

SYNDROME COBRAÏQUE

Mion G¹, Larréché S²

1-Hôpital d'Instruction des Armées Val-de-Grâce, Paris.

2-Service médical, 11ème RAMa, Saint Aubin du Cormier

Med Trop 2008 ; **68** : 348-358

RÉSUMÉ • Les morsures d'élapidés sont responsables de dizaines de milliers de morts chaque année, essentiellement en Asie, où la moitié des décès par morsure de cobra ou de bongare surviennent avant l'arrivée à l'hôpital. En Afrique, ce sont des cobras et des mambas. Les élapidés australiens provoquent l'association d'une détresse respiratoire et de manifestations hémorragiques. Les morsures de serpents marins (océans Indien et Pacifique) et les envenimations par les serpents corail américains ou asiatiques sont rares. Les toxines sont des polypeptides et des protéines qui se fixent sur un récepteur membranaire dont elles perturbent le fonctionnement : neurotoxines, cardiotoxines, myotoxines et toxines anticoagulantes. Les neurotoxines, α -neurotoxines post-synaptiques, β -neurotoxines pré-synaptiques et toxines dépolarisantes (dendrotoxines et fasciculines), bloquent spécifiquement l'influx nerveux au niveau de la plaque motrice. Au cours des syndromes cobraïques, le décès par détresse respiratoire, parfois différé de 24 heures, peut survenir en moins d'une heure. Les manifestations précoces peuvent être un ptosis ou la paralysie d'une paire crânienne. Des fasciculations ou un syndrome muscarinique évoquent une envenimation par *Dendroaspis*. Un trouble de la déglutition, une dysphonie, évoluent vers une détresse respiratoire. En l'absence d'immunothérapie, la ventilation artificielle n'est en général pas nécessaire plus de quelques jours mais est parfois prolongée plusieurs semaines. La victime doit être mise au repos pour diminuer la diffusion du venin. En cas de syndrome cobraïque installé, l'urgence est au sauvetage de la fonction respiratoire : oxygénothérapie, ventilation assistée, intubation trachéale de type « estomac plein ». Devant un tableau asphyxique, l'impossibilité d'accès aux voies aériennes peut faire décider d'une coniotomie. La désinfection de la morsure n'est pas recommandée en Australie, car l'identification du serpent par méthode ELISA nécessite la présence de venin sur la plaie. L'immobilisation du membre mordu par la technique de pression – immobilisation, pose d'une bande de crêpe comprimant le réseau lymphatique de la région mordu et respectant les pouls distaux, est primordiale. Le retrait du bandage doit être progressif, sous contrôle médical, et seulement quand l'antivenin est disponible. En cas de projection oculaire de venin, la cornée doit être irriguée d'urgence, puis on utilise des collyres cicatrisants et antibiotiques, jamais d'application locale d'antivenin ni de corticoïdes. En cas de signes prémonitoires d'arrêt respiratoire la perfusion de sérum antivenimeux (fabothérapie) est urgente car à la phase d'état, les neurotoxines se fixent irréversiblement sur la jonction neuromusculaire. Au contraire, tant que persiste un syndrome hémorragique, l'antivenin reste efficace. Il doit être administré en perfusion intraveineuse de 20 à 30 minutes, voire en bolus intraveineux si l'urgence l'exige. Les anticholinestésiques (Néostigmine) et l'atropine peuvent améliorer parfois les signes neurologiques et muscariniques des syndromes cobraïques. Les antihistaminiques doivent être évités dans les syndromes neurologiques. L'héparinothérapie est contre-indiquée dans les syndromes hémorragiques qui n'ont d'autre recours qu'une immunothérapie adaptée.

MOTS-CLÉS • Envenimation - Elapidés - Syndrome cobraïque - Fabothérapie - Neurotoxines.

COBRA ENVENOMATION

ABSTRACT • Venomous elapid snakes cause tens of thousands of deaths per year mainly in Asia where half of cobra or krait snakebite victims die before arrival at the hospital. In Africa the main species are cobras and mambas. Australian elapid snake venom induces a combination of respiratory distress and hemorrhagic manifestations. Sea snakebites (Indian and Pacific Oceans) and envenomations by American or Asian coral snakes are rare. Venoms contain polypeptides and proteins that cause functional impairment by linking to membrane receptors: neurotoxins, cardiotoxins, myotoxins, and anticoagulants. The neurotoxins including post-synaptic toxins, pre-synaptic toxins, and depolarizing toxins (dendrotoxins and fasciculins) specifically block nervous inflow at the level of the motor end plate (neuromuscular junction). In cobra syndrome, respiratory distress that may be delayed for up to 24 hours can cause death in less than one hour. Early signs of cobra envenomation include ptosis or paralysis of a cranial nerve pair. Fasciculation and muscarinic syndrome are suggestive of envenomation from *Dendroaspis*. Swallowing difficulty and dysphonia progress to respiratory distress. Without immunotherapy, artificial ventilation is usually not required for more than a few days but longer periods up to several weeks may be necessary in some cases. The victim must remain calm and still to limit spread of the venom. In patients showing frank signs of cobra envenomation, priority should be given to respiratory support using oxygen therapy, assisted ventilation, and tracheal intubation using the « full stomach » technique. In suffocating patients whose airways are inaccessible, it may be necessary to perform coniotomy. Disinfection of the bite is not recommended in Australia since ELISA identification of the snake requires the presence of venom on the wound. A critical part of management consists of immobilizing the bitten extremity using the lymphatic constriction technique, i.e. avoiding movement as much as possible and wrapping with a wide crepe bandage to compress the lymphatic network in the bite region without stopping distal pulses. Removal of the bandage must be progressive under medical supervision and only when the antivenom is available. If venom has been projected into the eye, it is urgent to first flush the cornea with a large volume of water then to apply antibacterial and cicatrisant ointment. Antivenom and corticosteroid should not be applied to the eye. If warning signs of respiratory arrest are observed, perfusion of antivenom serum (fabotherapy) must be started immediately since neurotoxins will become irreversibly bound at the neuromuscular junction in the final phase. In contrast antivenom remains effective as long as the hemorrhagic syndrome persists. Antivenom should be administered by intravenous perfusion over a period of 20 to 30 minutes but a bolus injection can be used in emergency. Cholinesterase inhibitors (Neostigmine) and atropine sometimes improve neurologic and muscarinic manifestations in patients with cobra syndrome. Antihistamines must be avoided in patients with neurologic manifestations. Heparin therapy is contraindicated in patients with hemorrhagic signs that can only be managed by appropriate immunotherapy.

KEY WORDS • Envenomation – Elapid snakes – Cobra syndrome - Fabotherapy - Neurotoxins.

Les morsures d'élapidés sont responsables de dizaines de milliers de morts chaque année, essentiellement en Asie, où la moitié des décès par morsure de cobra ou de bongare (1) surviennent avant l'arrivée à l'hôpital (2, 3).

Contrairement aux syndromes hémorragiques accessibles à la fabothérapie aussi longtemps que l'hémostase est perturbée, la fixation irréversible des neurotoxines rend aléatoire l'efficacité des anticorps une fois la paralysie respiratoire installée (4).

• Correspondance : georges.mion@club-internet.fr

ELAPIDÉS

Ces serpents protéroglyphes se répartissent en 300 espèces classées en 60 genres (5).

Afrique

Les élapidés sont bien moins impliqués que les vipéridés dans les 25000 décès annuels des morsures de serpents. En dehors de *Boulengerina*, cobra aquatique piscivore, *Elapsoidea*, *Walterinnesia* et *Aspidelaps*, espèces fouisseuses, ce sont essentiellement des cobras et des mambas.

