

L'envenimation ophidienne en Afrique : épidémiologie, clinique et traitement

Jean-Philippe Chippaux

Fonds Documentaire IRD

Cote : Bx 26108 Ex : unijere

Avec un million d'accidents chaque année en Afrique, entraînant 600 000 envenimations et plus de 20 000 décès, les morsures de serpent constituent une urgence médico-chirurgicale fréquente et un véritable problème de santé publique [11]. Remarquablement bien tolérée grâce à une purification très poussée des immunoglobulines, l'immunothérapie antivenimeuse reste la seule thérapeutique efficace. Les problèmes de disponibilité et de coût en limitent encore l'emploi en Afrique, ce qui explique le succès relatif de cette thérapie.

Trois éléments contribuent à la gravité des morsures de serpents en Afrique :

- la densité de serpents et les activités humaines, à prédominance rurale, qui sont à l'origine d'un grand nombre d'accidents,
- la diversité des espèces dont certaines possèdent un venin particulièrement toxique,
- l'insuffisance des infrastructures sanitaires et leur dénuement.

1. Diversité des espèces ophidiennes, peuplement et populations

Deux familles ophidiennes venimeuses sont responsables en Afrique de la plupart des accidents. Les *Elapidae* (cobras et mambas) sont des serpents protéroglyphes, à crochets fixes situés en avant du maxillaire. Leur venin est essentiellement composé de toxines et de phospholipases. Les *Viperidae* (vipères vraies) possèdent un appareil venimeux sophistiqué : les crochets longs et puissants sont mobiles et se redressent lors de la morsure. Les venins de *Viperidae* sont particulièrement riches en enzymes agissant, notamment, sur la coagulation sanguine.

Les autres familles ne constituent pas un risque de même importance pour l'homme. Les *Colubridae* regroupent un grand nombre d'espèces dont quelques-unes possèdent un venin, parfois hautement toxique, susceptible d'être inoculé

par des crochets situés en arrière du maxillaire. Les accidents sont exceptionnels et généralement liés à une manipulation du serpent. Les *Atractaspididae* sont des petits serpents fousisseurs de mœurs crépusculaires ou nocturnes. Seul le genre *Atractaspis* est composé d'espèces venimeuses. L'appareil venimeux est du même type que celui des vipères. Le venin contient des enzymes et des toxines très proches des endothélines : les sarafotoxines. Ce sont des peptides ayant des propriétés vasoactives et cardiotoxiques [28]. En dehors de quelques stations où l'incidence des morsures d'*Atractaspis* semble plus élevée, les envenimations par les serpents appartenant à cette famille sont rares.

L'homme, en modifiant l'environnement, favorise le développement de populations ophidiennes dont certaines peuvent se révéler dangereuses. Quelques biotopes constituent un milieu attractif et la densité d'espèces particulières peut y devenir élevée. Réciproquement, certaines activités humaines favorisent les contacts inopportuns.

Les travaux agricoles constituent, à l'évidence, un risque majeur. En Afrique, où l'agriculture constitue la ressource principale, on peut distinguer les plantations villageoises des grands complexes agro-industriels. Les premières, qu'elles conduisent à la production de cultures vivrières ou à celle de cultures de rente, occupent de petites surfaces entourées d'une végéta-



010026108

Directeur de recherche à l'Institut de recherche pour le développement (ex Orstom), Cermes/OCCGE, BP 10887, Niamey, Niger. chippaux@ird.ne

tion encore proche des conditions naturelles, forêt ou savane. Les espèces ophidiennes observées ne sont pas différentes en nombre ni en qualité de celles que l'on rencontre dans la brousse environnante. En revanche, plusieurs auteurs ont montré que les complexes agro-industriels sélectionnaient des populations ophidiennes plus spécialisées dont la démographie pouvait devenir explosive [14, 31, 33, 45]. Enfin, il existe des régions où, pour des raisons inconnues, la densité absolue de serpents est significativement plus élevée.

2. Épidémiologie

En Afrique, la prévalence des morsures de serpents est très sous-estimée. La déclaration des cas n'est pas obligatoire et les statistiques sanitaires, en ce qui concerne les morsures de serpents, ne sont pas assez régulières ni assez fiables pour permettre d'en préciser la fréquence et la gravité. Il faut donc avoir recours à des enquêtes spécifiques, le plus souvent menées en milieu hospitalier. Les données disponibles concernent donc essentiellement les cas sévères survenus chez des personnes ayant eu le temps et la volonté de venir se faire traiter à l'hôpital. Toutefois, quelques enquêtes auprès des ménages ont cherché à préciser l'incidence réelle des morsures de serpent. Elles ont été effectuées par interrogation des villageois à l'aide de questionnaires-type sur les accidents survenus dans le passé et plus particulièrement chez chacun d'eux. Cette méthode présente quelques limites, mais elle permet de suspecter une fréquence de morsures de serpents deux à dix fois supérieure, selon les études, à celle qui est mentionnée dans les enquêtes hospitalières (tableau I).

Bien que peu documentée, l'étude épidémiologique des morsures de serpent fait ressortir un certain nombre de caractéristiques communes à l'ensemble des pays d'Afrique sub-saharienne.

