pp. 976-978 ; *Bulletin du Muséum d'Histoire Naturelle*, vol. 10, n° 6, 28 juin, pp. 380-382.

Phisalix, C. (1904c). Recherches sur le venin d'Abeilles. *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 56, 23 juillet, pp. 198-201; *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*, 139, 25 juillet, pp. 326-329; *Bulletin de la Société d'Entomologie de France*, 27 juillet, pp. 218-221.

Phisalix, C. (1904d). Sur un nouveau caractère distinctif entre le venin des Vipéridés et celui des Cobridés. *Bulletin du Muséum d'Histoire Naturelle*, vol. 10, n° 7, 29 novembre, pp. 491-493 ; *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 56, 3 décembre, pp. 486-488.

Phisalix, C. (1905a). Influence de l'émanation du radium sur les venins. *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 57, 25 février, pp. 366-368 ; *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*, 140, 27 février, pp. 600-602.

Phisalix, C. (1905b). Sur la présence du venin en nature dans les oeufs de vipère. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*, 140, 26 juin, pp. 1719-1721 ; *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 57, 1er juillet, pp. 15-18 ; *Bulletin du Muséum d'Histoire Naturelle*, vol. 11, n° 5, 27 juin, pp. 335-337.

Phisalix, C. (1905c). Sur la présence du venin en nature dans les oeufs d'abeilles. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*, 141, 24 juillet, pp. 275-278 ; *Bulletin de la Société d'Entomologie de France*, 26 juillet, pp. 201-203.

Phisalix, M. (1922). Animaux venimeux et venins. Masson & Cie., Paris, 2 vol.

Roux, E. & Yersin, A. (1888). Contribution a l'étude de la diphtérie. *Annales de l'Institut Pasteur*, 2<sup>me</sup> année, décembre, n° 12, pp. 629-661.

Sáenz, A. (1936). Alberto Calmette. Cátedra y Clínica, año III, n° 27, octubre.

Sewall, H. (1887). Experiments on the preventive inoculation of rattlesnake venom. *Journal of Physiology*, London, 8, 203-210.

Young, D. B. (1998). Blueprint for the white plague. *Nature*, vol. 393, 11 june, pp. 515-516.



## CESAIRE - AUGUSTE PHISALIX UNE BIBLIOGRAPHIE



[Etat Civil](#)

[Notice Chronologique](#)

[Prix reçus](#)

[Bibliographie](#)

[Publications de Césaire Phisalix](#)

- [Venins](#)
- [Microbiologie](#)
- [Anatomie et physiologie](#)
- [Embryologie](#)
- [Pathologie générale](#)
- [Citations](#)

[Publications sur Césaire Phisalix](#)

[Liens Web](#)

Dernière mise à jour de cette page le 02 juin 2003 - [webmaster](#)



- Nom : Césaire-Auguste Phisalix
- Date de naissance : 8 octobre 1852
- Lieu de naissance : Mouthier-Haute-Pierre dans le Doubs
- Date du décès : 16 mars 1906, à 54 ans
- Lieu du décès : Paris

- Profession de ses parents : vigneron
- Mariage : En 1895, il épousa Mlle Picot.



## Notice chronologique

- **1873** - Il entre à l'École de médecine de Besançon, comme élève du service de Santé.
- **1876** - Il termine ses études au Val-de-Grâce, à Paris, où il a pour maître Alphonse Laveran et pour camarade Emile Roux.
- **1877** - Il soutient à Paris sa thèse de doctorat : "Néphrite interstitielle aiguë".
- **1879** - Il est envoyé comme aide major au 4e régiment d'artillerie à Besançon.
- **1881-1882** - Il participe à la Campagne de Tunisie comme médecin militaire.
- **1882** - Il passe avec succès les épreuves de la licence-ès-sciences naturelles à la Faculté des sciences de Paris.
- **1883** - Il est envoyé à l'hôpital militaire d'Amélie-les-Bains comme médecin major de 2e classe et continue ses recherches scientifiques, grâce au voisinage du laboratoire de Banyuls et à l'hospitalité du professeur H. de Lacaze-Duthiers. Il y fait des conférences d'histoire naturelle à l'hôpital d'Amélie-les-Bains. Il demande sa retraite prématurée du service aux armées en raison d'une grave affection intestinale contractée lors de son séjour en Tunisie. Il l'obtient en 1887, mais fut d'abord mis en non-activité, avec solde de 1884 à 1887.
- **1884** - Il est préparateur de zoologie et de botanique à la Faculté des sciences de Besançon.
- **1885** - Il soutient sa thèse de doctorat en sciences naturelles : "Anatomie et physiologie de la rate chez les Ichtyopsidés".
- **1886** - Il est nommé professeur suppléant de zoologie à l'École de médecine de Besançon.
- **1888** - Il commence à travailler au Muséum National d'Histoire Naturelle, dans le laboratoire de M. Chauveau, comme aide-naturaliste de la chaire de pathologie comparée.
- **1890** - Il devient membre de la Société de Biologie.
- **1892** - Il est nommé assistant au Muséum National d'Histoire Naturelle.
- **1894** - Sur un rapport très élogieux du professeur Perrier, il obtint le Prix da Gama Machado pour ses recherches sur les "chromatophores des céphalopodes". La découverte d'un sérum antivenimeux lui valut le Prix Montyon, qu'il partagea avec Gabriel Bertrand.
- **1895** - Il est nommé secrétaire pour la physiologie et la pathologie comparée dans la 1re réunion des naturalistes du Muséum National d'Histoire Naturelle.
- **1898** - Sur un rapport du professeur Bouchard, il obtint le Prix Bréant, pour ses travaux d'ensemble " sur les venins et les animaux venimeux ".
-

- **1899** - Il est nommé officier de l'Instruction Publique par arrêté ministériel du 12 juillet 1899.
- **1900** - Il est nommé chevalier de la Légion d'honneur pour ses recherches sur les venins par décret de M. le Président de la République en date du 14 décembre 1900.
- **1903** - Il est nommé officier de l'Ordre du Lion et Soleil de Perse le 18 janvier 1903. Le 30 avril, il est nommé professeur intérimaire de la chaire de pathologie comparée au Muséum National d'Histoire Naturelle pendant la période du congé de M. Chauveau.
- **1906** - Il succombe à une affection du tube digestif contre laquelle, pendant près d'une année, toutes les ressources médicales furent mises en œuvre. Ses restes furent transportés à Mouthier-Haute-Pierre, son village natal, où il avait désiré reposer au milieu des siens.
- **1908** - Le 10 septembre 1908, le village de Mouthier-Haute-Pierre glorifia, en une fête intime, le souvenir de son illustre enfant. La place principale du village reçut officiellement, ce jour-là, le nom Place Césaire Phisalix.