Les principaux cobras africains sont *Naja nigricollis*, *N. mossambica*, *N. melanoleuca*, *N. pallida* et *N. haje*. Les



Figure 1. Cobra.



Figure 2. Bongare, Bangkok, Snake Farm (photos G Mion).

deux premiers, ainsi que *Hemachatus heamachatus*, le craqueur du Cap, peuvent projeter leur venin à plusieurs mètres dans les yeux d'agresseurs.

Les mambas, arboricoles, verts (*Dendroaspis angusticeps*, *D. jamesoni* et *D. viridis*), ou noir (*D. polylepis*) sont responsables d'envenimations fréquentes, y compris en ville.

Asie

Le cobra royal, *Ophiophagus hannah*, peut dépasser 5 mètres. Les autres cobras asiatiques sont *Naja naja*, *N. sputatrix* et *N. kaouthia*.

Les bongares (*Bungarus spp.*) ou kraits sont responsables de nombreux décès en Inde, Chine, Asie du Sud et du Sud-Est. Les morsures surviennent fréquemment au cours du sommeil des victimes (6), alors que les bongares sont apathiques à la lumière du jour.

Australie

Les élapidés de Papouasie et du bush australien posent des problèmes particuliers, car les serpents bruns (brown-snakes, *Pseudonaja spp.*), serpents tigres (tiger-snakes, *Notechis spp.*), vipères de la mort (death-adders, *Acanthophis spp.*) et taïpans (*Oxyuranus spp.*), provoquent des associations variées de détresse respiratoire et de manifestations hémorragiques.

Les taïpans sont à ce point venimeux qu'on ne recensait pratiquement pas de survivants à leur morsure avant la production d'antivenins dans les années 50. De même, si les serpents tigres dont les morsures, comme celles de death-adders, peuvent être fatales dans la moitié des cas (7), tendent à être remplacés par les serpents bruns, ces derniers peuvent tuer en moins d'une heure (8).

Malgré cette faune redoutable, l'incidence des décès reste aussi basse qu'en France, parce que les Australiens ont une stratégie rigoureuse de prise en charge (8). Ainsi,

Sutherland a inventé la technique de pression-immobilisation (9), mais aussi une méthode ELISA (10) (kit de détection CSL Ltd), utilisée dès 1977 par Theakston, pour identifier les antigènes dans quelques nanogrammes de venin au niveau de la morsure ou des urines (7). Pourquoi cette pratique n'a pas franchi les océans est un des paradoxes de la prise en charge des envenimations. Quoi qu'il en soit, les morsures d'élapidés représentaient la moitié des patients sous ventilation artificielle dans une étude australienne des années 80, moins de 2% ces dernières années (8).

Autres élapidés

Les serpents marins ou hydrophidés comprennent une quinzaine de genres des océans Indien et Pacifique : *Enhydrina schistosa*, *Hydrophis cyanocinctus*, *H. spiralis*, *Pelamis platurus* et les différents *Laticauda* (11). Aquatiques ou amphibiens, ils vivent en bancs dans les estuaires et en eau douce. Leur venin très toxique provoque des rhabdomyolyses, mais ils sont peu agressifs (12) et les morsures, d'enfants ou de pêcheurs qui cherchent à les défaire de leurs filets, restent rares. Enfin, les envenimations par les serpents corail américains (*Micrurus*, *Micruroides*, *Leptomicrurus*) ou asiatiques (*Maticora* et *Calliophis*), fousseurs peu agressifs, sont également rares (4, 13).

VENINS

Alors que les venins de vipéridés sont un cocktail d'enzymes protéolytiques (14), les neurotoxines (du grec toxicon, poison pour flèche), qui permettent d'immobiliser rapidement une proie, représentent 50 à 70 % du poids sec des venins d'élapidés (15). Ces polypeptides et protéines, de faible taille (PM < 30 kDa), se fixent sur un récepteur membranaire spécifique dont elles perturbent le fonctionnement. La plupart sont des « toxines à trois doigts », où des ponts disulfure relient trois boucles d'acides aminés (16). Des cibles variées en font des neurotoxines, mais aussi des cardiotoxines, myotoxines et toxines anticoagulantes (10), dont la toxicité dose-dépendante est liée au nombre de récepteurs atteints, c'est-à-dire à la quantité inoculée.

Neurotoxines

Elles ne traversent pas la barrière hémato-méningée, mais bloquent l'influx nerveux au niveau de la plaque motrice, à très faible dose et avec une grande spécificité. Chacune des étapes de la transmission neuromusculaire (17) peut en être la cible (Fig. 3).

- **α-neurotoxines post-synaptiques**

Isolées de venins d'élapidés et de certains colubridés, on distingue des neurotoxines α courtes (60 acides aminés, 4 ponts disulfure) ou longues (70 acides aminés, 5 ponts disulfure), d'action plus prolongée, accessoirement des neu-

rotoxines κ. Les neurotoxines α se fixent spécifiquement sur les récepteurs nicotiniques de type 2 des plaques motrices, dont l'antagoniste de référence est précisément l'*α-bungarotoxine*. Leur effet curare-like bloque la transmission neuromusculaire quasi-irréversiblement, à l'exception de la candoxine de *Bungarus candidus*, de toxines de *Naja haje annulifera* et *Dendroaspis jamesoni* ou des érubutoxines de *Laticauda semifasciata* (12).

- **β-neurotoxines pré-synaptiques**

La β-bungarotoxine de *B. multicinctus* fut la première décrite parmi ces phospholipases A₂, initialement dévolues à la dégradation des phospholipides, et transformées par l'évolution en toxines fonctionnelles (18). Elles inhibent le recyclage de l'acétylcholine et potentialisent les neurotoxines post-synaptiques. La paralysie respiratoire, qui peut être retardée, semble répondre incomplètement aux antivenins, mais être améliorée - expérimentalement - par le magnésium et le calcium à fortes concentrations.

L'agkistrodotoxine (*Agkistrodon blomhoffii*), la candoxine (*Bitis caudalis*), l'ammodytoxine (*Vipera ammodytes*) et la daboïtoxine (*Daboia russelii*) sont des neurotoxines β monocaténaïres. La notexine de *Notechis scutatus* ou la pseudexine de *Pseudechis porphyriacus* sont proches de phospholipases A₂ pancréatiques de mammifères.

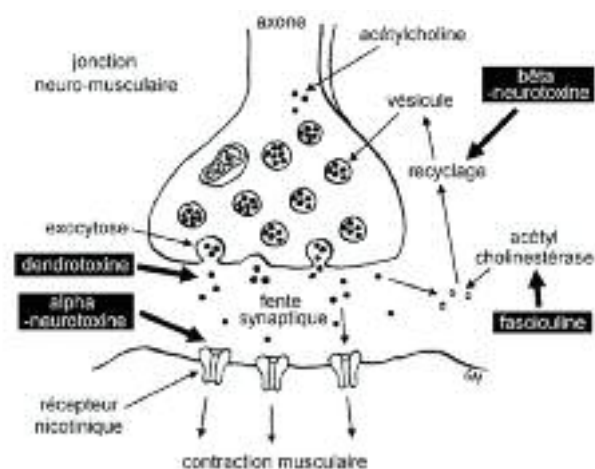


Figure 3. Site action des neurotoxines.

Une famille entière de neurotoxines β multicaténaïres, dites crotoxine-like, est isolée des venins de *Crotalus* spp. : la crotoxine de *C. durissus terrificus* (19), et les toxines Mojave, concolor, vegrandis et canebrake (15). On trouve également des neurotoxines β multicaténaïres qui résultent de l'association de 2 à 5 sous-unités polypeptidiques, dont l'une au moins porte la fonction phospholipasique, dans les venins de *B. fasciatus* (céruléotoxine), *Oxyuranus scutellatus* (taipoxine), *Pseudonaja textilis* (textilotoxine).

