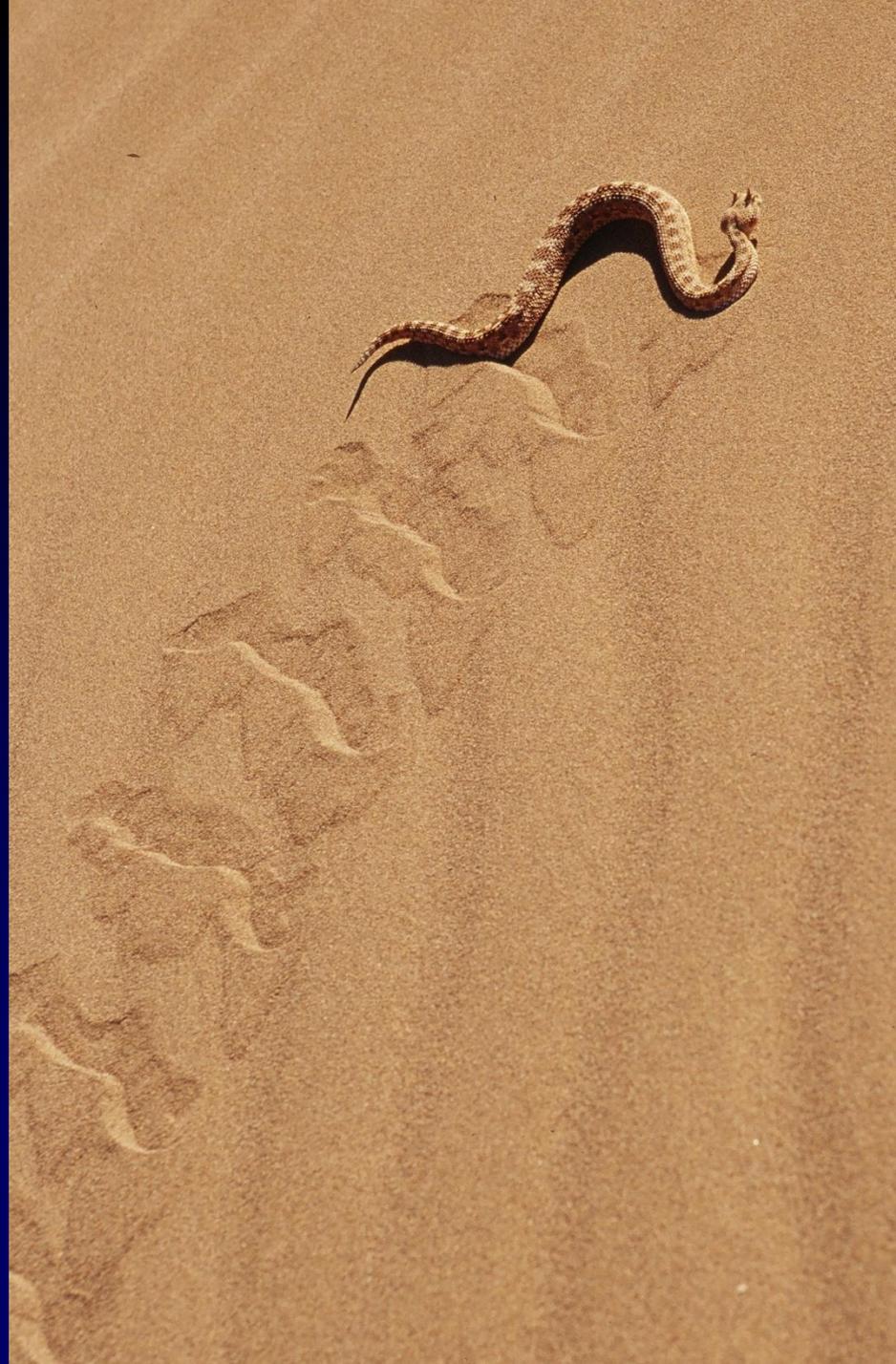


# Conduite à tenir devant une morsure de serpent

DIU Médecine tropicale -  
Santé internationale  
Faculté de Médecine de Paris 7  
28 mars 2014

Sébastien LARRÉCHÉ  
Service de Biologie Médicale  
Hôpital d'Instruction des Armées Percy



**Tableau 1. Animaux responsables d'accidents d'envenimation**

Groupes zoologiques	Proportion des accidents	Proportion relative de décès et létalité spécifique	Régions à risques élevés
Insectes	80 %	6 % (0,03 %)	Cosmopolite
Serpents	12 %	90 % (3 %)	Asie du Sud et du Sud-Est, Maghreb, Moyen-Orient , Afrique subsaharienne, Amérique du Sud, du Centre, du Nord, Australie
Scorpions	5 %	2 % (0,3 %)	Maghreb, Moyen-Orient, Mexique, Amérique du Sud, Inde, Afrique de l'Est et du Sud
Araignées	1 %	< 1 % (?)	Amérique du Sud, du Centre, du Nord, Australie
Faune marine	2 %	< 1 % (?)	Océan Indien, Pacifique

	Incidence	Deaths
Chagas' disease <sup>4</sup>	217 000	14 000
Cholera <sup>5</sup>	178 000	4000
Dengue haemorrhagic fever <sup>4</sup>	73 000	19 000
Leishmaniasis <sup>4</sup>	1 691 000	51 000
Japanese encephalitis <sup>4</sup>	44000	14 000
Schistosomiasis <sup>4</sup>	5 733 000	15 000
Snake bite envenoming <sup>1,2</sup>	420 000–2 682 000	20 000–125 000
Yellow fever <sup>6,7</sup>	100–2100	60–100

**Table: Comparison of snake bite incidence and mortality rates with some other formally recognised WHO neglected tropical diseases**



**+ Insuffisance rénale chronique, séquelles AVC, etc.**

*Rabies and envenomings, a neglected public health issue. OMS, 2007.*

[http://www.who.int/bloodproducts/animal\\_sera/Rabies.pdf](http://www.who.int/bloodproducts/animal_sera/Rabies.pdf)

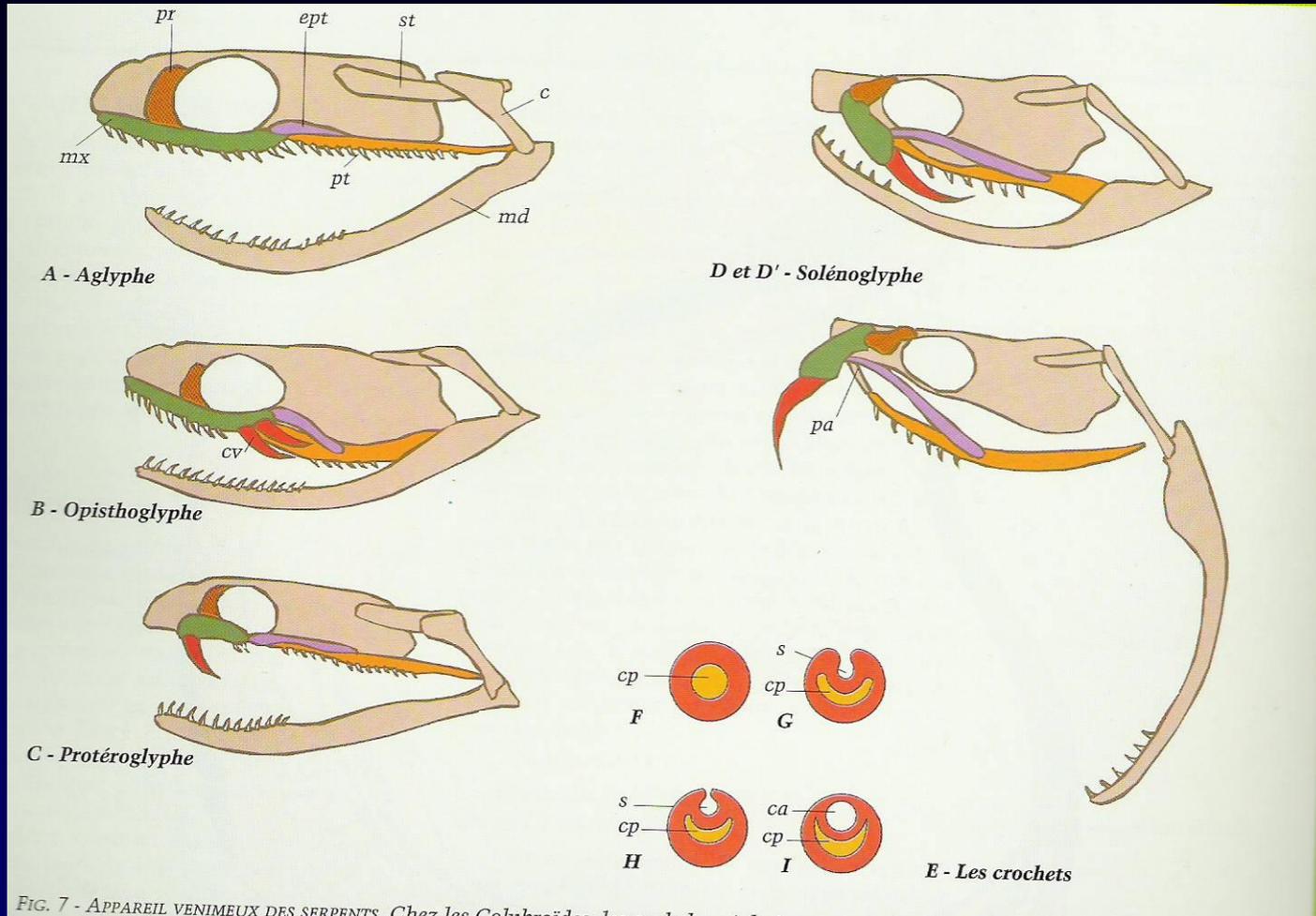
# Trois conditions à réunir pour qu'un serpent représente un danger pour l'Homme

- Appareil venimeux vulnérant
- Venin toxique pour l'Homme
- Rencontres Homme – Serpent fréquentes