## Prix reçus

- **Prix da Gama Machado - 1894**

Prix de 1.000 francs décerné pour l'Académie des Sciences en 1894 à M. Phisalix pour son travail " Études sur la coloration du système tégumentaire des mollusques céphalopodes".

- **Prix Montyon de Physiologie Expérimentale - 1894**

Prix de 750 francs décerné pour l'Académie des Sciences en 1894, qui a été partagé entre M. Raphael Dubois et M. M. Phisalix et Bertrand pour leurs travaux "L'anesthésie physiologique. Anatomie et physiologie comparée de la Pholade Dactyle" et "Recherches expérimentales sur le venin de vipère. Propriétés antitoxiques du sang des animaux vaccinés contre le venin de vipère".

- **Prix Bréant - 1898**

Prix de 5.000 francs décerné pour l'Académie des Sciences en 1898 à M. Phisalix pour ses travaux sur l'envenimation contre les poisons et pour la découverte des sérums antivenimeux.



## Bibliographie

- Nombre de publications : 155 (100%)
- Sur les venins : 85 (54,8%)
- En microbiologie : 34 (21,9%)
- En anatomie et physiologie : 21 (13,5%)
-

- Sur l'embryologie : 11 (7,1%)
- En pathologie générale : 4 (2,6%)



## 1. Publications de Césaire Phisalix

### • Venins

"Nouvelles expériences sur le venin de la salamandre terrestre", 1889, C. r. Acad. sci., 109, pp. 405-407

"Action physiologique du venin de la salamandre terrestre", avec P. Langlois, 1889, C. r. Acad. sci., 109, pp. 482-485

"Expérience sur le venin de la salamandre terrestre et son alcaloïde". In Association française pour l'avancement des sciences, 18e session, 1e partie, Paris, 1889, pp. 311-312

"Sur quelques points de la physiologie des glandes cutanées de la salamandre terrestre" 1890, C. r. Soc. biol. fil., 42, p. 225-227

"Nouvelles recherches physiologiques sur les glandes a venin de la salamandre terrestre", avec Ch. Contejean, 1891, C. r. Soc. biol. fil., 43, pp. 33-38 ; Bull. Soc. philomath., 3, p. 76-81

"Recherches sur la toxicité du sang du crapaud commun", avec G. Bertrand, 1893, Arch. physiol. norm. pathol., 5e série, 5, pp. 511-517

"Toxicité comparée du sang et du venin de crapaud commun (*Bufo vulg.*), considérée au point de vue de la sécrétion interne des glandes cutanées de cet animal" avec G. Bertrand, 1893, C. r. Soc. biol. fil., 45, pp. 477-479 ; 1893, Semaine médicale, 10 mai, p. 229 ; 1893, C. r. Acad. sci., 116, pp. 1080-1082

"Expériences relatives à la toxicité comparée du sang et du venin de crapaud commun (*Bufo vulgaris*) considérée au point de vue de la sécrétion interne des glandes cutanées de cet animal", avec G. Bertrand, 1893, Rev. Sci., 30e Année, 101, p. 632

"Toxicité du sang de la vipère (*Vipera aspis* L.)", avec G. Bertrand, 1893, C. r. Acad. sci., 117. pp. 1099-1102 ; 1893, C. r. Soc. biol. fil.,

45, pp. 997-999 ; 1893, Semaine médicale, 13 décembre, pp. 556-557

"Toxicité du sang de la salamandre terrestre". In Association française pour l'avancement des sciences, 22e session, 1e partie. Besançon, 1893, pp. 257-258

"Expériences relatives à la toxicité du sang de la vipère", avec G. Bertrand, 1894, Rev. Sci., 31e année, I, p. 23

"Sur la présence de glandes venimeuses chez les couleuvres et la toxicité du sang de ces animaux", avec G. Bertrand, 1894, C. r. Acad. sci., 118, pp. 76-79; 1894, C. r. Soc. biol. fil., 46, pp. 8-11

"Note préliminaire sur les effets de la thyroïdectomie chez la salamandre", avec M. Gley, 1894, C. r. Soc. biol. fil., 46, pp. 5-6

"Atténuation du venin de vipère par la chaleur et vaccination du cobaye contre le venin", avec G. Bertrand, 1894, C. r. Acad. sci., 118, pp. 288-291 ; 1894, Semaine médicale, 7 février, p. 60

"Recherches expérimentales sur le venin de vipère. Atténuation par la chaleur et vaccination contre ce venin", avec G. Bertrand, 1894, Arch. physiol. norm. pathol., 5e série, 6, pp. 567-582

"Sur les propriétés antitoxiques du sang des animaux vaccinés contre le venin de vipère", avec G. Bertrand, 1894, C. r. Acad. sci., 118, pp. 356-358 ; 1894, C. r. Soc. biol. fil., 46, pp. 111-113 ; 1894, Semaine médicale, 14 février, p. 77

"Propriétés antitoxiques du sang des animaux vaccinés contre le venin de vipère. Contribution à l'étude du mécanisme de la vaccination contre ce venin", avec G. Bertrand, 1894, Arch. physiol. norm. pathol, 5e série, 6, pp. 612-619

"Vaccination et accoutumance du cobaye contre le venin de vipère". In XIe Congrès international de médecine de Rome, Section II : Patologia generale ed anatomia patologica. Paris : Masson, 1894, pp. 274-277.