- **Toxines dépolarisante**

Les dendrotoxines, qui favorisent la libération d'acétylcholine en bloquant des canaux potassium voltage-dépen-

dants, et les fasciculines, inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, sont des toxines de *Dendroaspis* spp. qui engendrent un syndrome muscarinique et une dépolarisation post-synaptique permanente.

La rémanence de l'acétylcholine dans la fente synaptique provoque des fasciculations musculaires, puis une paralysie respiratoire analogue au bloc par dépolarisation provoquée par la succinyl-choline, curare dit dépolarisant.

Protéines diverses

• Cytotoxines

En affectant, sans spécificité (18), l'intégrité des membranes cellulaires, elles provoquent des hémolyses et des nécroses sèches, dont l'aspect diffère nettement de celui, humide, extensif, et de mécanisme distinct, du syndrome vipérin.

Elles activent la phospholipase C qui hydrolyse les lipides membranaires. L'inhibition de l'échangeur Na-Ca induit un afflux calcique qui dépolarise les cellules musculaires striés, lisses et cardiaques (d'où leur appellation éventuelle de cardiotoxines). Ces effets sont potentialisés par les lysophosphatides libérés par les phospholipases A2.

La cytotoxine isolée du venin de *Naja nigricollis* a par ailleurs une action anticoagulante (20).

• Myotoxines

Caractéristiques des venins d'hydrophidés et d'élapidés australiens, on les rencontre aussi chez *Naja*, *Bothrops* ou *Crotalus* et certains colubridés (*Philodryas*).

En se fixant sur les canaux potassium ou calcium des cellules musculaires, elles provoquent une rhabdomyolyse reflétée par une augmentation de LDH et CPK proportionnelle à la quantité de venin inoculée.

Les phospholipases A2 qui ont une action myolytique (notexine, taipoxine), du fait de leur nature enzymatique, sont distinguées de ces myotoxines.

• Protéines agissant sur l'hémostase (21)

Certaines ont des actions infracliniques (*Naja nigricollis*) : CM-IV qui se lie au facteur X activé et inhibe la formation du complexe prothrombinase, des activateurs du facteur V et des fibrinogénases (22). Le venin d'*H. haemachatus* contient un complexe anticoagulant de deux toxines à trois doigts, l'Hémextine AB qui inhibe le complexe tenase et la kallibréine plasmatique (23). La dendropeptine est un inhibiteur plaquettaire du venin de *Dendroaspis angusticeps*. Certaines phospholipases A2 inhibent les plaquettes (*Austrelaps superba*, *Ophiophagus hannah*, *Pseudechis papuanus*), d'autres les activent (*Naja mossambica*).

Bien plus important du point de vue clinique, les élapidés australiens possèdent un activateur de prothrombine de type C (14) responsable d'un syndrome hémorragique grave, concomitant du syndrome cobraïque.

• Autres protéines (15)

Le Cobra Venom Factor (CVF), composé de chaînes oligosaccharidiques et polypeptidiques reliées par des ponts disulfure, est un activateur de la fraction 3 du complément.

Le Nerve Growth Factor (NGF) est une protéine de 116 acides aminés, pelotonnée par 3 ponts disulfure. Présent essentiellement dans le venin d'élapidés (cobra), il est dépourvu d'activité toxique.

CLINIQUE

Au cours des syndromes cobraïques, le décès par détresse respiratoire, parfois différé de 24 heures ou plus (7, 8) peut survenir en moins d'une heure (24).

Le syndrome cobraïque

Une paralysie respiratoire est synonyme d'envenimation par élapidé, mais certains vipéridés, voire des colubridés, sont susceptibles d'entraîner des symptômes neurologiques : *C. durissus* en Amérique du Sud, *Agkistrodon contortrix* (25) ou *C. scutulatus* en Amérique du Nord, de vipères, comme *Eristicophis macmahonii* au Moyen Orient (Afghanistan en particulier) pour laquelle il n'existe pas d'antivenin spécifique (26), enfin de certaines vipères françaises (27). De façon anecdotique, des syndromes cobraïques ont été décrits lors de piqûres multiples d'abeilles (28).

Les manifestations précoces peuvent être un ptôsis, bilatéral et pathognomonique, ou la paralysie d'une paire crânienne (diplopie, ophtalmoplégie, disparition de la mimique (24)), un cortège de signes paresthésiques ou hypoesthésiques. On peut observer des trémulations ou des contractures musculaires. Des fasciculations évoquent une envenimation par *Dendroaspis*.

Un trouble de la déglutition, une dysphonie sont de mauvais augure. Ce tableau évolue d'autant plus rapidement que les prodromes sont précoces, vers une paralysie ascendante avec aréflexie, parfois un trismus qui précède de peu la détresse respiratoire puis le décès.

En l'absence d'immunothérapie, la ventilation artificielle n'est en général pas nécessaire plus de quelques jours mais est parfois prolongée plusieurs semaines et jusqu'à trois mois dans des envenimations australiennes (7).

Non spécifiques, angoisse, douleur épigastrique, nausées, vomissements, soif et sécheresse des muqueuses, céphalées, acouphènes, phosphènes, convulsions et troubles de la conscience peuvent être rencontrés dans le cadre d'un syndrome cobraïque. Il n'a jamais été décrit de séquelles neurologiques à la suite d'envenimations correctement traitées. De façon exceptionnelle ont été rapportées des convulsions à la suite de morsures par *Enhydryna* ou *Laticauda*, et un cas d'encéphalomyélite aiguë mortelle, une semaine après une morsure de serpent traitée par antivenin en Inde (29).

Syndrome muscarinique des envenimations par Mambas

Lors des morsures de *Dendroaspis*, larmoiement, hypersialorrhée, sudation et diarrhée, myosis, troubles de l'accommodation, photophobie, bronchospasme, vomissements et trémulations (30) peuvent être observés dans la demi-heure qui précède le syndrome cobraïque.

Syndrome local

Chez les élapidés, à l'exception des morsures de *Dendroaspis* et de certains *Naja*, l'inoculation du venin est le plus souvent indolore. Les morsures de *Naja*, en particulier *N. nigricollis* et *N. mossambica*, occasionnent des nécroses sèches et peu extensives, mais qui peuvent laisser des séquelles (« main de cobra »). Le syndrome local engendré par les élapidés australiens (sauf *Pseudechis*) est en revanche négligeable.

Projections oculaires

La projection des cobras cracheurs entraîne des douleurs oculaires intenses, un blépharospasme et un œdème palpébral. La conjonctivite, immédiate, accompagnée d'une mydriase, peut évoluer vers une kératite, voire une cécité définitive en l'absence de soins appropriés (31). Un passage systémique du venin en cas de lésion profonde reste exceptionnel (32).

Troubles de l'hémostase

Les cobras et mambas ne sont responsables que de troubles de l'hémostase infra-cliniques. Ce n'est pas le cas des élapidés australiens, *Pseudonaja*, *Notechis*, *Tropidechis*, *Pseudechis*, *Acantophis* et *Oxyuranus*, qui sont à l'origine de tableaux combinant syndrome cobraïque et défibrinations très précoces. L'élapidé australien *Hoplocephalus bungaroides* responsable d'une atteinte majeure de l'hémostase, d'une rhabdomyolyse et d'une atteinte cardiaque sans atteinte neurologique (30) fait exception. Une microangiopathie thrombotique à l'origine de thrombopénie, d'anémie hémolytique et d'insuffisance rénale aiguë peut être observée dans certaines envenimations par *Pseudonaja* spp (14).