# Trois conditions à réunir pour qu'un serpent représente un danger pour l'Homme

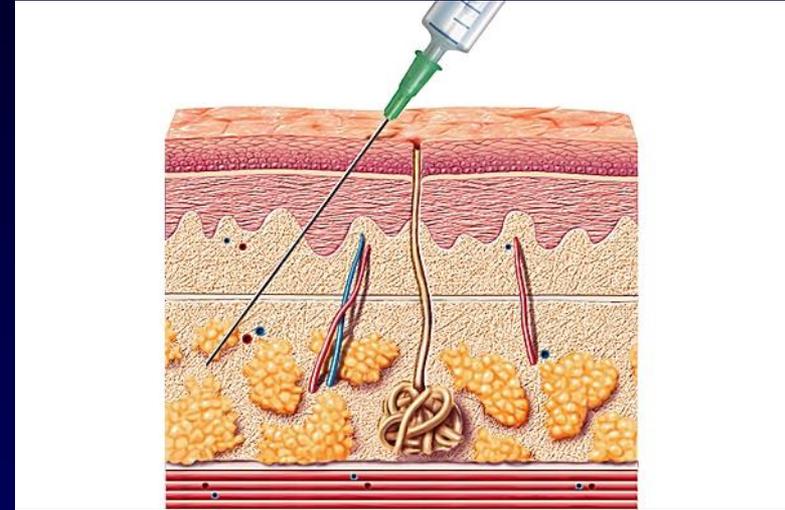
- Appareil venimeux vulnérant
- Venin toxique pour l'Homme
- Rencontres Homme – Serpent fréquentes

# Appareil venimeux : les crochets



D'après JC Rage,

In « Serpents », Artémis, Paris, 2001



*Morsure de serpent venimeux = injection hypodermique*

# Trois conditions à réunir pour qu'un serpent représente un danger pour l'Homme

- Appareil venimeux vulnérant
- Venin toxique pour l'Homme
- Rencontres Homme – Serpent fréquentes



# Les venins



- Sécrétions d'une **glande venimeuse**
  - **Plusieurs centaines** de protéines différentes
  - **Seules quelques unes** sont toxiques et induisent des troubles cliniques
  
  - Composition du venin **varie** en fonction
    - de l'espèce, voire de la sous-espèce
    - de **l'origine géographique** du spécimen
- « Un antivenin pour une population donnée »

# Enzymes

- Vipéridés
- PM élevé (50 000 à 130 000 Dalton)
- Activité pro ou anti coagulante, nécrosante
  
- Toxicité temps-dépendante
- Inhibition par SAV quelque soit le délai

# Toxines

- Elapidés
- PM faible (< 30 000 Dalton)
- Activité neuro +++, cardiaque, rénal, nécrosante
  
- Toxicité dose-dépendante
- Inhibition par SAV ssi injection précoce

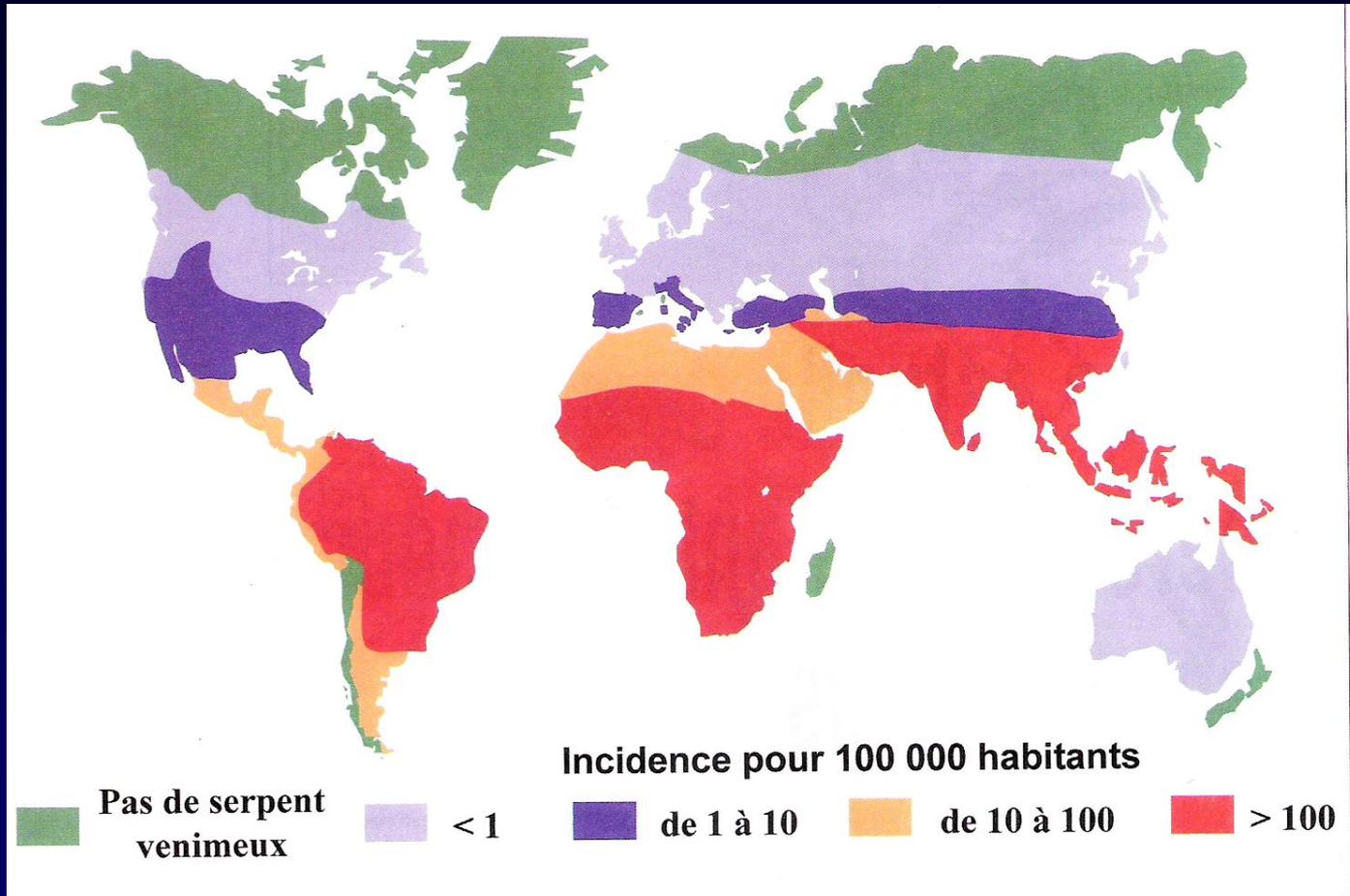


An advertisement for GARANCIA MYSTÉRIEUX Repulpant. The background is a dark, forest-like scene with a green and yellow patterned snake coiled on a mossy log. A white spray bottle of the product is positioned on the right. The text on the advertisement includes: [ MYSTÉRIEUX ] Repulpant°, Pouvoirs Concentrés de Jeunesse, 5 ÉTUDES CLINIQUES, 5 BREVETS, and GARANCIA®. The spray bottle has the text 'MYSTÉRIEUX Repulpant' and 'GARANCIA' on it.

# Trois conditions à réunir pour qu'un serpent représente un danger pour l'Homme

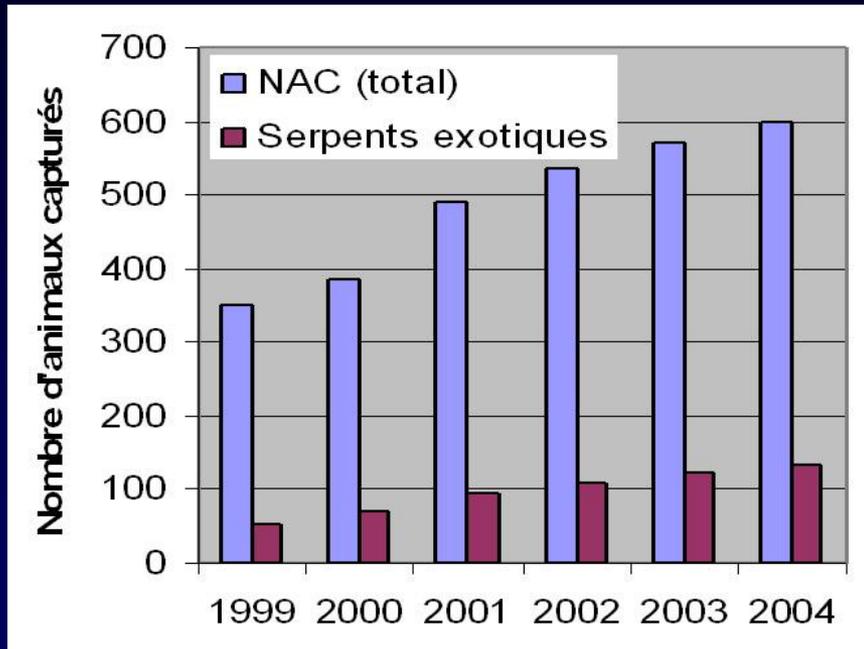
- Appareil venimeux vulnérant
- Venin toxique pour l'Homme
- Rencontres Homme – Serpent fréquentes

# Nombre annuel de morsures de serpent pour 100 000 habitants dans le monde



D'après Chippaux JP. Bull WHO. 1998

# Les Nouveaux Animaux de Compagnie (NAC)



Source : BSPP



# Trois conditions à réunir pour qu'un serpent représente un danger pour l'Homme

- Appareil venimeux vulnérant
- Venin toxique pour l'Homme
- Rencontres Homme – Serpent fréquentes