"Sur les effets de l'ablation des glandes à venin chez la vipère (*Vipera aspis* Linn.)", avec G. Bertrand, 1894, C. r. Acad. sci., 119. p. 919-921 ; 1894, C. r. Soc. biol. fil., 46, pp. 747-749; 1895, Arch. physiol. norm. pathol, 5e série, 7, pp. 100-106 ; 1894, Semaine médicale, 28 novembre, p. 545

"Recherches sur les causes de l'immunité naturelle des couleuvres contre le venin de vipère. Toxicité du sang et glandes venimeuses", avec G. Bertrand, 1894, Arch. physiol. norm. pathol., 5e série, 6, pp. 423-432

"Sur les propriétés antitoxiques du sang de salamandre terrestre (*Salamandra maculosa*) vis-à-vis du curare", avec Ch. Contejean, 1894, C. r. Acad. sci., 119, pp. 434-436 ; 1894, Semaine médicale, 29 août, p. 394

"Propriétés antitoxiques du sang des animaux vaccinés contre le venin de vipère. Contribution à l'étude du mécanisme de la vaccination contre ce venin", avec G. Bertrand, 1894, Arch. physiol. norm. pathol., 5e série, 6, VI, pp. 611-619

"Toxicité comparée du sang et du venin de la vipère (*Vipera aspis* L.)", avec G. Bertrand, 1894, Arch. physiol. norm. pathol., 5e série, pp. 147-157

"Observations à propos de la note de M. Calmette relative au venin des serpents", avec G. Bertrand, 1894, C. r. Acad. sci., 118, pp. 935-936 ; 1894, Semaine médicale, 2 mai, p. 210

"Sur la réclamation de M. Calmette à propos du sang antitoxique des animaux immunisés contre le venin des serpents", avec G. Bertrand, 1894, C. r. Acad. sci., 118, pp. 1071-1072

"Réponse a M. Calmette", avec G. Bertrand, 1894, C. r. Soc. biol. fil., 46, pp. 124-126

"Sur la réclamation de M. Calmette à propos du sang antitoxique des animaux immunisés contyre le venin des serpents", avec G. Bertrand, 1894, C. r. Acad. sci., 118, pp. 1071-1072

"Variation de virulence du venin de vipère", 1895, Arch. physiol. norm. pathol., 5, 7, pp. 260-265.

"Sur l'emploi et le mode d'action du chlorure de chaux contre la morsure des serpents venimeux", avec G. Bertrand, 1895, C. r. Acad. sci., 120, p. 1296-1298; 1895, C. r. Soc. biol. fil., 47, pp. 443-445; 1895, Arch. physiol. norm. pathol., 5e s., 7, pp. 523-531; 1895, Bull. Muséum, I(5), pp. 221-224.

"Sur l'emploi du sang de vipère et de couleuvres comme substance antivenimeuse", avec G. Bertrand, 1895, C. r. Acad. sci., 121, pp. 745-747; 1895, C. r. Soc. biol. fil., 47, pp. 751-753

"Recherches sur l'immunité du hérisson contre le venin de vipère", avec G. Bertrand, 1895, C. r. Soc. biol. fil., 47, pp. 639-641



"Comment le Hérisson résiste aux morsures de la vipère" ,avec G. Bertrand, 1895, Bull. Muséum, I(7), pp. 294-296

"Influence de la saison sur la virulence du venin de Vipère", 1895, Bull. Muséum, I(2), pp. 66-67

"Sur quelques particularités relatives aux venins de Vipère et de Cobra", avec G. Bertrand, 1895, Bull. Muséum, I(3), pp. 129-131

"Remarques sur la toxicité du sang de cobra capello", avec G. Bertrand, 1896, C. r. Soc. biol. fil., 48, pp. 858-859 ; 1896, Semaine médicale, 29 juillet, p. 294

"Recherches expérimentales sur le venin de scorpion", avec H. de Varigny, 1896, Bull. Muséum, II(2), pp. 67-73

"Atténuation du venin de vipère par les courants à haute fréquence: nouvelle méthode de vaccination contre ce venin ", 1896, C. r. Soc. biol. fil., 48, pp. 233-234 ; 1896, Semaine médicale, 4 mars, pp. 91-92

"Sur les relations qui existent entre les deux procédés d'immunisation contre les venins : l'accoutumance et la vaccination", avec G. Bertrand, 1896, Bull. Muséum, II(1), pp. 36-39

"Sur l'existence à l'état normal de substances antivenimeuses dans le sang de quelques mammifères sensibles au venin de vipères", avec G. Bertrand, 1896, C. r. Soc. biol. fil., 48, pp. 396-398; 1896, Bull. Muséum, II(3), pp. 100-104 ; 1896, Semaine médicale, 22 avril, pp. 163

"Action du filtre de porcelaine sur le venin de vipère ; séparation des substances toxiques et des substances vaccinantes", 1896, C. r. Acad. sci., 122, pp. 1439-1442; 1896, C. r. Soc. biol. fil., 48, pp. 656-658.; 1896, Tribune médicale 28, pp. 795-796 ; 1896, Semaine médicale, 24 juin, pp. 253

"Démonstration directe de l'existence dans le venin de Vipère de principes vaccinants indépendants des substances toxiques", 1896, Bull. Muséum, II(5), pp. 197-199

"Antagonisme physiologique des glandes labiales supérieures et des glandes venimeuses chez la vipère et la couleuvre : la sécrétion des premières vaccines contre le venin des secondes. Corollaires relatifs à la classification des ophidiens", 1896, C. r. Soc. biol. fil., 48, pp. 963-965; 1896, Bull. Muséum, I(7), pp. 354-357