Rhabdomyolyse

Typique des morsures d'hydrophidés (*Enhydrina schistosa*), on peut observer une atteinte musculaire lors des morsures d'élapidés australiens (*Notechis*, *Oxyuranus*, *Pseudechis*) ou de Bongares. Les myalgies apparaissent en trente minutes environ, suivies de contractures musculaires.

On observe une augmentation considérable des CPK, proportionnelle à la quantité de venin inoculée et aux dégâts histologiques, une myoglobémie et une myoglobulinurie, puis une insuffisance rénale. Le crush-syndrome peut entraîner un

décès brutal par hyperkaliémie incontrôlable, parfois par défaillance respiratoire secondaire à la lyse des muscles respiratoires (24), qui peut laisser des séquelles en cas de survie.

Insuffisance rénale

Déshydratation, état de choc, hémolyse, rhabdomyolyse, syndrome hémolytique et urémique, ou toxicité glomérulaire directe du venin de *Pseudonaja* peuvent provoquer une insuffisance rénale, péjorative dans les pays émergents. Dans ces tableaux hypovolémiques, les diurétiques peuvent précipiter une défaillance rénale si le remplissage vasculaire n'est pas monitoré. En cas de crush-syndrome, malgré l'alcalinisation, l'épuration extra-rénale est le seul traitement capable de maîtriser l'hyperkaliémie.

Atteinte cardiogénique

Une détresse circulatoire est plus souvent secondaire à une hyperkaliémie qu'à l'action directe de cardiotoxines, généralement infraclinique. Celles de *Naja nigricollis* sont toutefois capables de provoquer des troubles du rythme ventriculaire voire un état de choc.

Des arythmies et des arrêts cardiaques ont été documentés lors de morsures d'élapidés australiens. La taicatoxine du venin d'*Oxyuranus*, en particulier, provoque un bloc auriculo-ventriculaire et une inversion de l'onde T chez un tiers des patients.

Une myocardite avec œdème aigu du poumon a été observée chez un patient mordu par *Bungarus caeruleus* (33).

De rares cas de poussées hypertensives ont été mentionnés lors de morsures de cobras (34).

PREMIERS SOINS ET PRISE EN CHARGE PRÉ-HOSPITALIÈRE,

Le pronostic vital se joue dans les heures ou les minutes qui suivent la morsure (3). Certains venins d'élapidés diffusent rapidement, comme l'ont montré des observations d'inefficacité de garrots artériels posés au delà des premières minutes. Les morsures de Brown snake (*Pseudonaja* spp.) (8) et d'élapidés asiatiques peuvent entraîner un décès brutal, parfois moins d'une heure après la morsure. C'est dire l'importance de la formation du personnel secouriste ou paramédical dans les pays de la zone intertropicale et la nécessité de développer des moyens d'acheminement médicalisés des victimes.

Les morsures, sans injection de venin, sont dites « sèches » et représentent le tiers à la moitié des cas (3). Dans le cas contraire, la présentation clinique permet d'anticiper des troubles imminents de la fonction respiratoire qui exigent une immunothérapie urgente et une ventilation artificielle en cas d'échec. Les hémorragies, lors de morsures d'élapidés australiens, n'ont d'autre recours qu'une immunothérapie adaptée (14).

Mise au repos absolu

La victime, parfois terrifiée, doit être impérativement mise au repos pour diminuer la diffusion du venin. L'utilisation de radiotraceurs injectés dans le système lymphatique a montré que dix minutes de marche suffisent à provoquer une diffusion systémique.

Soins d'urgence

La mise en place d'une voie veineuse est la priorité dans l'optique de l'administration des médicaments de l'urgence, et d'un remplissage vasculaire. Les sédatifs (benzodiazépines, antihistaminiques) sont contre-indiqués. Devant un collapsus ou un état de choc, le remplissage fait appel aux cristalloïdes puis aux hydroxyéthylamidons (35). L'utilisation d'un sympathomimétique permet de maintenir la pression artérielle si le remplissage n'est pas rapidement efficace. L'adrénaline ou la noradrénaline sont indiquées en cas de choc d'allure anaphylactique, une injection d'atropine titrée en cas de malaise vagal, de syndrome muscarinique ou de trouble conductif.

En cas de syndrome cobraïque installé, l'urgence est au sauvetage de la fonction respiratoire : oxygénothérapie, ventilation assistée, intubation trachéale de type « estomac plein ». Il n'existe pas de données publiées sur les interférences entre neurotoxines et curares. L'impossibilité d'accès aux voies aériennes devant un tableau asphyxique, rarement un trismus, peut faire décider d'une coniotomie.

Lorsque la détresse respiratoire est prise en charge, l'organisation d'une évacuation rapide vers une structure hospitalière devient la priorité.

Soins locaux, technique de pression-immobilisation

- « *Primum non nocere* »

En cas d'œdème, les bagues, alliances et bracelets doivent être enlevés ou découpés. Paradoxalement, une des observations qui ont accrédité l'intérêt de la technique de pression-immobilisation, jamais étudiée prospectivement (cf. infra), mentionnait l'effet bénéfique d'une alliance qui avait ralenti l'apparition des symptômes lors d'une morsure au doigt.

Les premiers soins consistent surtout à s'abstenir de gestes inutiles voire dangereux encore préconisés jusque dans les années 70 : il ne faut ni inciser, ni aspirer (36), ni cautériser la plaie ; les venins de serpent ne sont pas thermolabiles. La désinfection de la morsure n'est pas recommandée en Australie, car l'identification du serpent par méthode ELISA nécessite la présence de venin, même en quantité infime, sur la plaie.

L'immobilisation du membre mordu est en revanche primordiale pour limiter la diffusion du venin (37).

- *Extracteurs : un leurre*

Les dispositifs extracteurs de type Aspivenin (Fig. 4) ou la « pierre noire » (38) ont une efficacité négligeable et sont

des placebo pour rassurer la victime ou son entourage tant qu'ils ne retardent pas l'administration du traitement spécifique (39).

- *La technique de pression - immobilisation : incontournable*

Il ne faut pas mettre en place de garrot, cause d'amputation s'il est laissé en place plus de deux heures et facteur prédictif indépendant de gravité (40). En revanche, la pose d'une bande de crêpe large (15 cm) comprimant le réseau lymphatique de la région mordu et respectant les pouls distaux ou « technique de pression - immobilisation » (41) a été une des avancées majeures dans le traitement des morsures d'élapidés australiens.

Elle a été introduite au décours des expérimentations de Sutherland chez les primates, dans les années 70⁴², en application de la notion, démontrée à la fin du XIX^e siècle, de la diffusion préférentiellement lymphatique des venins. Préconisée dans les envenimations d'évolution imprévisible et rapidement fatale, par élapidés notamment australiens et serpents marins (43, 44) et bien que controversée, elle semble la seule mesure logique dans un contexte d'isolement médical, sous réserve d'être mise en place le plus précocement possible (le venin peut diffuser dans les premières 30 minutes). Non mentionnée dans un article récent du New England (45), la technique, serait utilisée en Australie même, dans moins de 50% des envenimations.

Pour être efficace, elle doit remplir des conditions (8) qui ne seraient appliquées que dans moins de 15% des cas ; notamment des pressions trop faibles sont inefficaces, et supérieures à 70 mmHg pourraient favoriser l'envenimation en privilégiant l'absorption capillaire (46). En urgence, n'importe quel tissu fait l'affaire, le pantalon de la victime, une serviette, un collant. Les bas anti-thrombose n'ont jamais été mentionnés. Des cas d'aggravation rapide (*bolus effect*), alors que les symptômes étaient minimes, ont été observés lors d'un retrait intempestif (47). En tout état de cause, le retrait du bandage devrait être progressif, sous contrôle médical, seulement quand l'antivenin est disponible.