Sur 3 000 espèces → 600 venimeuses

→ Environ 30 dangereuses pour l'Homme

# Envenimations ophidiennes

- 2 grands syndromes
  - *syndrome vipérin*
  - *syndrome cobraïque*



- En pratique, des tableaux polymorphes

# 1. Syndrome vipérin

Troubles de l'hémostase

&

Syndrome local : douleur, œdème, nécrose

Principaux responsables : les vipéridés

# Afrique



*Echis pyramidum*



*Bitis gabonica*



*Cerastes cerastes*

# Asie



*Daboia russelii*

*Trimeresurus albolabris*



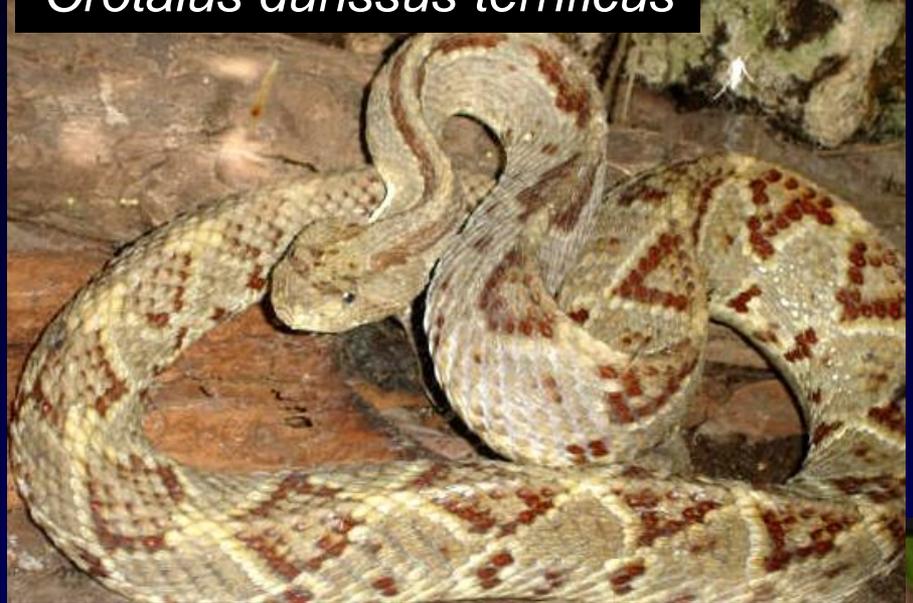
*Echis carinatus* 20

# Amérique Centrale et du Sud

*Bothrops jararaca*

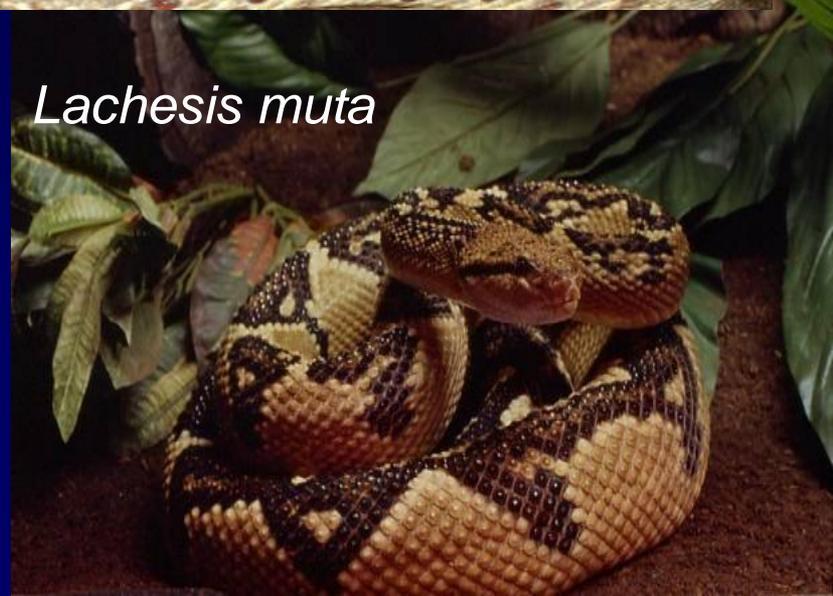


*Crotalus durissus terrificus*



*Bothrops atrox*

*Lachesis muta*



# Amérique du Nord



*Sistrurus miliarus*

*Crotalus viridis*



*Agkistrodon piscivorus*



*A. contortrix*

# Europe



*Macrovipera lebetina*



*Vipera aspis*



*Vipera berus*

# Syndrome local

1- Douleur



2- Œdème



© Marc Puidupin

### 3- Phlyctènes



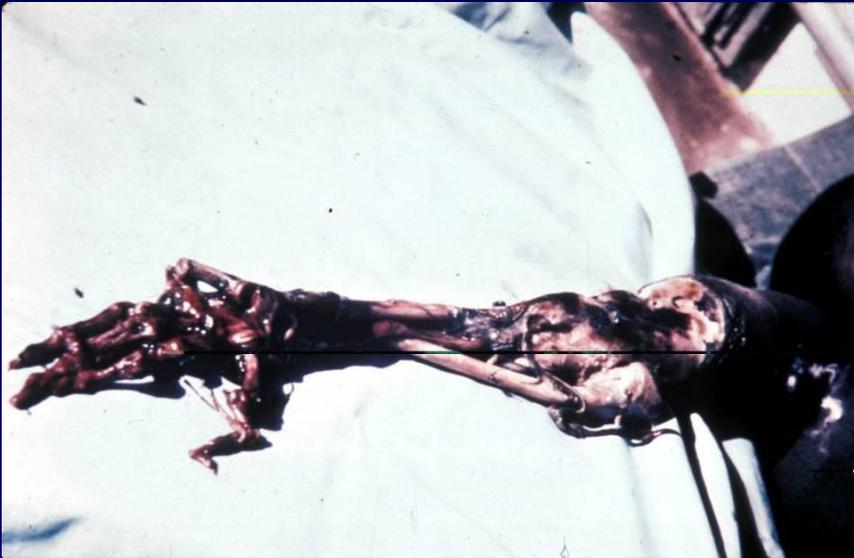
### 4- Nécrose



# Exodigestion (*Bitis*)



*Le problème des séquelles...*

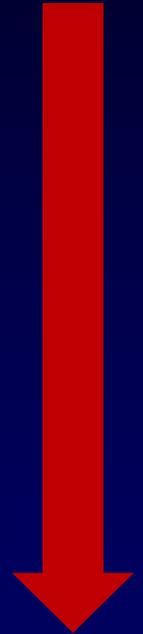


→ Administrer l'antivenin **VITE** !  
**Chirurgie = expectative armée**

1- Action locale des enzymes du venin



2- Anoxie tissulaire par troubles de l'hémostase locaux  
→ Baisse des capacités d'élimination du venin



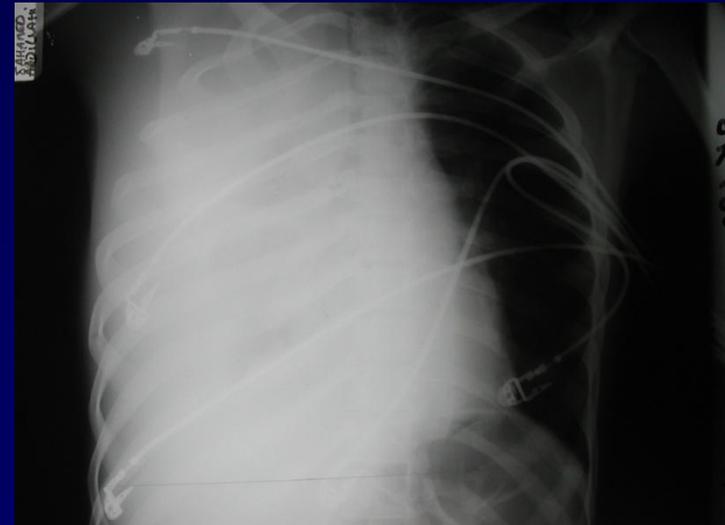
4- Iatrogénie



3- Surinfection bactérienne

# Syndrome hémorragique

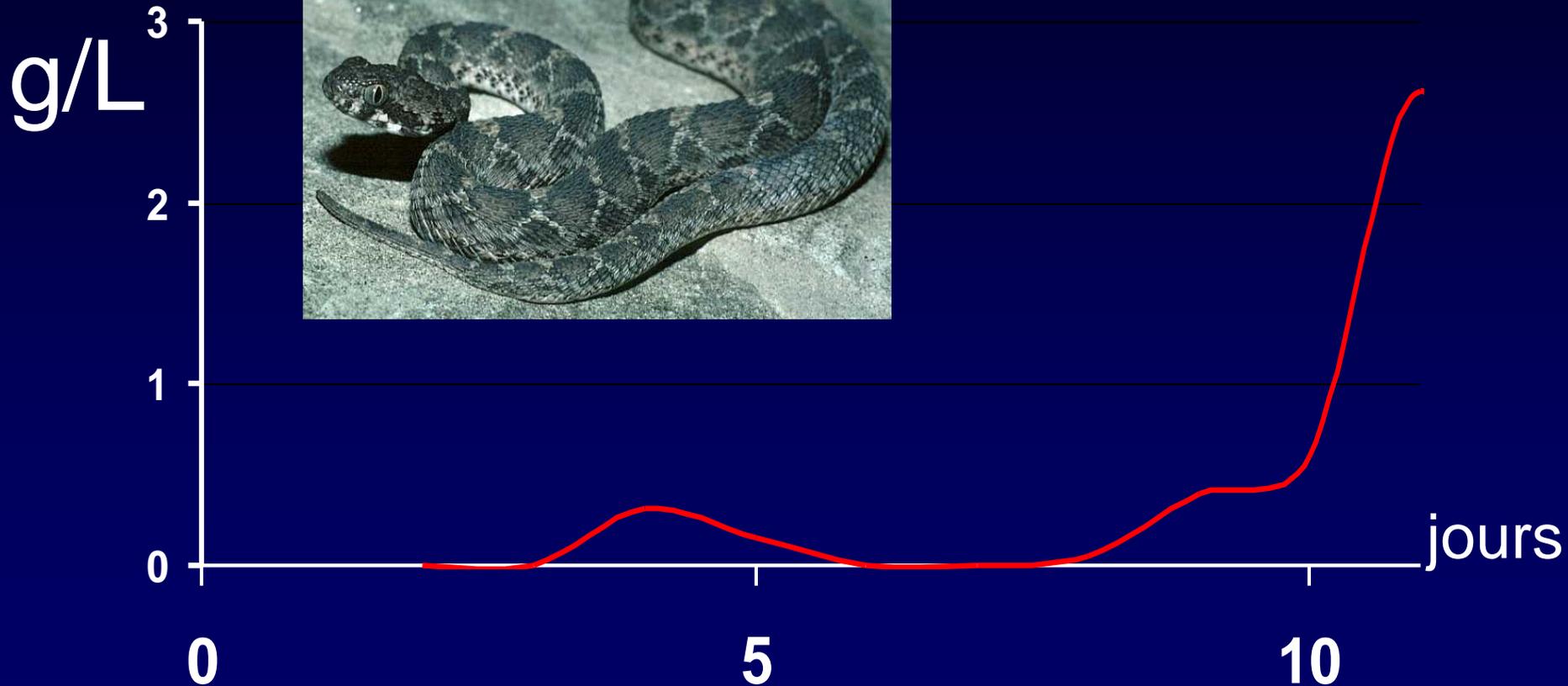
- 1<sup>ère</sup> cause de décès lié aux morsures de serpents dans le monde
- Saignements multiples
- Choc hémorragique, hémorragie méningée, AVC
- Signes biologiques précoces
  - Effondrement TP et fibrinogène
  - Allongement TCA
  - Thrombopénie et anémie inconstantes



© Marc Puidupin

# Fibrinogène

*E. pyramidum* - évolution spontanée. 4 patients  
(Mion et coll, 1997)