"Propriétés immunisantes du sérum d'anguille contre le venin de vipère", 1896, C. r. Soc. biol. fil., 48, pp. 1128-1130; 1896, C. r. Acad.

sci., 123, pp. 1305-1908 ; 1896, Bull. Muséum, II(8), pp. 386-388 ; 1896, Semaine médicale, 30 décembre, pp. 522-523

"Etat actuel de nos connaissances sur les venins", 1896, Rev. gén. sci. pures appl., 7, 4, pp. 185-191

"Action physiologique du venin de Salamandre du Japon (*Sieboldia maxima*). Atténuation par la chaleur et vaccination de la grenouille contre ce venin", 1897, C. r. Acad. sci., 125, pp. 121-123; 1897, C. r. Soc. biol. fil., 49, pp. 723-725 ; 1897, Bull. Muséum, III(6), pp. 242-244

"Propriétés immunisantes du venin de salamandre du Japon vis-à-vis du venin de vipère", 1897, C. r. Soc. biol. fil., 49, pp. 822-823

"Sur les propriétés antitoxiques du sérum de vipère, comparées à celles du sérum antivenimeux obtenu artificiellement ". In Congrès international de médecine à Moscou, 1897, section III, pp. 157-159

"Nouveaux procédés de séparation de l'échidno-vaccin et de l'échidnase du venin de vipère". In Congrès international de médecine à Moscou, 1897, section III, pp. 159-161

"Venins et animaux venimeux dans la série animale, 1er et 2e partie", 1897, Rev. Sci., 4e série, 8, 4, pp. 97-104

"Venins et animaux venimeux dans la série animale, 3e, 4e et 5e partie", 1897, Rev. Sci., 4e série, 8, 7, pp. 195-201

"Venins et animaux venimeux dans la série animale, 6e, 7e et 8e partie", 1897, Rev. Sci., 4e série, 8, 11, pp. 329-335

"Antagonisme entre le venin des Vespidae et celui de la vipère ; le premier vaccine contre le second", 1897, C. r. Acad. sci., 125, pp. 977-979; 1897, C. r. Soc. biol. fil., 49, pp. 1031-1033; 1897, Bull. Muséum, III(7), pp. 318-320

"La cholestérine et les sels biliaires, vaccins chimiques du venin de vipère", 1897, C. r. Acad. sci., 125, pp. 1053-1055; 1897, C. r. Soc. biol. fil., 49, pp. 1057-1060

"L'immunité du Hérisson à l'égard du venin de Vipère", 1897-1898, Intermed. Biol. Paris, 1, pp. 323-325

"Mort par la morsure de la vipère de France", 1897-1898, Intermed. Biol. Paris, 1, p. 325

"Action du venin de vipère sur le névraxe. Paraplégie spasmodique", avec A. Charrin, 1898, C. r. Soc. biol. fil., 50, pp. 96-98

"La tyrosine, vaccin chimique du venin de vipère"; 1898, C. r. Acad. sci., 126, pp. 431-433, 1898, C. r. Soc. biol. fil., 50, pp. 153-155 ; 1898, Bull. Muséum, IV(1), pp. 41-43

"La propriété préventive du sérum antivenimeux résulte d'une réaction de l'organisme: C'est donc en réalité une propriété vaccinante", 1898, C. r. Soc. biol. fil., 50, pp. 253-256

"Lésions du système nerveux dans un cas d'intoxication expérimentale par le venin de vipère", avec A. Charrin et H. Claude, 1898, C. r. Soc. biol. fil., 50, pp. 317-320

"Sur la présence d'une oxydase dans la peau de quelques batraciens". IVe Congrès de physiologie de Cambridge, août 1898. 1898, C. r. Soc. biol. fil., 50, pp. 793-794 ; 1898-1899, J. physiol., 23, S., p. 49

"Les sucs de champignons vaccinent contre le venin de vipère", 1898, C. r. Acad. sci., 127, pp. 1036-1038; 1898, C. r. Soc. biol. fil., 50, pp. 1151-1153 ; 1898, Bull. Muséum, IV(8), pp. 390-392

"Sur quelques espèces de champignons étudiées au point de vue de leurs propriétés vaccinnantes contre le venin de vipère", 1898, C. r. Soc. biol. fil., 50, pp. 1179-1181

"Sur l'immunité du hérisson contre le venin de vipère", 1899, C. r. Soc. biol. fil., 51, p. 77

"Expériences sur le venin des Vives (Trachinus Vipera et Tr. Draco)", 1899, Bull. Muséum, V(5), pp. 256-258

"Nouvelles observations sur l'échidnase", 1899, C. r. Acad. sci., 129, pp. 115-117, 1898, C. r. Soc. biol. fil., 51, pp. 658-660

"Relations entre le venin de vipère, la peptone et l'extrait de sangsue, au point de vue de leur influence sur la coagulabilité du sang", 1899, C. r. Soc. biol. fil., 51, pp. 865-867

"Venins et coagulabilité du sang", 1899, C. r. Soc. biol. fil., 51, p. 834-835

"Sur la coagulation du sang chez la vipère", 1899, C. r. Soc. biol. fil., 51, pp. 881-882

"Essai sur le mécanisme des phénomènes en sérothérapie", 1899, Rev. gén. sci. pures appl., 10, 21, pp. 806-818

"Propriétés physiologiques du venin de *Cœlopeltis insignitus*. Corollaires relatifs à la classification des Opisthoglyphes", 1900, Bull. Muséum, VI(1), pp. 33-39; 1900, Cinquantenaire de la Société de Biologie. Volume jubilaire de la Société de Biologie, pp. 240-245

"Un venin volatil, sécrétion cutanée du *Lulus terrestris*", 1900, C. r. Soc. biol. fil., 52, pp. 1033-1036; 1900, C. r. Acad. sci., 131, pp. 955-957; 1900, Bull. Muséum, VI(7), pp. 385-388