Figure 4. Aspivenin inefficace.

Des modèles ont montré que la technique comprime efficacement les réseaux lymphatique et veineux superficiel, sans obstruction du débit veineux profond. Mais il faudrait des mesures de la concentration du venin avant la pose de la bande et après son retrait. Dans un modèle porcin d'injection létale de venin de *Crotalus atrox*, la technique appliquée de façon randomisée allongeait modérément la survie

Technique correcte de pression - immobilisation

- utiliser une bande de tissu large (>15 cm)
- mise en place la plus précoce possible
- commencer au niveau du site de la morsure
- appliquer ensuite dans le sens distal vers proximal pour vider le système lymphatique et veineux
- envelopper complètement l'extrémité du membre pour supprimer les mouvements des doigts ou des orteils
- englober une attelle pour immobiliser le membre et supprimer la pompe musculaire, moteur de la progression lymphatique
- la pression sous le bandage devrait être d'au moins 55 mmHg
- sans dépasser 70 mm Hg pour ne pas compromettre l'oxygénation des tissus
- pas de retrait en l'absence d'antivenin

médiane (191 vs 155 minutes), alors que la pression intra-compartimentale augmentait de 24 ± 5 à 67 ± 13 mmHg (48). La seule étude clinique prospective, birmane, rapportait en 1995 des résultats favorables dans 13 cas d'envenimations par la vipère de Russel sur 15 (8).

• En cas de projection oculaire de venin

La cornée doit être irriguée d'urgence, avec de l'eau, voire en cas d'impossibilité, du lait, de la bière ou même de l'urine. Dès que possible on emploiera du sérum physiologique, bien entendu.

Ces lésions doivent être traitées comme des conjonctivites, après avoir écarté une lésion plus profonde de la cornée. On utilise des collyres cicatrisants et des antibiotiques, jamais d'application locale d'antivenin ni de corticoïdes.

PRISE EN CHARGE HOSPITALIÈRE

Transfert

Le transfert doit être le plus rapide possible. Des expériences d'évacuation en motocyettes ont diminué la mortalité dans des contrées reculées (Népal), mais l'idéal est une évacuation permettant des gestes de réanimation. Dans les pays émergents, il est concevable d'administrer l'immunothérapie dans les dispensaires, la mise en œuvre par l'infirmier supposant une formation et la rédaction de protocoles standardisés (49). En France, une morsure de serpent autochtone ou exotique (50) doit faire l'objet d'une hospitalisation de 24 heures minimum.



Figure 5. «The milking of the snake» : récolte de venin dans une « Snake farm », ici celle de Bangkok (Photo G. Mion). Les antivenins sont obtenus à partir des anticorps extraits du sérum des animaux auxquels sont injectés ces venins.

Bilan initial

Le bilan d'hémostase (TP, TCA, fibrinogène, NFS-plaquettes), un ECG, un ionogramme comprenant la réserve alcaline, un dosage de l'urée et de la créatinine plasmatiques sont complétés si nécessaire par des mesures enzymatiques (CPK, transaminases, myoglobulinémie et myoglobulinurie). Un bilan prétransfusionnel est vital en cas de syndrome hémorragique (groupe, Rhésus, et si possible recherche d'agglutinines irrégulières). En cas de trouble de l'hémostase, les ponctions artérielles, injections intramusculaires ou poses de voies centrales sont formellement contre-indiquées.

Tableau I. Antivenins disponibles répertoriés dans des sites Internet comme la base de données MAVIN du centre antipoison de Munich ou celle du réseau suisse.

Adresse Internet	Site
http://www.toxinfo.org/antivenoms	Base de donnée MAVIN du CAP de Munich.
http://www.toxi.ch/upload/pdf/Antivenin_List.pdf	Réseau suisse des dépôts de sérums antivenimeux

Tableau II. L'indication d'une immunothérapie repose sur la gravité clinique.

Grade		Immunothérapie	Hospitalisation
0	Pas d'injection de venin	Pas d'indication	Surveillance 24 heures
1	Envenimation minimale	Indication potentielle	Jusqu'à disparition des troubles
2	Envenimation de gravité intermédiaire	Indication formelle	En réanimation si possible
3	Envenimation grave, pronostic vital engagé à court terme	Injection en urgence	Réanimation impérative

Indications de la fabothérapie

Les mesures symptomatiques ne peuvent que ménager un délai pour que le patient parvienne vivant à la structure capable de lui administrer le traitement spécifique. En cas de signes prémonitoires d'arrêt respiratoire (dysphagie, dysphonie en particulier), la perfusion de sérum antivenimeux est urgente car à la phase d'état, les neurotoxines, particulièrement pré-synaptiques (death-adder), se fixent irréversiblement sur la jonction neuromusculaire (51).

Depuis de nombreuses années, les «sérums» sont en réalité des fractions F(ab'2) purifiées d'immunoglobulines, très bien tolérées, qui excluent pratiquement le risque allergique (52, 53).

On parle d'immunothérapie monovalente lorsque les anticorps sont spécifiques d'une espèce, polyvalente sinon (cas du FAV-Afrique, actif vis-à-vis de *Bitis*, *Echis*, *Naja* et *Dendroaspis*).

Des sites Internet comme la base de données MAVIN du centre antipoison de Munich ou celle du réseau suisse (Tableau I) répertorient les antivenins disponibles.

L'indication d'une immunothérapie repose sur la gravité clinique (Tableau II). Lorsque l'insuffisance respiratoire aiguë est installée, l'administration de l'antivenin risque d'être moins efficace. Une étude a montré qu'il faut l'administrer avant la quatrième heure d'une morsure de taïpan (54), mais peu de travaux sont disponibles et des cas d'amélioration lors d'une administration plus tardive ont été publiés (34).

Au contraire, tant que circulent des protéines qui perturbent l'hémostase, en pratique tant que persiste un syndrome hémorragique et ce jusqu'à plusieurs jours, l'antivenin capable d'éviter le décès reste parfaitement efficace (55, 57) et il n'existe pas de traitement substitutif (56). Dans certains cas, l'afibrinogénémie, reflet non d'une CIVD, mais d'une coagulopathie de consommation (57), peut s'installer en 20 minutes (Brown snakes) (8).

Si on peut raisonnablement exclure une envenimation (morsure sèche) quand aucun signe clinique ou biologique n'est observé dans les 12 heures qui suivent la morsure, le cas de certaines observations australiennes dans lesquelles les signes neurotoxiques ont été différés de 24 heures incite à la prudence. Le serpent regardé comme le plus venimeux au monde, le taïpan australien *Oxyuranus microlepidotus*, ne provoque pas de signes neurologiques

avant la 8^e heure. Le délai médian d'apparition était de 6 heures 30 dans une série de 89 patients envenimés par le taïpan de Papouasie (*O. scutellatus canni*) et certains cas de neurotoxicité, parfois première manifestation de l'envenimation, ne sont apparus que 24 heures après morsure de serpent tigre (8).

Enfin, le pronostic de l'envenimation est influencé par les caractéristiques de la morsure (quantité de venin inoculée, localisation autre qu'un membre), mais aussi du terrain ; sont péjoratifs la grossesse (58), une morsure au visage ou au cou (40), l'âge < 11 ans ou > 60 ans (7, 59), le poids de la victime < 25 kg.