# Et en l'absence de laboratoire...

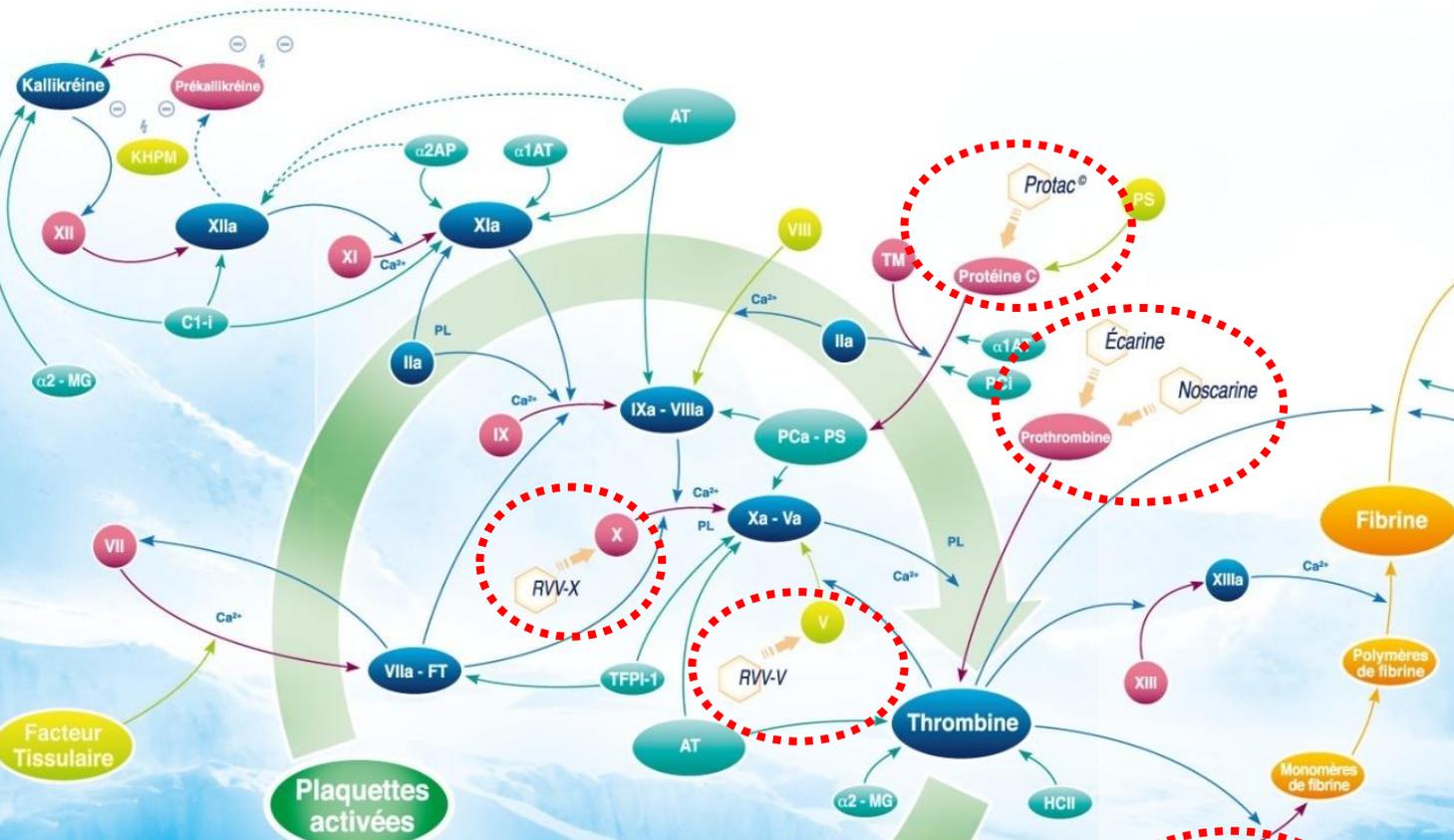
## Temps de coagulation sur tube sec

- 5 ml de sang sont prélevés sur un tube sec
- tube laissé en place 20 minutes sur une paillasse stable
- un caillot normal doit se former en moins de 15 minutes et rester stable (lors de l'agitation du tube)
- si le temps de coagulation dépasse 20 minutes, la poursuite de l'immunothérapie est licite

*Chippaux JP et al. Bull Soc Pathol Exot 1999; 92 : 109-13.*

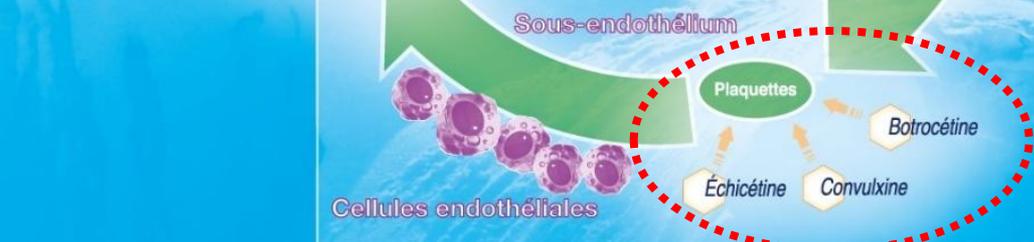
# Toutes les étapes de l'hémostase sont touchées

## Voie Endogène



- Enzyme
- Cofacteur
- Zymogène
- Inhibiteur
- Forme de transition
- ⬡ Venin de serpent
- PL Phospholipides

## Voie Exogène



Cellules endothéliales

BRECHE VASCULAIRE

Hémorragines

Désintégrines

type C

tine

VASOCONSTRICTEUR

**PAS D'HEPARINE!**

ases

A2

SMATIQUE

Inhibiteur F. IX

Inhibiteur F. X

zymes thrombiniques

Activateur de la protéine C

Enzymes fibrinolytiques

Activateur du plasminogène

FIBRINOLYSE

# Les morsures de serpents ne provoquent pas de CIVD

Coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD)

- *TP bas*
- *Fibrinogène effondré*
- *D-dimères élevés*
  
- *Expression anormale de FT*
- *Excès de thrombine*
- *Thrombopénie systématique*

Coagulopathie de consommation induite par le venin (CCIV)  
*Non initiée par FT - FVIIa*

Fibrinogénolyse primitive

- *D-dimères normaux*
- *Plaquettes normales*

Microangiopathie thrombotique

# Complications thrombotiques

- Beaucoup plus rares que les saignements
- Thromboses artérielles des gros troncs ++
- Infarctus viscéraux



*Bothrops lanceolatus*



*Cerastes sp*



*Daboia russelli*

## 2. *Syndrome cobraïque*

Atteinte neurotoxique  
aboutissant à une paralysie respiratoire

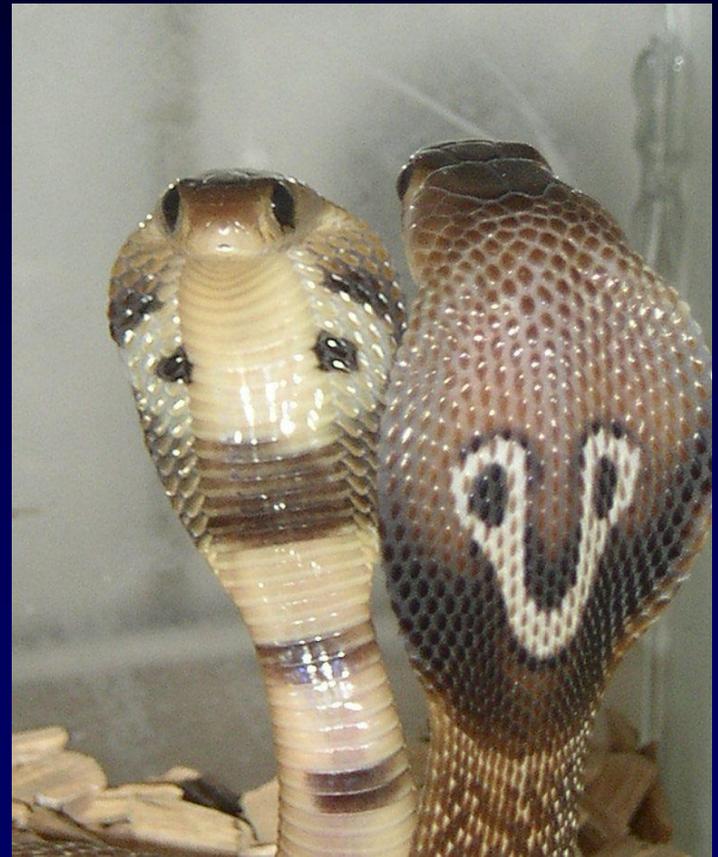
Principaux responsables : les élapidés

# Cobras

Asie et Afrique



*Ophiophagus hannah*



*Naja naja*



*Boulengerina annulata*

# *Bungarus* bongares, kraits



Asie

*Bungarus fasciatus*



# Serpents corail

*Micrurus*, *Micruroides*, *Calliophis*, *Maticora*



*Micrurus fulvius*

(USA)