"Remarques sur la note précédente (Note de P. Ancel "A propos de l'origine des glandes cutanées de la salamandre")", 1900, C. r. Soc. biol. fil., 52, pp. 1060-1061

"La quinone, principe actif du venin de *Lulus terrestris*", avec A. Béhal, 1900, C. R. Soc. chim., XXV, p. 88; 1900, C. r. Acad. sci., 131, pp. 1004-1007; 1900, C. r. Soc. biol. fil., 52, pp. 1036-1038 ; 1901, Bull. Soc. chim. Fr., 3e série, 25, pp. 88-91; Bull. Muséum, VI(7), pp. 388-390

"Relations de parenté entre nos deux espèces indigènes de Vipères (*Vipera aspis* et *Vipera berus*). Utilité des caractères physiologiques dans la classification", 1902, Bull. Muséum, VIII(2), p. 102-106

"Sur la présence du venin en nature dans le sang du Cobra", 1902, Bull. Muséum, VIII(3), pp. 204-207

"Une observation d'hypnotisme chez le Cobra", avec L. Arbel, 1902, Bull. Muséum, VIII(3), p. 207-208

"Sur les principes actifs du venin de crapaud commun (*Bufo vulgaris* L.)", avec G. Bertrand, 1902, C. R. Soc. de biol, L1V, p. 932; 1902, C. r. Acad. sci., 135, pp. 46-48; 1902, C. r. Soc. biol. fil., 54, pp. 932-934; 1902, Bull. sci. pharmacol., 5, pp. 211-214

"Étude comparative des effets du venin de Vipère sur le sang de Chien et de Lapin", 1902 C. r. Soc. biol. fil., 54, pp. 1067-1070; 1902, C. r. Acad. sci., 135, pp. 257-259; 1902, Bull. Muséum, VIII(7), pp. 536-540

"Action of viper venom on the blood of the dog and rabbit", 1902, J. Chem. Soc., 82, p. 672

"Etude comparé de l'hémolyse par le venin chez le chien et le lapin", 1902, C. r. Soc. biol. fil., 54, pp. 1070-1071 ; 1902, C. r. Acad. sci.,

135, pp. 257-259

"Les venins considérés au point de vue de la biologie générale et de la pathologie comparée ", 1903, Rev. gén. sci. pures appl., 14, 24, pp. 1250-1258

"Recherches sur l'immunité naturelle des vipères et des couleuvres", 1903, C. r. Acad. sci., 137, pp. 270-272; 1903, C. r. Soc. biol. fil., 55, pp. 1082-1085

"Corrélations fonctionnelles entre les glandes à venin et l'ovaire chez le crapaud commun", 1903, C. r. Acad. sci., 137, pp. 1082-1084, 1903, C. r. Soc. biol. fil., 55, pp. 1645-1646; 1903, Bull. Muséum, IX(8), pp. 401-403

"Influence des radiations du radium sur la toxicité du venin de vipère", 1904, C. r. Acad. sci., 138, p. 526; 1904, C. r. Soc. biol. fil., 56, pp. 327-328

"Recherches sur les causes de l'immunité naturelle des vipères et des couleuvres", 1904, C. r. Acad. sci., 138, pp. 1459-1461 ; 1904, C. r. Soc. biol. fil., 56, pp. 976-978; 1904, Bull. Muséum, X(6), pp. 380-382

"Recherches sur le venin d'abeilles", 1904, C. r. Acad. sci., 139, pp. 326-329; 1904, C. r. Soc. biol. fil., 56, pp. 198-201; 1904, Bull. Soc. Entomol. France, pp. 218-221

"Sur un nouveau caractère distinctif entre le venin des vipéridés et celui des cobridés", 1904, C. r. Soc. biol. fil., 56, pp. 486-488; 1904, Bull. Muséum, X(7), pp. 491-493

"Influence de l'émanation du radium sur la toxicité des venins", 1905, C. r. Acad. sci., 140, pp. 600-602 ; 1905, C. r. Soc. biol. fil., 57, pp. 366-368 ; 1905, Bull. Muséum, XI(2), pp. 117-118

"Sur la présence du venin en nature dans les œufs de vipère", 1905, C. r. Acad. sci., 140, pp. 1719-1721 ; 1905, C. r. Soc. biol. fil., 57, pp. 15-18 ; 1905, Bull. Muséum, XI(5), pp. 335-337

"Sur la présence du venin en nature dans les œufs d'abeilles", 1905, C. r. Acad. sci., 141, p. 275-278; 1905, Bull. Soc. Entomol. France, pp. 201-203

## ● Microbiologie

"Abolition persistante de la fonction chromogène du *Bacillus pyocyaneus*", 1892, C. R. Soc. Biol, 44, pp. 576-579

"Entérite aiguë à Colibacille chez deux Chats de Siam", 1897, Bull. Muséum, III(1), pp. 26-28

"Sur quelques conditions favorisant l'infection pyocyanique chez le cobaye", 1897, C. r. Soc. biol. fil., 49, pp. 225-227, 1897, Bull. Muséum, III(2), pp. 67-69

"Sur un cas de mort par infection cholériforme chez le *Felix concolor*", 1899 Bull. Muséum, V(1). p. 47-49

"Sur un cas de Pseudo-Tuberculose microbienne chez le Mara (*Dolichotis patagonica*)", 1899, Bull. Muséum, V(6), pp. 303-305

"Sur un nouveau Microbe pathogène : la Bactéridie myophage du Lapin (*Bacillus myophagus Cuniculi*)", 1900, Bull. Muséum. VI(3), pp. 121-125; 1900, C. r. Acad. sci., 130, pp. 950-953

"Résistance du hérisson à la tuberculose humaine", 1900, C. r. Soc. biol. fil., 52, pp. 776-778

"Le jaune d'œuf comme milieu de culture du microbe de la tuberculose ; variabilité du Bacille de Koch. 1903, C. r. Soc. biol. fil.. 55, pp. 604-605