L'antivenin doit être administré en perfusion intraveineuse de 20 à 30 minutes, voire en bolus intraveineux si l'urgence l'exige (60). S'il est recommandé de débiter l'administration lentement, il n'y a pas de thérapeutique préventive des allergies (la méthode de Besredka n'est d'aucun intérêt, pas plus que les injections dites prophylactiques d'adrénaline, de corticoïdes ou d'antihistaminiques). En cas de collapsus, l'administration de l'antivenin est interrompue jusqu'à ce que la perfusion de catécholamines permette de rétablir un état hémodynamique stable, puis reprise, parallèlement à l'administration du vasopresseur et de corticoïdes injectables, dont l'action est retardée (61).

La quantité d'antivenin nécessaire n'est relative qu'à la quantité de venin à neutraliser, c'est-à-dire à la sévérité de l'envenimation ; chez l'enfant, la dose doit être la même que chez l'adulte (62) ; seule la quantité de liquide vecteur est adaptée au poids et à l'âge. Les posologies recommandées par le fabricant ne sont qu'une base de départ empirique (63). Des méthodes ELISA ont été développées, qui pourraient permettre une titration précise de la neutralisation du venin (64).

Le patient est réévalué au minimum toutes les 4 heures et l'immunothérapie poursuivie tant que persistent une atteinte neurologique évolutive ou un syndrome hémorragique. La surveillance est centrée sur l'examen neurologique : paires crâniennes, force motrice, fonction respiratoire, déglutition. Un monitoring de la jonction neuro-musculaire ne peut être proposé que si le patient est sédaté et ventilé (65, 66).

Dans le cas des morsures dites hasardeuses, secondaires à la détention de « nouveaux animaux de compagnie » (NAC) (67-69), il est le plus souvent illusoire d'obtenir dans des délais acceptables un antivenin spécifique. Les hôpitaux

militaires parisiens, qui ont dû faire face à plusieurs envenimations par serpents exotiques ces dernières années, gèrent un stock de FAV-Afrique, mais les espèces détenues sont parfois des colubridés, des vipéridés et des élapidés (*Naja* et *Dendroaspis*, couverts par le Fav-Afrique, mais aussi *Bungarus*). Il est éventuellement possible de tirer partie de la paraspécificité de certains antivenins conçus pour des espèces proches de celle qui a provoqué l'envenimation. Les antivenins polyvalents, mais pas seulement, peuvent en effet se révéler efficaces dans des envenimations pour lesquelles ils ne sont pas destinés au départ (70). L'avis d'un expert n'est jamais inutile. Les échecs peuvent survenir du fait d'une dose insuffisante, d'une administration trop tardive dans un syndrome cobraïque, d'une voie d'administration inadaptée. Ils peuvent relever de l'administration d'un sérum inadapté (71), souvent par erreur de diagnostic d'espèce, parfois parce que le sérum a été importé.

Traitements d'appoint, inefficaces ou contre-indiqués

• Les anticholinestérasiques

Les anticholinestérasiques (Néostigmine, 40 µg/kg) (72, 73) et l'atropine (par incréments de 5 µg/kg) (74) peuvent améliorer parfois les signes neurologiques et muscariniques des syndromes cobraïques. Toutefois, s'il existe des troubles sévères de la déglutition (risque de fausses routes) ou des signes de détresse respiratoire, intubation trachéale et ventilation artificielle systématique (6, 75) ne doivent pas être retardés.

• Les corticostéroïdes

Les corticostéroïdes doivent être réservés au traitement d'appoint du choc anaphylactique, dont la thérapeutique centrale est l'adrénaline par voie intra-veineuse, ou au traitement de la maladie sérique. Leur application locale en cas de projection oculaire est contre-indiquée.

• Une antibioprophyllaxie

Une antibioprophyllaxie systématique n'a pas d'intérêt (76). La vérification du statut vaccinal antitétanique est nécessaire. En revanche, les serpents ne sont pas vecteurs de la rage.

• Les Antihistaminiques

Les Antihistaminiques n'ont pas d'intérêt prouvé en dehors des réactions prurigineuses persistantes (77) et doivent être évités dans les syndromes neurologiques car ils peuvent entraîner une somnolence qui perturbe la surveillance clinique.

• L'héparinothérapie

L'héparinothérapie est formellement contre-indiquée dans les syndromes hémorragiques. Préconisée il n'y a guère qu'un quart de siècle, c'est-à-dire au cours des études de la moitié des médecins en exercice (78), elle possède des

effets intéressants *in vitro* (79) mais aggrave les hémorragies (80-82) des coagulopathies de consommation engendrées par des pseudothrombines distinctes de la thrombine humaine. Passée la phase aiguë, sa seule indication est la prévention de la maladie thromboembolique, à distance de la phase initiale (83, 84). Les traitements substitutifs de l'hémostase, plasma ou fibrinogène, sont totalement inefficaces, c'est dire à nouveau la place unique de la fabothérapie (57, 85).

CONCLUSION

Les quinze dernières années ont permis de codifier la prise en charge des morsures de serpents et de confirmer l'excellente tolérance et l'efficacité de la fabothérapie. Un certain nombre de questions demeure sans réponse factuelle. Aucun de ses proches n'avait réussi à persuader Struan Sutherland de l'utilité d'études contrôlées dans le cadre d'envenimations humaines (8). Pour une pratique de qualité fondée sur des preuves, il serait pourtant indispensable d'évaluer prospectivement les limitations et les améliorations éventuelles de la technique de pression immobilisation, les posologies efficaces des antivenins, largement empiriques, ou l'existence de paraspécificités utilisables des anivenins.

RÉFÉRENCES

1. Simpson ID, Norris RL. Snakes of medical importance in India: is the concept of the "Big 4" still relevant and useful? *Wilderness Environ Med* 2007; 18 : 2-9.
2. Sharma SK, Khanal B, Pokhrel P, Khan A, Koirala S. Snakebite-reappraisal of the situation in Eastern Nepal. *Toxicon* 2003; 41 : 285-9.
3. Bawaskar HS, Bawaskar PH. Profile of snakebite envenoming in western Maharashtra, India. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2002; 96 : 79-84.
4. Larréché S, Mion G, Daban JL, Goyffon M. King cobra envenoming. *Anaesthesia* 2007; 62 : 1076-7.
5. Chippaux JP. Envenimations et empoisonnements par les animaux venimeux ou vénéneux III. Envenimations par Elapidae. *Med Trop* 2007; 67 : 9-12.
6. Pe T, Myint T, Htut A, Htut T, Myint AA, Aung NN. Envenoming by Chinese krait (*Bungarus multicinctus*) and banded krait (*B. fasciatus*) in Myanmar. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1997; 91 : 686-8.
7. White J. Treatment of snake bite in Australia. In *Envenomings and their treatments*, eds C Bon and M Goyffon. 1996; 267-80. Foundation Marcel Mérieux, Lyon.
8. Currie BJ. Treatment of snakebite in Australia: the current evidence base and questions requiring collaborative multicentre prospective studies. *Toxicon* 2006; 48 : 941-56.
9. Rogers IR, Winkel KD. Struan Sutherland's "Rationalisation of first-aid measures for elapid snakebite" a commentary. *Wilderness Environ Med* 2005; 16 : 160-3.
10. Trevett AJ, Laloo DG, Nwokolo NC, Theakston DG, Naraqi S, Warrell DA. Venom detection kits in the management of snakebite in Central province, Papua New Guinea. *Toxicon* 1995; 33 : 703-5.
11. Quinot JF. Envenimations graves par les animaux marins. In « Mion G, Goyffon M. Les envenimations graves ». Arnette ed, 2000, pp 123-30.
12. Aubert M, De Haro L, Jouglard J. Les envenimations par les serpents exotiques. *Med Trop* 1996; 56 : 384-92.
13. Bucarechi F, Hyslop S, Vieira RJ, Toledo AS, Madureira PR, De Capitani EM. Bites by coral snakes (*Micrurus* spp.) in Campinas, State of São Paulo, Southeastern Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2006; 48 : 141-5.