*Calliophis bivirgatus*



*C. maclellan*

Asie

©T.Sasaki

# Au début ...

Douleur modérée voire inexistante

Peu de signes locaux

→ **Attention !**



# Syndrome cobraïque

1- *Paresthésies fasciculations*

2- *Atteinte des paires crâniennes (ptôsis bilatéral +++)*

3- *Paralysie descendante avec aréflexie*

4- *Paralysie diaphragme → Défaillance respi*

*Évolution rapide : fatal en 1/2 à 10 heures*

*Fixation rapide et irréversible des toxines*

# Les mambas

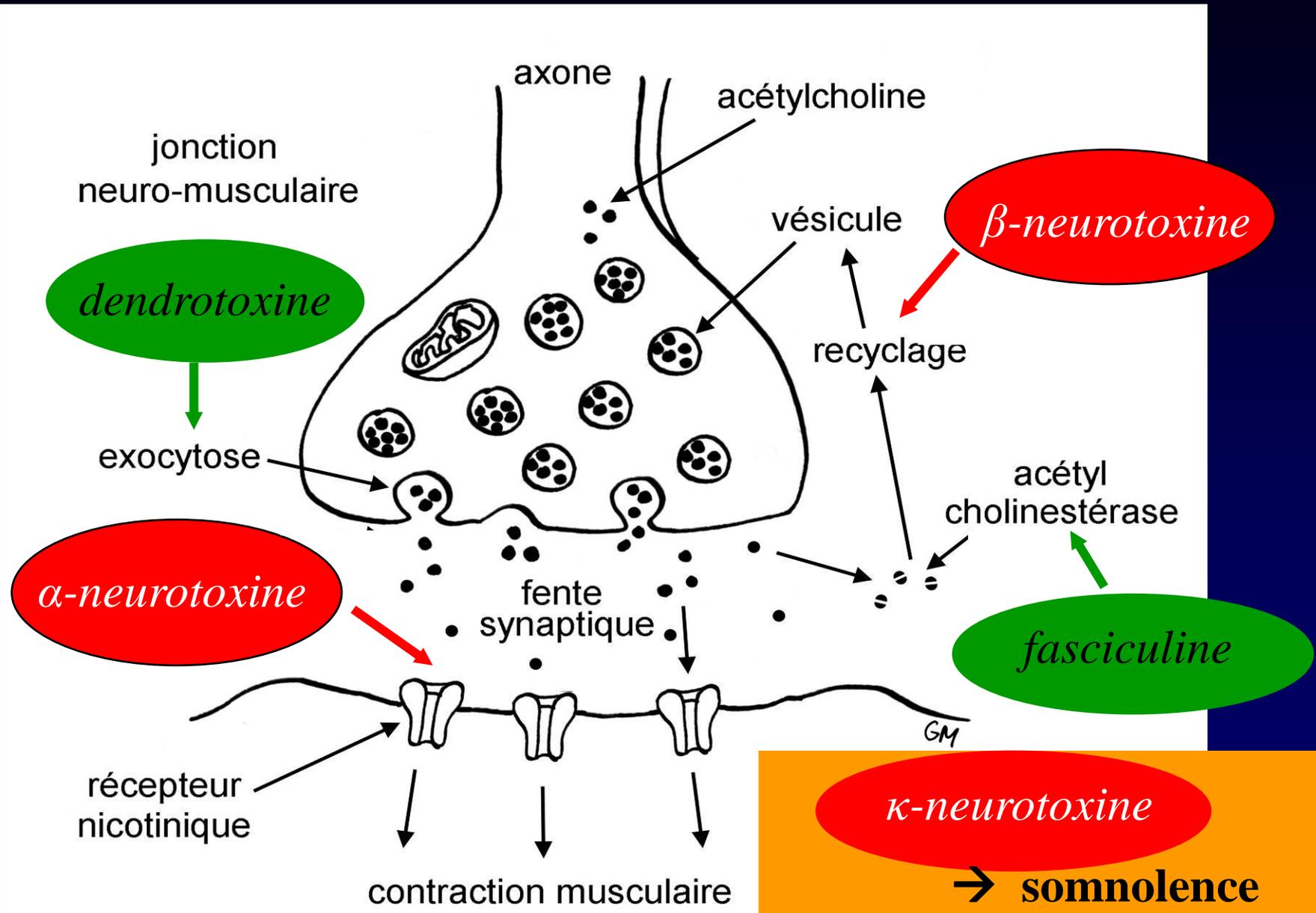
Syndrome **muscarinique** précédant le syndrome cobraïque

- Hypersialorrhée, sudation, diarrhée
- Myosis, photophobie, troubles de l'accommodation
- Bronchospasme, vomissements



*Dendroaspis viridis*

# Neurotoxines



Certaines envenimations par élapidés peuvent engendrer une nécrose sèche



*morsure de Naja*

# Cobras cracheurs



*Naja nigricollis*

Conjonctivite, kératite,  
Cécité transitoire



*Naja mossambica*

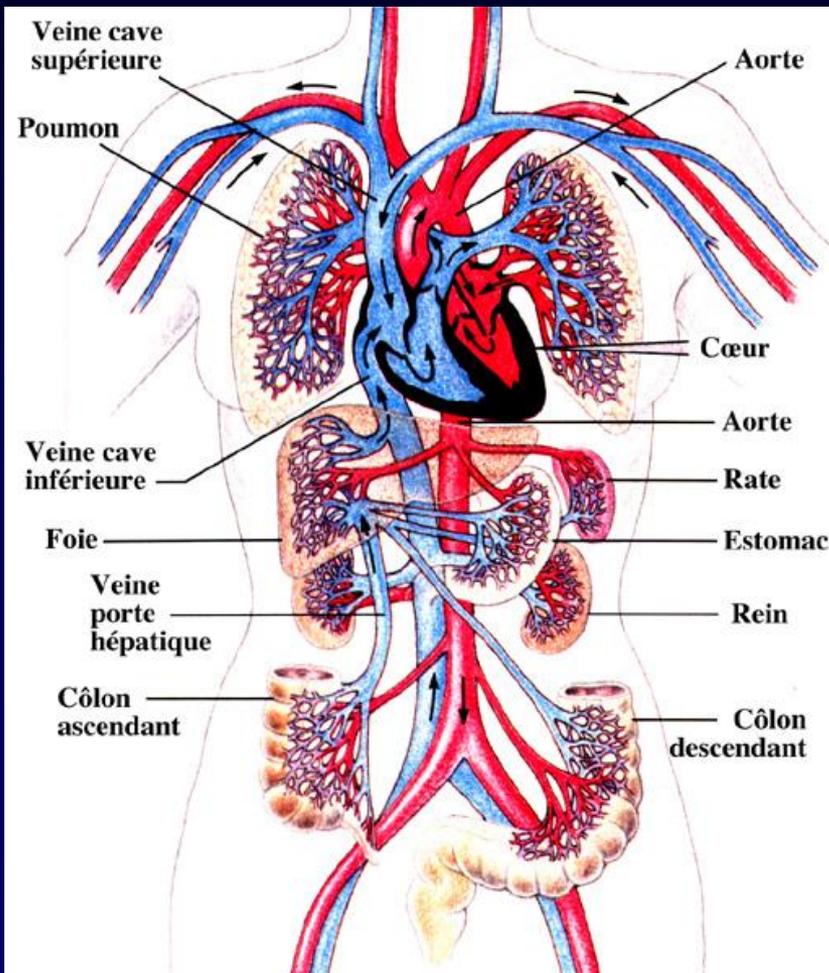


*Hemachatus haemachatus*

# 3. Autres syndromes

# Atteinte hémodynamique

= hypotension artérielle, voire collapsus



- **Hypovolémie**
  - fuite capillaire massive
  - hémorragie
- **Atteinte cardiaque**
  - Cardiotoxines (*N. nigricollis*)
  - Sarafotoxines (*Atractaspis*)
- **Vasoplégie**
  - IEC (*Crotalus*, *Bothrops*)
  - kinines
  - réaction anaphylactique
  - malaise vagal

- *Déshydratation*
- *État de choc*
- *Rhabdomyolyse*
- *SHU*
- *Toxicité directe du venin*



**DEFAILLANCE RENALE**  
*Parfois retardée...*



*Bitis arietans*

*Pseudonaja textilis*



- ✓ *Bandelette urinaire*
- ✓ *Créatinine, urée, iono*

# Syndrome cardiotoxique

- *Atractaspis* sp.
- Afrique et Emirats Arabes
- Crochet latéral et indépendant
- **Sarafotoxines**  
(vaso-constriction)

*Insuffisance coronarienne,  
HTA, troubles rythmiques*



# Serpents marins



*Pelamis  
platurus*

Océan indien et pacifique

**Myotoxicité ++** (PLA2)

*Rhabdomyolyse (myalgies, CPK ++)*

*Myoglobinurie -> IRA -> hyperK+*

**Neurotoxicité**



*Laticauda colubrina*

# Elapidés australiens

*Notechis scutatus*



*Oxyuranus  
scutellatus  
(Taïpan)*



*Acanthophis antarcticus*



*Pseudonaja  
textilis*

Syndrome cobraïque ET troubles de l'hémostase

# Colubridés venimeux



*Dispholidus typus, Boomslang*

*Afrique*



*Thelotornis kirtlandii*

- venin *hématotoxique* : hémorragines, enzymes thrombiniques et activateur de prothrombine
- syndrome hémorragique (*idem Echis*)
- nécrose modérée, paresthésies
- céphalées occipitales, convulsions, détresse respiratoire

# Au total, un large panel clinico-biologique



Examen clinique  
systématique



Bilan paraclinique

NFS, hémostase, rein,  
CPK, troponine, ECG, ...

# Morsure de serpent



Conduite à tenir

# « *Primum non nocere* »

## Ne pas faire:

- Incision, cautérisation, succion, débridement
- Garrot, tourniquet, cryothérapie locale
- Aspivenin, source de chaleur
- Boisson tachycardisante
- Toute injection IM
- Capturer ou tuer un serpent dans un but d'identification



# Premiers secours

## En attendant le médecin

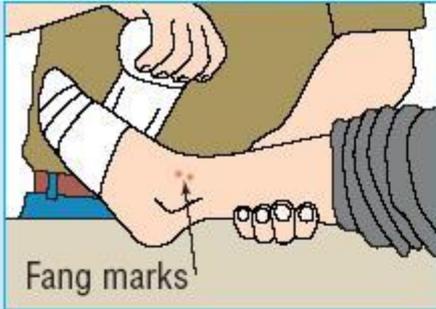
- Victime en position couchée
- **Alerter les secours**
- Immobiliser le membre mordu
- Enlever les garrots potentiels
- Désinfecter la plaie
- Glace

## A l'arrivée du médecin

- VVP
- Antalgiques
- Anxiolytiques (anti-H1)
- Mesures éventuelles de réanimation (remplissage, IOT)
- **Évacuation vers l'hôpital**

**Tout patient mordu est envenimé  
jusqu'à preuve du contraire**

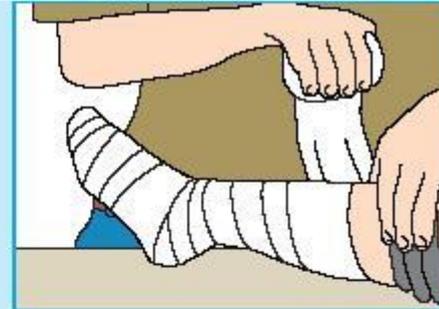
# Technique de pression - immobilisation



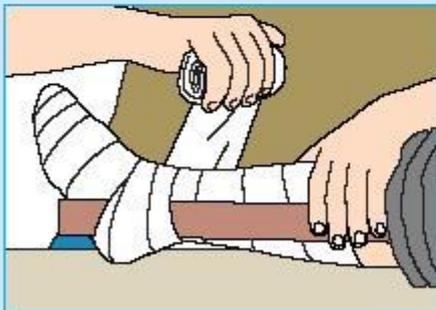
1. Apply a broad pressure bandage from below upwards and over the bite site as soon as possible. Do not remove trousers, as the movement of doing so will assist venom to enter the blood stream. Keep the bitten leg still