"Influence du milieu ganglionnaire sur la vitalité du *Bacillus anthracis*". In Congrès international de médecine de Berlin, III, pp. 41-44, 1890

"Etude expérimentale du rôle attribué aux cellules lymphatiques dans la protection de l'organisme contre l'invasion du *Bacillus anthracis* et dans le mécanisme de l'immunité acquise", 1890, C. r. Acad. sci., 111, pp. 685-688

"Nouvelles recherches sur la maladie charbonneuse. Production expérimentale d'un charbon chronique", 1891, Arch. méd. Exp., 3, pp. 160-196

"De la transmission héréditaire des caractères acquis par le Bacillus anthracis sous l'influence d'une température dysgénésique", 1892, C. R. Acad. sci., 114, pp. 684-686; 1892, C. r. Soc. biol. fil., 44, pp. 258-260

"Régénération expérimentale de la propriété sporogène chez le Bacillus anthracis qui en a été préalablement destitué par la chaleur", 1892, C. r. Soc. biol. fil., 44, pp. 746-748 ; 1892, C. R. Acad. sci, 115, pp. 253-255

"Sur une condition qui fait varier la forme de la bactériodie dans le sang d'animaux morts du charbon", 1892, C. r. Soc. biol. fil., 44, pp. 981-983

"Influence de la chaleur sur la propriété sporogène du Bacillus Anthracis. Abolition persistante de cette fonction par hérédité de caractères acquis", 1893, Arch. physiol. norm. pathol., 5e série, 5, pp. 217-225

"Variabilité de la fonction sporogène du Bacillus Anthracis", 1893, Arch. physiol. norm. pathol., 5e série, 5, pp. 257-264

"Contribution à l'étude de la variabilité et du transformisme en microbiologie. A propos d'une nouvelle variété de bacille charbonneux (Bacillus anthracis claviformis)", avec A. Chauveau, 1895, C. r. Acad. sci., 120, pp. 801-807

"Causes de la diminution de résistance des carnassiers au charbon", 1897, C. r. Soc. biol. fil., 49. pp. 374-376, 1897, Bull. Muséum, III (3), pp. 103-105

"Sur une variété de bacilles charbonneux à forme courte et asporogène (Bacillus anthracis brevigemmans)", 1900, C. r. Soc. biol. fil., LII , p.773; 1900, C. r. Acad. sci., 131, pp. 424-427

"Modifications imprimées au Bacillus subtilis par la chaleur". In XIe Congrès International de Médecine de Rome. Section II. Paris : Masson, 1894, p. 199

"Sur une septicémie du cobaye", 1898, C. r. Soc. biol. fil., 50, pp. 761-763; Bull. Muséum, IV(6), pp. 279-282

"Méningo-encéphalo-myélite aiguë déterminée chez le chien par le bacille de la septicémie du cobaye", avec H. Claude, 1898, C. r. Acad. sci., 127, pp. 248-250; 1898, C. r. Soc. biol. fil., 50, pp. 804-806

- "Panophtalmie infectieuse expérimentale ", 1898, C. r. Soc. biol. fil., 50, pp. 927-929
- "Sur une forme d'hépatite toxi-infectieuse expérimentales", avec M. Claude, 1899, C. r. Soc. biol. fil., 51, pp. 171-174
- "Sur un cas de maladie de Maurice Raynaud obtenu expérimentalement chez un cobaye", 1900, C. r. Soc. biol. fil., 52, pp. 58-60
- "Recherches sur la maladie des chiens. Vaccination du chien contre l'infection expérimentale par le bacille spécifique", 1901, C. r. Acad. sci., 132, pp. 1147-1150; 1901, C. r. Soc. biol. fil., 53, pp. 601-604; Bull. Muséum. VII(5), pp. 227-230 ; Rec. méd. vét., VIII, pp. 380-381
- "Maladie des jeunes chiens. Statistique des vaccinations pratiquées du 15 mai 1901 au 15 mai 1902", 1902, C. r. Acad. sci., 134, pp. 1252-1254; 1902, Bull. Muséum. VIII(5), pp. 349-358
- "Recherches sur la toxine du microbe de la maladie de chiens", 1903, C. r. Soc. biol. fil., 55, pp. 915-918
- "Observations à propos deux notes précédentes de M. Lignières", 1903, C. r. Soc. biol. fil., 55, pp. 921-924
- "Maladie des jeunes chiens. Statistique des vaccinations depuis le 15 mai 1902 jusqu'au 11 juillet 1903", 1903, C. r. Soc. biol. fil., 55, pp. 980-982
- "A propos du microbe et de la vaccination de la maladie des chiens", 1903, C. r. Soc. biol. fil., 55, pp. 1083-1086
- "Polymorphisme des pasteurella", 1902, C. r. Soc. biol. fil., 54, p. 645-648, Bull. Muséum. VIII(6), pp. 427-431
- "Choléra des Autruches et des Nandous", 1902, Bull. du Muséum, VIII(4), pp. 261-264
- "Attaques épileptiformes et zone épileptogène chez un cobaye", 1904, C. r. Soc. biol. fil., LVI, p. 221

## ● Anatomie et physiologie



« Note sur le dimorphisme évolutif de la coccidie appelée *Karyophagus salamandrae* Steinhaus », note présentée par E. Metchnikoff, C. r. Soc. biol. fil., 1896, 48, pp. 1061-1063

« Recherches sur les formes de reproduction asporulée dans le genre *Coccidium* », note présentée par E. Metchnikoff, C. r. Soc. biol. fil., 1897, 49, pp. 425-428

« Histoire naturelle du microbe du paludisme d'après les études comparatives faites chez les coccidies », Arch. méd. navale, 1897, 68, pp. 40-59

« L'Evolution des sporozoaires du genre *Coccidium* », Ann. Inst. Pasteur (Paris), 1897, 11, pp. 545-581