14. Larréché S, Mion G, Goyffon M. Troubles de l'hémostase induits par les venins de serpents. *Ann Fr Anesth Reanim* 2008; 27 : 302-9.
15. Larréché S, Mion G, Clapson P, Debieu B, Wybrecht D, Goyffon M. Neurotoxines ophidiennes. *Ann Fr Anesth Reanim* 2008; 27 : 310-6.
16. Nirthanan S, Gwee MC. Three-finger alpha-neurotoxins and the nicotinic acetylcholine receptor, forty years on. *J Pharmacol Sci* 2004; 94 : 1-17.
17. Naguib M, Flood P, McArdle JJ, Brenner HR. Advances in neurobiology of the neuromuscular junction: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology* 2002; 96 : 202-31.
18. Faure G. Les phospholipases A2 des venins de serpents. *Bull Soc Zool Fr* 1999; 124 : 149-68.
19. Bucarechi F, Herrera SR, Hyslop S, Baracat EC, Vieira RJ. Snakebites by *Crotalus durissus ssp* in children in Campinas, São Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2002; 44 : 133-8.
20. Kini RM, Haar NC, Evans HJ. Non-enzymatic inhibitors of coagulation and platelet aggregation from *Naja nigricollis* venom are cardiotoxins. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 150 : 1012-6.
21. Lu Q, Clemetson JM, Clemetson KJ. Snake venoms and hemostasis. *J Thromb Haemost* 2005; 3 : 1791-9.
22. Warrell DA, Greenwood BM, Davison NM, Ormerod LD, Prentice CR. Necrosis, haemorrhage and complement depletion following bite by the spitting Cobra (*Naja nigricollis*). *Q J Med* 1976; 45 : 1-22.
23. Banerjee Y, Mizuguchi J, Iwanaga S, Kini RM. Hemexin AB complex, a unique anticoagulant protein complex from *Hemachatus haemachatus* (African Ringhals cobra) venom that inhibits clot initiation and factor VIIa activity. *J Biol Chem* 2005; 280 : 42601-11.
24. Henderson A, Baldwin LN, May C. Fatal brown snake (*Pseudonaja textilis*) envenomation despite the use of antivenom. *Med J Aust* 1993; 158 : 709-10.
25. Padda GS, Bowen CH. Anesthetic implication of snake-bite envenomation. *Anesth Analg* 1995; 81 : 649-51.
26. den Enden Erwin V, Emmanuel B. Envenoming by the viperid snake *Eristicophis macmahonii*. *Toxicon* 2005; 46 : 918-20.
27. Ferquel E, de Haro L, Jan V, Guillemin I, Jourdain S, Teynie A *et al*. Reappraisal of viperid venom neurotoxicity. *PLoS ONE* 2007; 2 : e1194.
28. Larréché S, Mion G, Goyffon M. Accidents graves secondaires aux piqûres d'hyménoptères in « Mion G, Larréché S, Goyffon M. Aspects cliniques et thérapeutiques des envenimations graves ». Xavier Montauban – Edition scientifique et technique, Paris, 2008, sous presse.
29. Malhotra P, Sharman N, Awasthi A, Vasishta RK. Fatal acute disseminated encephalomyelitis following treated snake bite in India. *Emerg Med J* 2005; 22 : 308-9.
30. Chippaux JP, Courtois B, Roumet D, Eyebiyi R. Envenimation par morsure de Mamba (*Dendroaspis viridis*) : à propos d'une envenimation à évolution favorable. *Med Trop* 1977; 37 : 545-9.
31. Chen CC, Yang CM, Hu FR, Lee YC. Penetrating ocular injury caused by venomous snakebite. *Am J Ophthalmol* 2005; 140 : 544-6.
32. Warrell DA. Clinical features of envenoming from snake bites. In *Envenomings and their treatments*, eds Bon C and Goyffon M. 1996 ; 63-76 Foundation Marcel Mérieux, Lyon.
33. Agarwal R, Singh AP, Aggarwal AN. Pulmonary oedema complicating snake bite due to *Bungarus caeruleus*. *Singapore Med J* 2007; 48 : e227-30.
34. Veto T, Price R, Silsby JF, Carter JA. Treatment of the first known case of king cobra envenomation in the United Kingdom, complicated by severe anaphylaxis. *Anaesthesia* 2007; 62 : 75-8.
35. Mion G. Stratégie du remplissage vasculaire en traumatologie. *EMC Urgences* 25-200-B-40, 2006.
36. Kerns W, Tomaszewski C. Airway obstruction following canebrake rattlesnake envenomation. *J Emerg Med* 2001; 20 : 377-80.
37. Mion G, Larréché S, Goyffon M. Envenimations ophidiennes. *Webanesthésie* 2007. http://webanesth.adnsa.org/site/sommaire_2/envenimations-ophidiennes.htm
38. Chippaux JP, Diédhiou I, Stock R. [Study of the action of black stone (also known as snakestone or serpent stone) on experimental envenomation]. *Sante* 2007; 17 : 127-31.
39. Gellert GA. Snake-venom and insect-venom extractors: an unproved therapy. *N Engl J Med* 1992; 327 : 1322.
40. França FO, Barbaro KC, Fan HW, Cardoso JL, Sano-Martins IS, Tomy SC *et al*. Envenoming by *Bothrops jararaca* in Brazil : association between venom antigenaemia and severity at admission to hospital. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2003; 97 : 312-7.
41. Warrell DA. Treatment of bites by adders and exotic venomous snakes. *BMJ* 2005; 331 : 1244-7.
42. Sutherland SK, Coulter AR, Harris RD. Rationalisation of first-aid measures for elapid snakebite. *Lancet* 1979; 1 : 183-5.
43. Peterson ME. Snake bite: coral snakes. *Clin Tech Small Anim Pract* 2006 ; 21 : 183-6.
44. Warrell DA. To search and study out the secret of tropical diseases by way of experiment. *Clin Med* 2001; 1 : 485-94.
45. Gold BS, Dart RC, Barish RA. Bites of venomous snakes. *N Engl J Med* 2002; 347 : 347-56.
46. Norris RL, Ngo J, Nolan K, Hooker G. Physicians and lay people are unable to apply pressure immobilization properly in a simulated snakebite scenario. *Wilderness Environ Med* 2005; 16 : 16-21.
47. Theakston RD. Snake bite: the kinetics of envenoming and therapy. In *C Bon, M Eds, Envenoming and their treatment*. 1996; Fondation Marcel Mérieux, Lyon.
48. Bush SP, Green SM, Laack TA, Hayes WK, Cardwell MD, Tanen DA. Pressure immobilization delays mortality and increases intracompartmental pressure after artificial intramuscular rattlesnake envenomation in a porcine model. *Ann Emerg Med* 2004; 44 : 599-604.
49. Rüttimann M, Mion G. Prise en charge préhospitalière des morsures de vipères à Djibouti. In « Mion G & Goyffon M. Les envenimations graves » Arnette ed, Paris, 2000, pp 17-21.
50. Debieu B, Mion G. Envenimation par serpent exotique en France : risque ou menace ? *Ann Fr Anesth Reanim* 2008; 27 : 289-91.
51. Pawar DK, Singh H. Elapid snake bite. *Br J Anaesth* 1987; 59 : 385-7.
52. Chippaux JP, Lang J, Eddine SA, Fagot P, Rage V, Peyrieux JC *et al*. Clinical safety of a polyvalent F(ab')₂ equine antivenom in 223 African snake envenomations: a field trial in Cameroon. VAO (Venin Afrique de l'Ouest) Investigators. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998; 92 : 657-62.
53. de Haro L, Lang J, Bedry R, Guelon D, Harry P, Marchal-Mazet F *et al*. Envenimations par vipères européennes. Etude multicentrique de tolérance du ViperfavTM, nouvel antivenin par voie intraveineuse. *Ann Fr Anesth Réanim* 1998 ; 17 : 681-7.
54. Trevett AJ, Lalloo DG, Nwokolo NC, Naraqi S, Kevau IH, Theakston RD *et al*. The efficacy of antivenom in the treatment of bites by the Papuan taipan (*Oxyuranus scutellatus canni*). *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995; 89 : 322-5.
55. Larréché S. Les envenimations par vipéridés en République de Djibouti d'octobre 1994 à mai 2006 : étude rétrospective dans le service de réanimation du groupement medico-chirurgical bouffard. Thèse Médecine, Bordeaux, 2007.
56. Mion G, Larréché S, Puidupin M. Traitement des envenimations ophidiennes in « Mion G, Larréché S, Goyffon M. Aspects cliniques et thérapeutiques des envenimations graves. Xavier Montauban – Edition scientifique et technique, Paris, 2008, sous presse.
57. Mion G, Rüttimann M, Saissy JM, Olive F. Efficacy of antivenom therapy (*Bitis-Echis-Naja*) in the treatment of bites by the carpet viper (*Echis carinatus*). *Intensive Care Medicine* 1997; 23 : S179.
58. James RF. Snakebite in pregnancy. *The Lancet* 1985; 2 : 731.
59. Kaker N, Kaouadji K, Vallet B. Conduite à tenir devant les morsures, les griffures et envenimations de l'enfant. *EMC Traité de Médecine Akos*, 8-1057, 2006.
60. Johnston MA, Fatovich DM, Haig AD, Daly FF. Successful resuscitation after cardiac arrest following massive brown snake envenomation. *Med J Aust* 2002; 177 : 646-9.
61. Kanny G, Beaudouin E, Flabbee J, Moneret-Vautrin DA. *EMC Akos. Urgences allergiques*. 2-0090, 2001.
62. Trinh HH, Hack JB. Use of CroFab antivenin in the management of a very young pediatric copperhead envenomation. *J Emerg Med* 2005; 29 : 159-62.