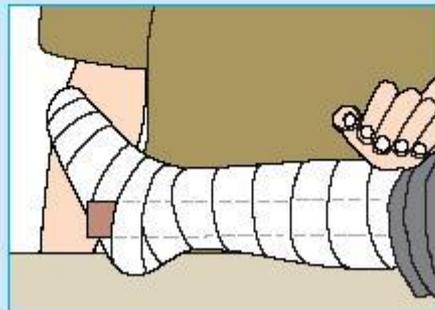
2. The bandage should be as tight as you would apply to a sprained ankle. The patient should avoid any unnecessary movements



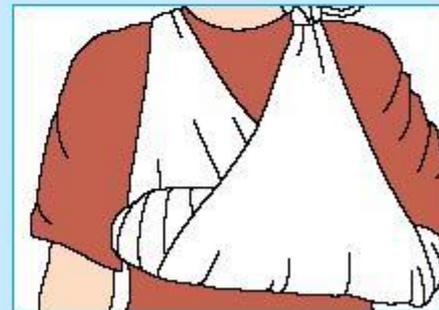
3. Extend the bandages as high as possible



4. Apply a splint to the leg, immobilising joints either side of the bite



5. Bind it firmly to as much of the leg as possible. Walking should be restricted



6. Bites on the hand and forearm: **a** bind to elbow, **b** use splint to elbow, and **c** use sling

*OUI*

*En Australie et  
en Martinique*

*NON*

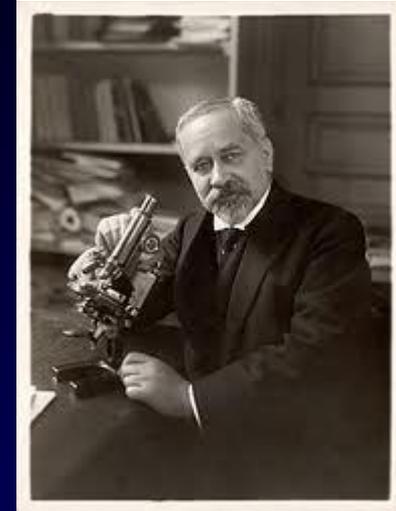
*En Afrique*

# Projection oculaire



- Lavage cornée (sérum phy, eau, ...)
- Oxybuprocaine
- ATB collyre
- Anti-H1
- Pas de corticoïdes
- Pas de SAV *in situ*
- **Allo ophtalmo**

# Immunothérapie





ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](http://ScienceDirect)

Toxicon

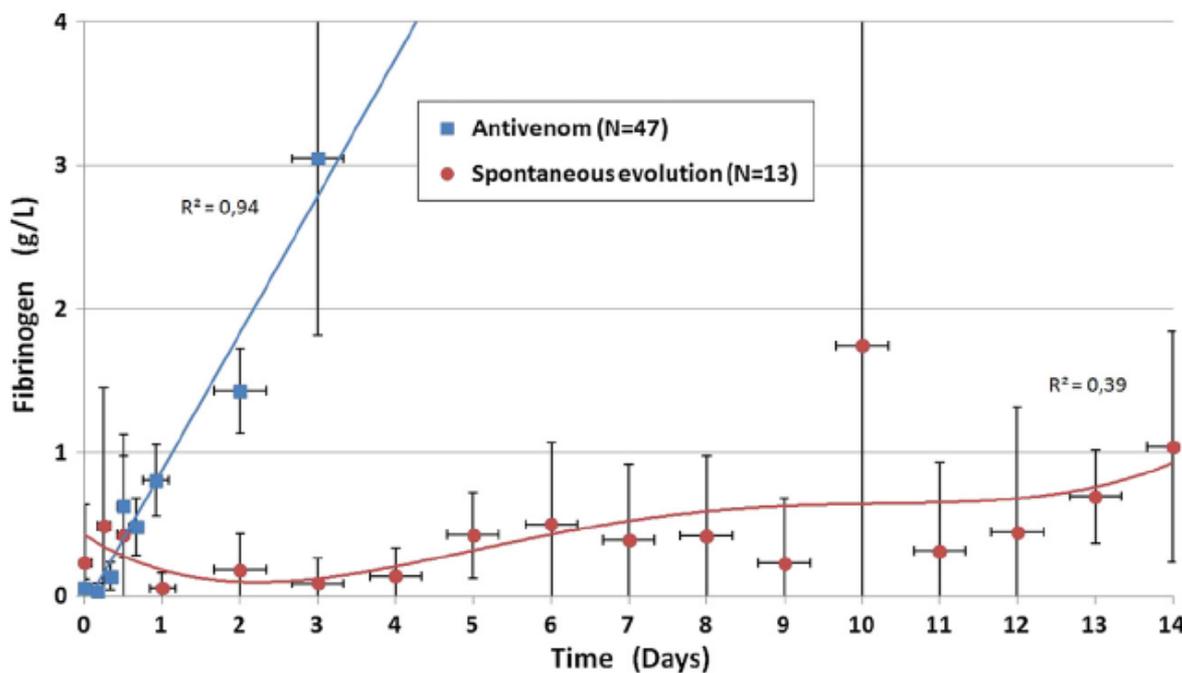
journal homepage: [www.elsevier.com/locate/toxicon](http://www.elsevier.com/locate/toxicon)



## Hemostasis dynamics during coagulopathy resulting from *Echis* envenomation

Georges Mion<sup>a,\*</sup>, Sébastien Larréché<sup>b</sup>, Alain Benois<sup>c</sup>, Fabrice Petitjeans<sup>d</sup>,  
Marc Puidupin<sup>d</sup>

*Toxicon* 2013



**Fig. 3.** Time course of fibrinogen in the two groups of patients. The graphic and statistical differences become obvious as of D1. In the spontaneous evolution group, fibrinogen exceeds  $1 \text{ g L}^{-1}$  only as of D10. On the contrary, patients of the antivenom group had a fibrinogen above  $1 \text{ g L}^{-1}$  at around the end of D1. The CI95 at D10 is large because there were only two patients left. There was only one patient for the four subsequent measures. For the first sampling times, some CI95 are nil, because the occurrence of afibrinogenemia in all patients.

# Fabrication

1- *Extraction venin*  
(1 ou plusieurs espèces)



2- *Inoculation*  
*venin + adjuvant*



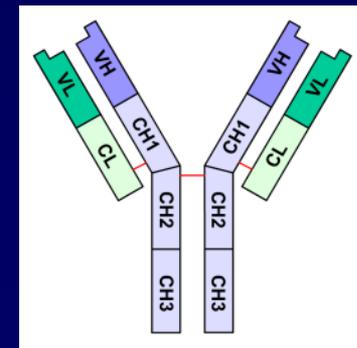
3- Prélèvement sang



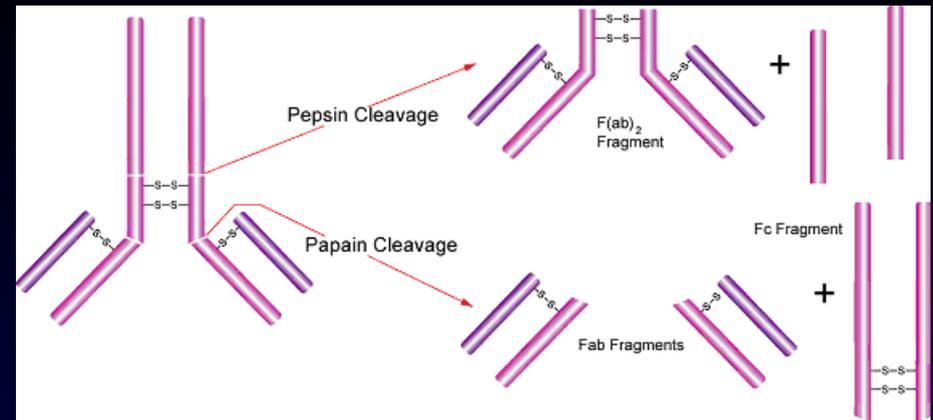
4- Centrifugation puis séparation  
→ Sérum



5- Purification  
→ Anticorps



## 6- Digestion enzymatique → Fragments Fab et F(ab')<sub>2</sub>



## 7- Contrôles microbiologiques et toxicologiques (tolérance)



## 8- Titrage et spécificité (efficacité)



## 9- Conditionnement (liquide ou lyophilisé)



# La crise de l'immunothérapie dans les pays émergents

- Problème **qualitatif**
  - Problème **quantitatif**
- « ... Augmentation de la morbi-mortalité liée aux morsures de serpent ces dernières années... »

*Laloo DG & Theakston RDG; J Toxicol; 2003.*

# Tous les antivenins commercialisés actuellement ne sont pas d'excellente qualité

- Venin d'origine douteuse, inadapté aux espèces présentes
  - Modalités de purification
  - Risque d'inefficacité ou d'effets secondaires sévères
  - Contrefaçons
- Recommandations de l'OMS (fabrication, validation et utilisation)

*Warrell DA. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2008*

# Manque de sérums antivenimeux

- 3% des besoins en Afrique
- Raréfaction des producteurs : 64(1975) → 22 (2000)
- *Un cercle vicieux (Chippaux)*



Le tableau est-il une indication  
d'immunothérapie ?

Nécessité d'évaluer la gravité de l'envenimation

# Score clinico-biologique d'envenimation ophidienne

Grade	Syndrome vipérin		Résultats biologiques	Syndrome cobraïque	Signes généraux Hémodynamique
	Syndrôme local	Hémostase			
<b>0</b>	douleur modérée, traces de crochets pas d'œdème	RAS	Normaux	0	0
<b>1</b>	<b>douleur marquée</b> <b>œdème</b> <i>ne dépassant pas le coude ou le genou</i>	Pas de saignement	<b>troubles mineurs de l'hémostase</b> 80 < Plaquettes < 150 Giga/L 45 % < TP < 70 % 1g/L < Fibrinogène < 2 g/L	<b>ptôsis</b>	0
<b>2</b>	<b>œdème dépassant le coude ou le genou</b>  nécrose mineure	<b>saignement modéré</b> de la morsure, des points de ponction hématurie, gingivorragies	<b>coagulopathie *</b> Plaquettes < 80 Giga/L TP < 45 % - TCA x 2 Fibrinogène < 1g/L <b>Créatinine &gt; 120µmol/L</b>	<b>troubles de la déglutition</b>	vomissements, diarrhée, douleur thoracique ou abdominale <b>tachycardie</b> <b>hypotension</b>
<b>3</b>	<b>œdème atteignant ou dépassant la racine du membre</b> <b>nécrose étendue</b>	<b>hémorragie grave</b> épistaxis, hémoptysie, saignement digestif	<b>coagulopathie</b>  et <b>Hb &lt; 9 g/dL</b>	<b>détresse respiratoire</b>	<b>état de choc</b>
				<b>coma</b> <b>convulsions</b>	

Larréché et al. Med Trop. 2008.