« Note sur une coccidie nouvelle *Coccidium kermorganti*, parasite de *Gavialis gangeticus* », C. r. Soc. biol. fil., 1901, 53, pp. 483-485

« Note sur une coccidie nouvelle, *Coccidium legeri*, parasite de *Cryptopus granosus* (*Emyda granosa*) », C.r. Soc. biol. fil., 1901, 53, pp. 485-486

« Contribution à l'étude des hématozoaires endoglobulaires des reptiles », Ann. Inst. Pasteur (Paris), 1901, 15, pp. 319-349

« Sur un hématozoaire endoglobulaire pigmenté des tortues », C. r. Soc. biol. fil., 1901, 53, pp. 150-152

« Sur un hématozoaire endoglobulaire (*Haemogregarina hankini*), parasite du gavial », C.r. Soc. biol. fil., 1901, 53, pp.183-185

« Note sur un sporozoaire du genre *Nosema*, parasite du *Stegomyia fasciata* », C. r. Soc. biol. fil., 1903, 55, pp. 1335-1336

## ● Embryologie

"De l'évolution post-embryonnaire du sac vitellin chez les oiseaux", avec M. Charbonnelle-Salle, 1886, C. r. Acad. sci., 102, pp. 1496-1498

"Sur les nerfs crâniens d'un embryon humain de trente-deux jours", 1887, C. r. Acad. sci., 104, pp. 242-244

"Sur l'anatomie d'un embryon humain de trente-deux jours", 1888, C. r. Acad. sci., 104, pp. 799-802

"Sur les nerfs crâniens des sélaciens". In Association française pour l'avancement des sciences, 16e session, 1e partie. Toulouse, 1887, p. 265

"Etude d'un embryon humain de 10 millimètres", 1888, Arch. zool. exp. gén., VIe série, pp. 279-350, pl. XIII à XVIII

"Contribution à la pathologie de l'embryon humain", 1890, J. anat. physiol. norm. pathol., 26, pp. 217-236, pl. VIII

"Monstres cyclopes", 1889, J. anat. physiol., 25, pp. 67-105, pl. III et IV

"Note sur le ganglion ophtalmique et la première cavité céphalique chez les poissons", 1888, C. r. Soc. biol. fil., 40, pp. 666-667

"Note sur la cyclopie chez les mammifères", 1888, C. r. Soc. biol. fil., 40, p. 667

"Sur un mécanisme de transformation de la circulation veineuse chez l'embryon humain", 1890, C. r. Soc. biol. fil., 42, pp. 261-263

"A propos de la note de L. Léger "sur la reproduction sexuée chez les ophryocystis", 1900, C. r. Soc. biol. fil., 52, pp. 930

## ● Pathologie générale 🌐

De la néphrite interstitielle aiguë Paris, : A. Parent, 1877. 46 p. (Th. Paris, n° 26, T. 20)

"Rupture partielle de la zonule de Zinn par traumatisme du globe oculaire", 1879, Rec. l. mém. méd. chir. pharm. militaires, 35, pp. 496-502

"Sur un nématode, nouveau parasite du poumon du dauphin *Filaria semi-inclusa* (nov. Sp.)", 1890, C. r. Soc. biol. fil., 42, pp. 661-664

"Guérison spontanée des plaies du cœur et résistance aux hémorragies chez la couleuvre à collier", 1903, C. r. Soc. biol. fil., 55, pp. 1550-1551 ; 1903, Bull. Muséum, IX(8), pp. 400-401

## ● Citations

"Toxicité comparée du sang et du venin de crapaud commun (*Bufo vulg.*), considérée au point de vue de la sécrétion interne des glandes cutanées de cet animal" avec G. Bertrand, 1893, Rev. gén. sci. pures appl., 4e année, 10, p. 329 ; 1893, Rev. gén. sci. pures appl., 4e année, 11, p. 361

"Toxicité du sang de la vipère (*Vipera aspis* L.)", avec G. Bertrand, 1893, Rev. Gén. sci. pures appl., 24, p. 818 ; 1894, Revue scientifique, 31, 1, p. 23

"La cholestérine et les sels biliaires, vaccins chimiques du venin de vipère", 1897, Année Biol., 3e année, p. 439

"La quinone, principe actif du venin de *Lulus terrestris*", avec A. Béhal, 1901, J. Chem. Soc., 80, p. 69

"Étude comparative des effets du venin de Vipère sur le sang de Chien et de Lapin", 1902, J. Chem. Soc., 82, p. 672

## 2. Publications sur Césaire Phisalix

NOIR, J. Le Dr C. A. Phisalix (1852-1906). 1906, Progrès médical, 21, 14, pp. 218-220

DESGREZ, A. Césaire Phisalix. 1910, Arch. Parasitol., 14, pp. 54-153

BRYGOO, E. R. Brygoo, E. R. La découverte de la sérothérapie antivenimeuse en 1894. Phisalix et Bertrand ou Calmette?. 1982, Mem. Inst. Butantan, 46, pp. 59-77

BRYGOO, E. R. La découverte de la Sérothérapie Antivenimeuse en 1894. Phisalix et Bertrand ou Calmette? 1982, Assoc. Anc. Elèves Inst. Pasteur, 106, pp. 10-22

### 3. Liens web

CICT - SINITOX <http://www.fiocruz.br/sinitox/>

Données statistiques sur les intoxications et envenimations enregistrées au Brésil par le Système SINITOX, informations sur les plantes toxiques, sur les envenimations domestiques, les médicaments, les produits toxiques et les animaux venimeux. Version en anglais à préciser.

ANIMAUX VENIMEUX <http://www.saude.rj.gov.br/animaispeconhentos/animaispeconhentos.html>

Site d'informations brésilien sur les accidents avec les animaux venimeux. Très prochainement version en français du site à préciser.

---

Prochainement un extrait de l'article ou de la conférence de Rosany Bochner sur la découverte du sérums antivenimeux.