63. Jorge MT, Cardoso JL, Castro SC, Ribeiro L, França FO, de Almeida ME *et al.* A randomized 'blinded' comparison of two doses of antivenom in the treatment of Bothrops envenoming in São Paulo, Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995; 89 : 111-4.
64. Rial A, Morais V, Rossi S, Massaldi H. A new ELISA for determination of potency in snake antivenoms. *Toxicon* 2006; 48 : 462-6.
65. Mion G, Olive F, Giraud D, Lambert E, Descraques C, Garrabé E *et al.* Surveillance clinique et biologique des patients envenimés. *Bull Soc Pathol Exot* 2002; 95 : 139-43.
66. Trevett AJ, Laloo DG, Nwokolo NC, Naraqi S, Kevau IH, Theakston RD *et al.* Electrophysiological findings in patients envenomed following the bite of a Papuan taipan (*Oxyuranus scutellatus canni*). *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995; 89 : 415-7.
67. Leclerc T, Debien B, Perez JP, Petit MP, Lenoir B. Envenimation cobraïque en France métropolitaine : repenser la prise en charge des envenimations exotiques. *Ann Fr Anesth Reanim* 2008; 27 : 323-5.
68. Clapson P, Mion G, SakSak N, de Rudnicki S, Leclerc T, Debien B. Problèmes posés par les morsures de serpents exotiques en France métropolitaine in « Mion G, Larréché S, Goyffon M. Aspects cliniques et thérapeutiques des envenimations graves ». Xavier Montauban – Edition scientifique et technique, Paris, 2008, sous presse.
69. Vieillefosse AS. Morsures de serpents venimeux exotiques en France de 1997 à 2000 ; Thèse Médecine, Amiens, 2001, 51 p.
70. O'leary MA, Schneider JJ, Krishnan BP, Lavis C, McKendry A, Ong LK *et al.* Cross-neutralisation of Australian brown and tiger snake venoms with commercial antivenoms: Cross-reactivity or antivenom mixtures? *Toxicon* 2007 ; 50 : 206-13
71. Richardson WH, Goto CS, Gutglass DJ, Williams SR, Clark RF. Rattlesnake envenomation with neurotoxicity refractory to treatment with crotaline Fab antivenom. *Clin Toxicol* 2007; 45 : 472-5.
72. Naphade RW, Shetti RN. Use of neostigmine after snake bite. *Br J Anaesth* 1977; 49 : 1065-8.
73. Flachsenberger W, Mirtschin P. Anticholinesterases as antidotes to envenomation of rats by the death adder (*Acanthophis antarcticus*). *Toxicon* 1994; 32 : 35-9.
74. Chippaux JP, Rakotonirina VS, Rakotonirina A, Dzikouk G. Substances médicamenteuses ou végétales antagonistes du venin ou potentialisant le sérum antivenimeux. *Bull Soc Pathol Exot* 1997; 90 : 282-5.
75. Trevett AJ, Laloo DG, Nwokolo NC, Naraqi S, Kevau IH, Theakston RD, Warrell DA. Failure of 3,4-diaminopyridine and edrophonium to produce significant clinical benefit in neurotoxicity following the bite of Papuan taipan (*Oxyuranus scutellatus canni*). *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995; 89 : 444-6.
76. Jorge MT, Malaque C, Ribeiro LA, Fan HW, Cardoso JL, Nishioka SA *et al.* Failure of chloramphenicol prophylaxis to reduce the frequency of abscess formation as a complication of envenoming by Bothrops snakes in Brazil: a double-blind randomized controlled trial. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2004; 98 : 529-34.
77. Britt A, Burkhardt K. *Naja naja* cobra bite. *Am J Emerg Med* 1997; 15 : 529-31.
78. Thomas F, Gertner J. Envenimations par morsures de serpents. In : Conduite à tenir devant une intoxication aiguë, EMC 1ère ed, 3 - 24026 C10, 1983.
79. Calil-Elias S, Martinez AM, Melo PA. Effect of heparin and antivenom on skeletal muscle damage produced by *Bothrops jararacussu* venom. *Histol Histopathol* 2002; 17 : 463-70.
80. Mion G, Olive F, Hernandez E, Martin YN, Vieillefosse AS, Goyffon M. Action des venins sur la coagulation sanguine : diagnostic des syndromes hémorragiques. *Bull Soc Pathol Exot* 2002 : 95 : 132-8.
81. Boechat AL, Paiva CS, França FO, Dos-Santos MC. Heparin-antivenom association : differential neutralization effectiveness in Bothrops atrox and Bothrops erythromelas envenoming. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2001; 43 : 7-14
82. Warrel DA, Pope HM, Prentice CR. Disseminated intravascular coagulation caused by the carpet viper (*Echis carinatus*) : trial of heparin. *Br J Haematol* 1976; 33 : 335-42.
83. Chani M, L'Kassimi H, Abouzahir A, Nazi M, Mion G. A propos de trois observations d'envenimations vipérines graves au Maroc. *Ann Fr Anesth Reanim* 2008; 27 : 330-4.
84. Theakston RD. Snake bite : the kinetics of envenoming and therapy. In Envenomings and their Treatments, eds C Bon, M Goyffon. 1996; 117-26. Foundation Marcel Mérieux Lyon.
85. Jelinek GA, Smith A, Lynch D, Celenza A, Irving I, Michalopoulos N *et al.* The effect of adjunctive fresh frozen plasma administration on coagulation parameters and survival in a canine model of antivenom-treated brown snake envenoming. *Anaesth Intensive Care* 2005; 33 : 36-40.