# Facteurs pronostiques

- classent systématiquement le malade au grade supérieur
- posent l'indication de l'antivenin, y compris au grade 1 d'envenimation minime
  - grossesse
  - morsure au visage ou au cou
  - âge < 11 ans ou > 60 ans
  - poids de la victime < 25 kg
  - lésions potentiellement hémorragiques : ulcère digestif, tuberculose, etc.

# Différents contextes possibles

Contexte	Métropole	Zone tropicale	NAC
Espèces dangereuses	Rares	Nombreuses	Nombreuses
Fréquence des envenimations	Faible	Elevée	Faible
Sévérité potentielle	Modérée	Importante	Importante
Disponibilité de l'antivenin	Bonne	Insuffisante	± Bonne (BSA)

*Intérêt des antivenins polyvalents +++*

# Banque de sérums antivenimeux (BSA)

- Initiative menée par le CAP Angers
- **Association** réunissant des médecins, des pharmaciens, des scientifiques et des éleveurs
- But : acquérir **un stock de sérums** couvrant les différentes espèces exotiques présentes sur le territoire national
- **Limites**
  - ATU difficile à obtenir
  - Difficulté à obtenir une documentation fiable sur l'efficacité et l'inocuité des produits

# L'immunothérapie en bref...

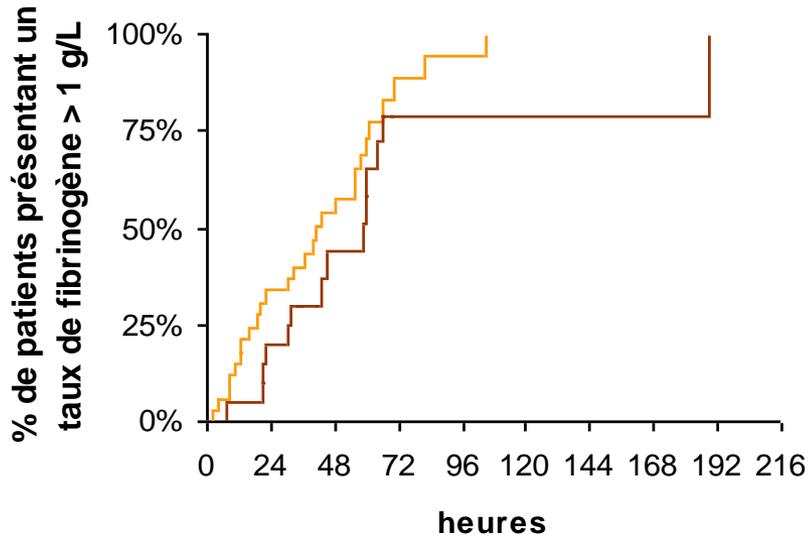
- Toujours en **IV** (perfusion ou IVD)
- Posologie **identique** pour enfant et adulte
  - mais adapter la quantité de liquide vecteur au poids
- A administrer **le plus rapidement possible** ...
  - Sinon séquelles loco-régionales
  - Complications de la ventilation artificielle
  - Risque d'IRA
  - Décès
- ...Mais **efficace** quelque soit le délai sur les troubles de l'hémostase

# Antivenin et délai de prise en charge

République de Djibouti, octobre 1994 → mai 2006

Patients envenimés par *Echis pyramidum* et traités par antivenin (N=62)

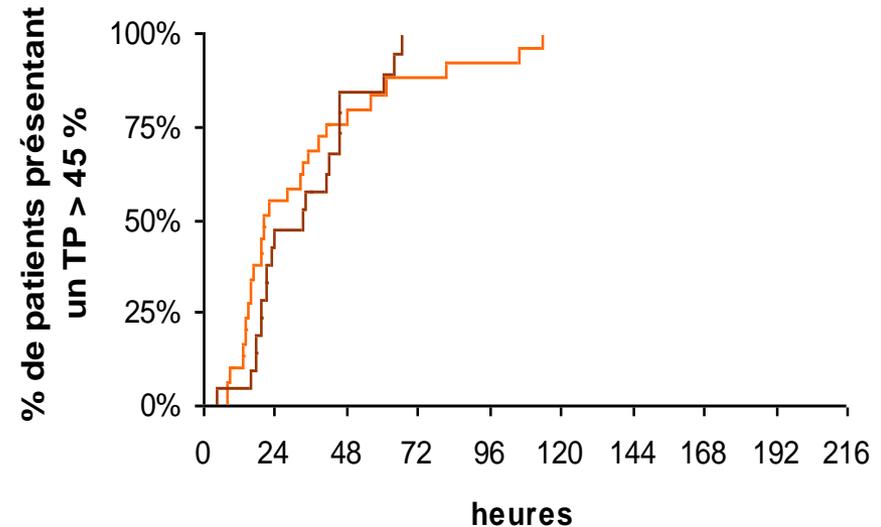
FIBRINOGENE



délai < ou = à 24h (n=39)    délai >24h (n=23)

$p = 0,36$

TP



délai < ou = à 24h (n=39)    délai >24h (n=23)

$p = 0,93$

# Surveillance

- Grade 0 : pendant 6 heures
- Grade 1, 2 ou 3 : pendant 24 heures
- Évaluation clinique et biologique (hémostase)
  - À la 1<sup>ère</sup> heure puis toutes les 4 heures
  - Poursuite du SAV si persistent troubles neuro ou coagulopathie
  - Antivenin arrêté si retour en grade 1  
puis poursuite de la surveillance pendant 12 h

# Antivenin et voyageur

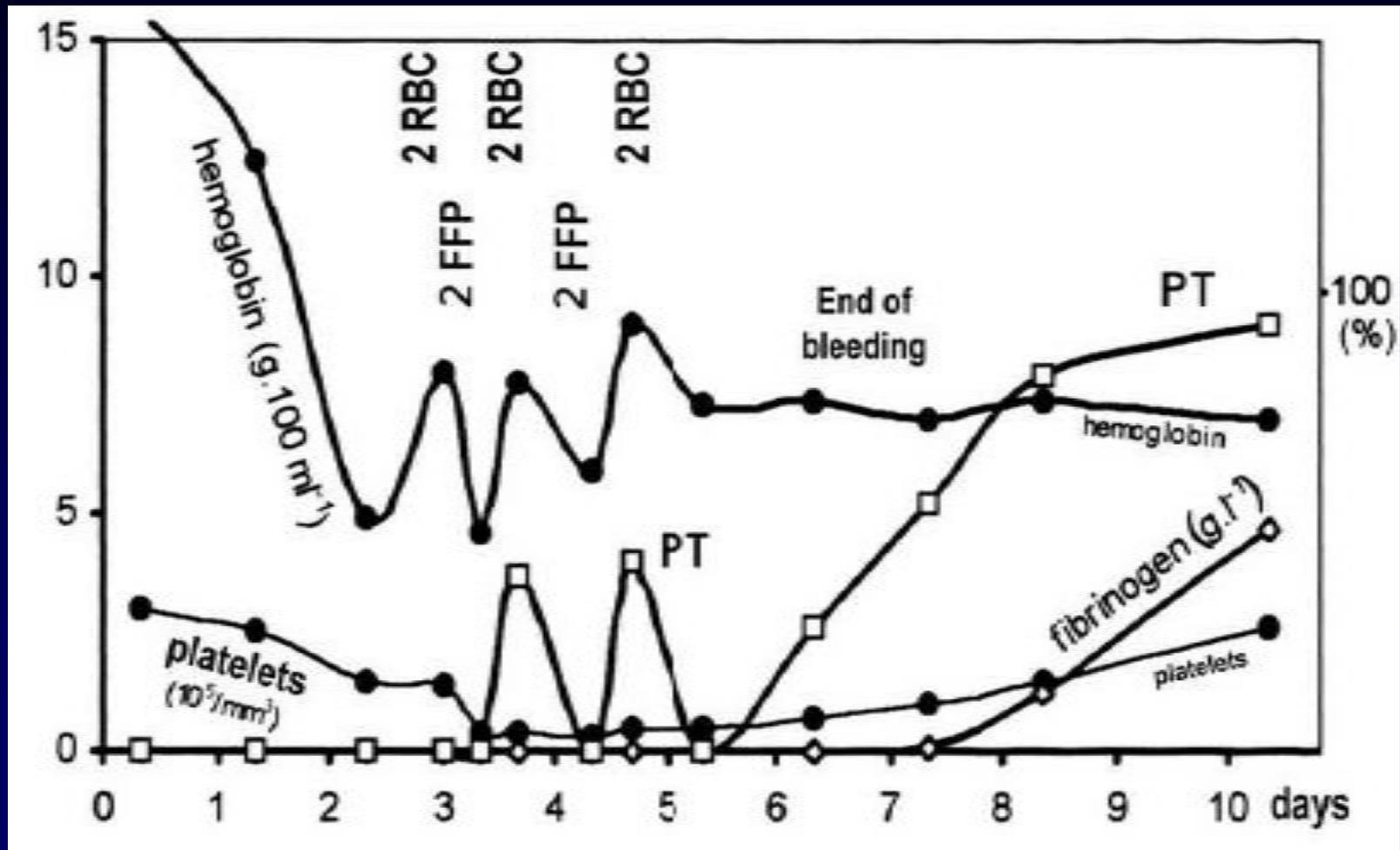
- Risque de morsure faible en pratique
- Conditions de conservation
- Péréemption (3 à 5 ans)
- Indications codifiées
- Matériel médical nécessaire