La commune de Mouthier-Haute-Pierre présente le Musée Phisalix, créé en 1912, qui retrace la mise au point du serum antivenimeux par Césaire Phisalix et G. Bertrand. Il abrite des reptiles de la région conservés dans des bocaux et certains exemples de la faune locale (oiseaux et de reptiles de la vallée de la Haute-Loue) (Mairie de Mouthier-Haute-Pierre. Tel : 03.81.60.91.10 ). En 2006, la Municipalité commémorera le centenaire de la mort de Césaire Phisalix.

Nous remercions Mme le Maire Nicole Perrenoud-Cupillard pour son accueil et son aide.



---

**Documentation et texte** : Rosany Bochner ([rosany@cict.fiocruz.br](mailto:rosany@cict.fiocruz.br)). - Coordinatrice du système des informations toxique pharmacologiques (SINITOX), Centre d'information scientifique et technologique (CICT), FIOCRUZ (Rio de Janeiro - Brésil)

**Collaboration bibliographique** : Sandra Legout ([legout@pasteur.fr](mailto:legout@pasteur.fr)). - Fonds patrimonial et documentation historique, Médiathèque scientifique (CIS), Institut Pasteur Paris



- O que são Animais Peçonhentos?
- Serpentes
- Aranhas
- Escorpiões
- Outros animais peçonhentos
- Um pouco de história
- Programa Nacional de Controle de Animais Peçonhentos
- Medidas de Prevenção
- Primeiros Socorros
- Pólos de Aplicação de Soro no Rio de Janeiro
- Coordenações Estaduais
- Centros de Controle de Intoxicações
- Sistemas Nacionais de Informação sobre Acidentes com Animais Peçonhentos
- Estatísticas de Casos e Óbitos
- Referências bibliográficas
- Links úteis



As informações contidas neste site foram retiradas de livros, artigos e principalmente de materiais educativos e de divulgação do Ministério da Saúde, do Instituto Butantan, do Instituto Vital Brazil e dos Centros de Controle de Intoxicações. O detalhamento destas publicações se encontra nas referências bibliográficas.

Elaborado por [Rosany Bochner](#)

Webdesigners:

Regina Fátima Mercadante Freitas Pires – CICT/FIOCRUZ

Rosicler Rodrigues de Souza Magalhães – CICT/FIOCRUZ

Michele Nogueira de Souza – CICT/FIOCRUZ

Fábio de Queiroz Leira – PROCC/FIOCRUZ

Larissa Araújo – SES-RJ/CISA

Renata Peres – SES-RJ/CISA

Isabel Vidal – SES-RJ/CISA

Copyright©2001-Rosany Bochner

## Conclusões

Apesar do número de acidentes por animais peçonhentos ser elevado no país e dispormos de quatro sistemas nacionais de informação que contemplam o registro desse tipo de agravo à saúde, não dispomos de informações capazes de dar conta da dimensão real desse problema.

As variáveis que estão presentes em mais de 50% dos estudos epidemiológicos realizados nos últimos 100 anos, como sexo, idade, mês de ocorrência, local da picada, gênero da serpente, tempo decorrido entre o acidente e o atendimento e evolução, já se encontravam presentes no *Boletim para Observação de Accidente Ophidico* criado por Vital Brazil ainda em 1901.

A epidemiologia dos acidentes ofídicos aponta para um perfil que se mantém inalterado ao longo dos últimos 100 anos no Brasil. Ocorrem com maior frequência no início e no final do ano, em pessoas do sexo masculino, em trabalhadores rurais, na faixa etária produtiva de 15 a 49 anos, atingem sobretudo os membros inferiores e a maioria desses acidentes é atribuída ao gênero *Bothrops*.

Podemos verificar a atualidade da obra de Vital Brazil. Em 1909, baseado apenas nos óbitos registrados pelo Estado de São Paulo e em uma letalidade de 25%, estimou em 19.200 o número de acidentes ofídicos para todo o Brasil, número este muito próximo dos cerca de 20 mil acidentes ofídicos notificados anualmente no país. Em pleno século XXI, janeiro de 2002, Vital Brazil teve toda sua produção científica reunida em um único livro.

As regiões do Estado do Rio de Janeiro podem ser divididas em dois grupos, as de maior risco para ocorrência de acidentes ofídicos (Serrana, Sul Fluminense, Noroeste

Fluminense, Baía da Ilha Grande e Médio Paraíba) e as de menor risco (Metropolitana, Baixadas Litorâneas e Norte Fluminense).

A indicação das culturas de café, feijão, cana-de-açúcar e banana como fatores de risco, bem como as de mandioca, arroz e tomate como fatores de proteção merecem estudos mais aprofundados. O mesmo deve ser feito com relação ao quantitativo de bovinos e de suínos em cada município, levando em consideração além dos tipos de rebanhos, as condições em que são criados e o seu tipo de alimentação.

As notificações dos casos de acidentes ofídicos que ocorreram nos municípios que mantêm fronteiras com os Estados de São Paulo, Minas Gerais e Espírito Santo devem ser investigados nesses Estados, pois acreditamos que o atendimento desses casos possam estar sendo realizados fora do Estado do Rio de Janeiro, gerando subnotificação no local de ocorrência do acidente. Outra questão a ser considerada consiste na análise do relevo e tipo de solo dessas regiões fronteiriças.

Através das variáveis sócio-econômicas verificamos a relação desse tipo de acidente com populações desfavorecidas, não apenas por apresentarem elevados percentuais de renda insuficiente, mas sobretudo pela carência de alfabetização dos jovens, sugerindo a pouca educação da população mais exposta.

### **Considerações Finais**

Frente ao que foi apresentado, nada mais justo do que revitalizar o sistema de informação sobre esses acidentes, incentivar estudos sobre esse tipo de agravo à saúde e propor novas formas de análises através de variáveis ambientais e sócio-econômicas.



Fazer com que o Ministério da Saúde retome o controle desses acidentes, propiciando informações consistentes para a realização de vários estudos, constitui nosso maior objetivo.