→ Pas d'antivenin dans la trousse du voyageur

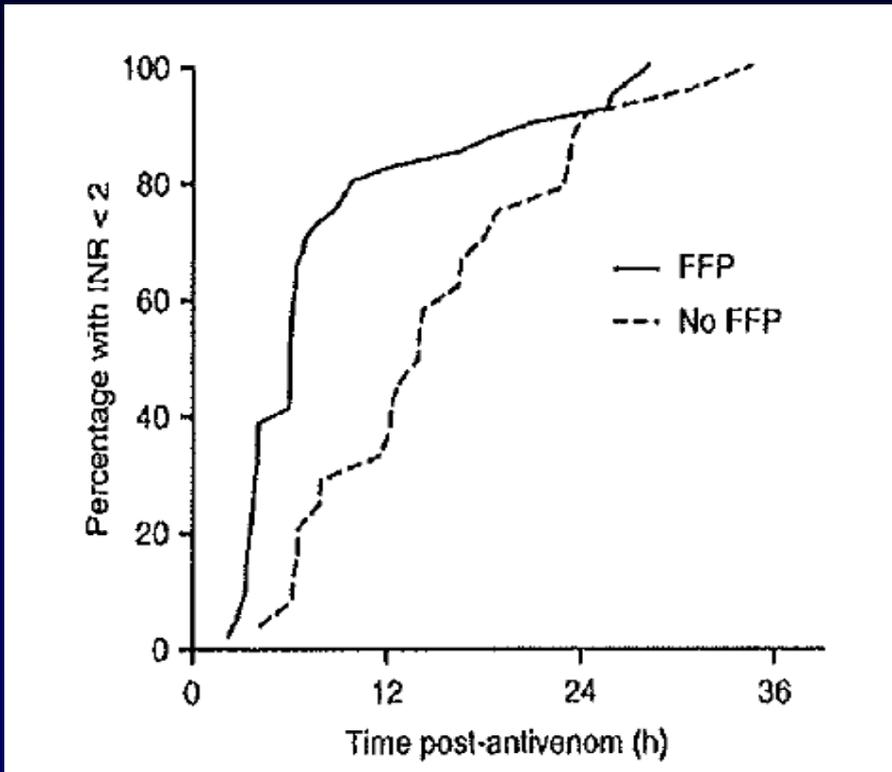
# Traitements adjuvants

- Prise en charge de la **douleur** (morphine)
- **Tétanos, ATB ssi** surinfection locale
- Prise en charge des **défaillances**
  - Hémodynamique, respiratoire, rénale, hématologique, cardiaque
- **Chirurgie** : expectative armée
  - 1 exception : fasciotomie si syndrome des loges
  - Excision – parage **à distance** après ttt envenimation
- **Pas de corticoïdes, pas de prévention de rage**

# Quid du plasma frais congelé ?



# Antivenin + PFC

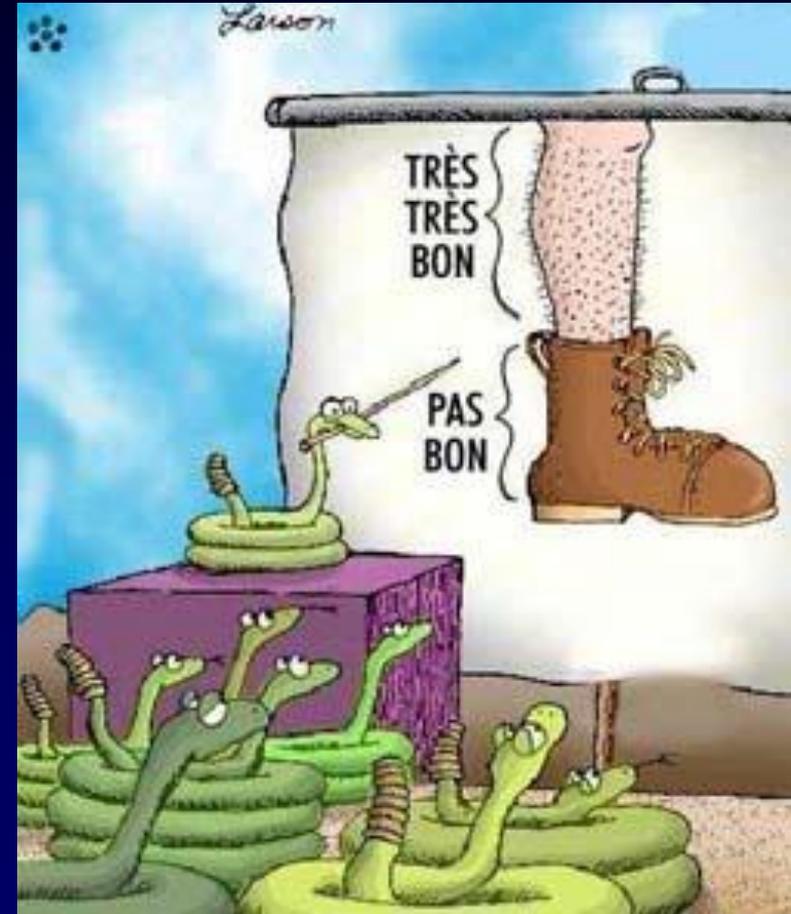


- Réduit la durée de la coagulopathie mais..
- Etude australienne (peut-on extrapoler aux autres régions ?)
- Pas d'effet sur la durée d'hospitalisation ou sur la mortalité
- Modalités pratiques à définir (posologie, délai)
- Intérêt surtout chez l'envenimé qui saigne<sup>78</sup>

*Isbister GK et al. J Thromb Haemo 2013*

# Prévention des morsures

- Chaussure fermées et montantes
- Marcher avec un bâton
- Eclairage si marche nocturne
- Pas de tâtonnement dans les zones sombres
- Pas de manipulation des serpents
- Moustiquaires et lits de camp !



# Pour en savoir plus

[www.vapaguide.info](http://www.vapaguide.info)

**VAPAGUIDE** JUNGHANSS/BODIO

Search word(s)  **Find**

- Why the VAPAGuide
- Important information for the user
- General Instructions
- Emergency & clinical flowcharts
- Diagnosis & Treatment
- Biomedical database
- Distribution of terrestrial venomous snakes
- Find terrestrial snake by biology
- Find terrestrial venomous snake by morphology (general)
- Literature
- Site notice

Venomous and Poisonous Animals  
Biology & Clinical Management

## VAPAGuide - Emergency Guide to Venomous and Poisonous Animals

➤ Instructions for use

- [How to use the VAPAGuide](#)
- [Essentials of the management of envenoming and poisoning](#)

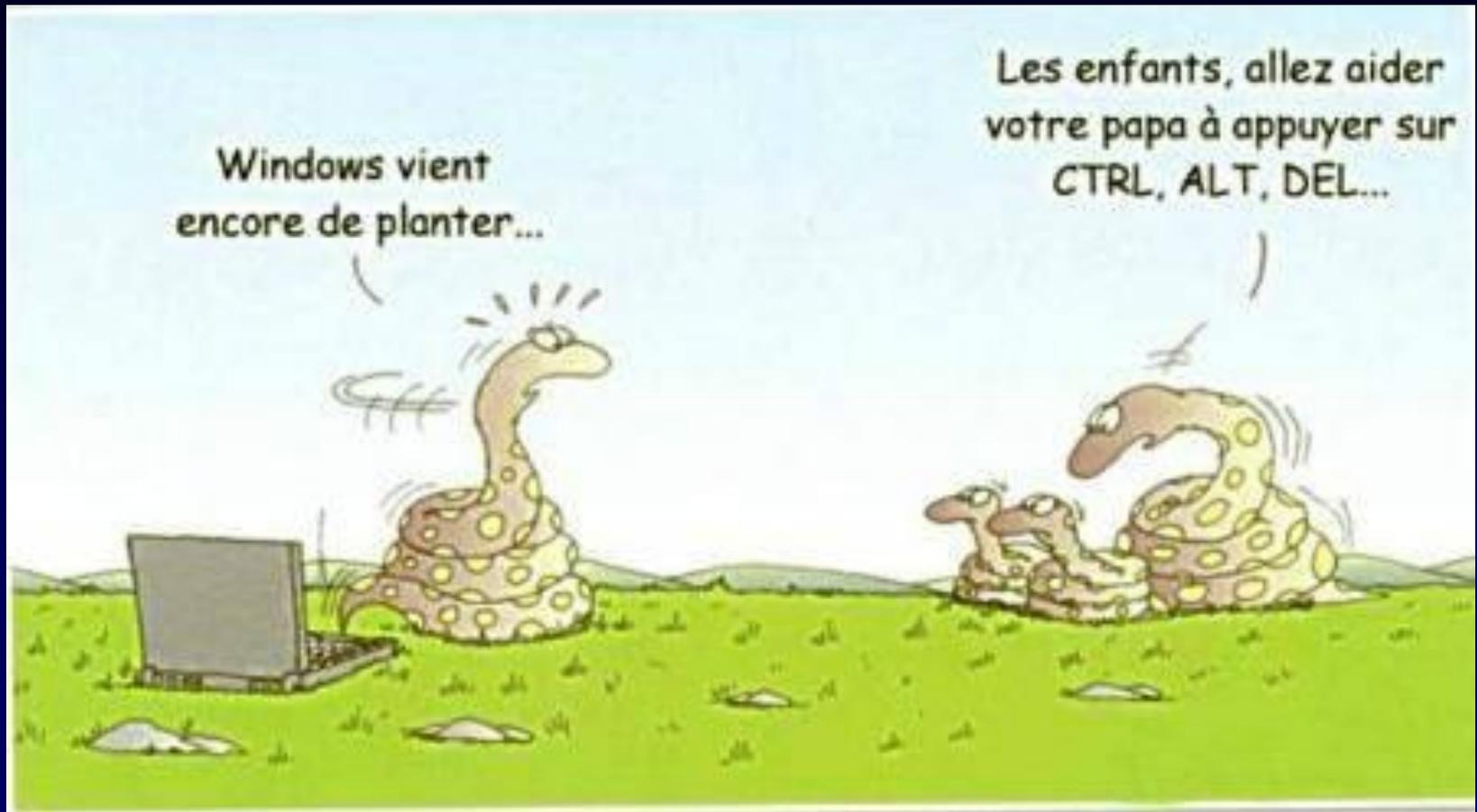
➤ Biological tools

- [Animals that cause envenoming and poisoning \(picture guide\)](#)
- [Key to the animal groups](#)
- [How to manage a snake bite](#)
- [Distribution of terrestrial venomous snakes](#)

# A retenir

- Peu de serpents sont dangereux pour l'homme
- **Risque réel avec certaines espèces** : formes graves, décès !
- En cas de morsure, **2 choses**
  - Savoir ce qu'il ne faut pas faire
  - Prévenir les secours médicalisés
- L'immunothérapie est **le seul traitement spécifique** mais nécessité d'utiliser des produits validés (efficacité/ tolérance)
- Pas d'antivenin dans la trousse du voyageur

# Merci pour votre attention !



*slarreche@hotmail.fr*