La morbidité observée dans les

Tableau I : Incidence et gravité des morsures en savane africaine [11]

Pays	Incidence ¹ (/100 000)	Morbidité ² (/100 000)	Létalité ² %
Afrique du Sud	-	34	-
Bénin	216 à 653	39 à 315	1,8 à 4,2
Burkina Faso	-	40 à 70	5 à 11,7
Congo	125 à 430	20	1 à 6,6
Cameroun	-	75 à 170	5 à 10
Côte d'Ivoire	-	130 à 400	1,5 à 28
Ghana	-	21	-
Kenya	-	-	2,6 à 9,4
Liberia	420	170	-
Mali	-	16	7,51
Natal	-	100	-
Nigeria	48 à 497	100 à 120	2,1 à 16
Somalie	-	-	2,2
Tchad	-	10 (ville)	-
Togo	-	20	6,4 à 11
Zambie	-	-	-
Zimbabwe	-	3,5	1,8 à 4,8

¹ Enquêtes auprès des ménages. ² Enquêtes dans les centres de santé.

centres de santé ne représente vraisemblablement pas la fréquence réelle des morsures de serpent. Divers facteurs limitent l'accès des centres de soins : choix du recours thérapeutique par les victimes ou leur famille, éloignement des centres de soins, manque de confiance dans le système sanitaire officiel. D'autres facteurs hypothèquent la qualité des soins : retard de consultation, rapidité d'évolution de certaines envenimations, manque d'équipement et de médicaments, absence de formation du personnel de santé. Bien évidemment, ces facteurs se cumulent et se renforcent mutuellement. Cela rend difficile la comparaison d'une localité à l'autre, sans parler de la variation des espèces ophidiennes en cause ou de la variabilité des venins. De même, cela restreint les possibilités de comparaison d'une époque à l'autre dans un même centre car, à la variabilité climatique qui peut intervenir sur la fréquence des morsures et leur gravité, s'ajoute l'évolution des capacités logistiques du centre de santé (mutations de personnel soignant, équipement, disponibilité des stocks de médicaments ou de fragments d'immunoglobulines antivenimeuses, changement de perception des habitants sur le centre de santé).

Le recours thérapeutique est l'expression d'un choix personnel qui dépend de la culture, des habitudes d'une société et de la pratique individuelle [39]. Plus de la moitié des patients recourent au thérapeute traditionnel en première intention. Cette proportion peut même atteindre 80 à 90 % dans certaines régions. L'utilisation de la médecine traditionnelle n'est pas toujours un choix économique dans la mesure où le coût des traitements peut être élevé. Par la suite, en fonction de la gravité de l'envenimation, de la proximité du centre de soins et de sa notoriété ou de ses résultats antérieurs, il arrive que le patient modifie son choix et aille au centre de santé ou à l'hôpital.

Le retard de consultation est mentionné par la plupart des auteurs ; son impact sur le traitement de l'envenimation est essentiel. Le délai séparant la morsure de l'arrivée au centre médical peut varier entre quelques minutes et plusieurs jours. Pour Fayomi et al. [22] au Bénin, 58 % des patients consultent moins d'1 h après l'accident et 12 % arrivent plus de 3 h après la morsure. Selon Coetzer et Tilbury [21] au Natal, 3 % seulement des patients arrivent à l'hôpital moins d'1 h après la morsure et 32 % y parviennent plus de 12 h après. Warrell et

Arnett [49] au Nigeria, constatent que les patients mettent entre 12 et 22 h en moyenne pour atteindre l'hôpital ; ce délai n'est d'ailleurs pas strictement corrélé à la distance entre le lieu de l'accident et l'hôpital. Plus récemment, également au Nigeria, pour une série de 46 patients, le délai moyen séparant la morsure de l'arrivée à l'hôpital était de 2,1 j [32], alors qu'à la même époque, dans une région mitoyenne du Cameroun, le retard moyen de consultation était inférieur à 12 h [17].

La prise en charge du malade suppose de disposer de moyens thérapeutiques appropriés et d'en maîtriser l'utilisation. L'absence de médicaments provient de la pauvreté des structures sanitaires mais également de la difficulté d'approvisionnement des centres de santé, lié à la défaillance du circuit de distribution ou à l'absence d'informations statistiques. Les traitements utilisés sont souvent inadéquats ; les posologies employées sont presque toujours insuffisantes, en raison du coût du produit, de la pauvreté des stocks ou de la méconnaissance de la dose nécessaire.

3. Symptomatologie des envenimations

De très nombreux facteurs ont une influence sur la sévérité des envenimations. L'espèce responsable de la morsure est sans doute le plus important, mais, la taille du serpent, son état physiologique, la quantité de venin inoculé, le siège de la morsure, l'état de santé de la victime (malnutrition, infection intercurrente, maladie métabolique), son âge ou certaines circonstances (grossesse, notamment) vont également avoir un rôle non négligeable sur l'évolution de l'envenimation.

□ 3.1. Compositions des venins

Les venins des serpents africains sont composés essentiellement de protéines appartenant à deux groupes dont les caractéristiques sont bien distinctes aux plans phar-

macologique, clinique et thérapeutique : les toxines et les enzymes.

Les toxines ont généralement un faible poids moléculaire. Elles se fixent sur un récepteur cellulaire dont elles inhibent ou perturbent le fonctionnement. La toxicité, propre à chacune, est directement proportionnelle au nombre de récepteurs atteints, donc à la quantité de toxine inoculée. Elle est peu dépendante du temps d'action. Les toxines ont généralement une bonne immunogénicité malgré leur petite taille.

Les enzymes transforment un substrat jusqu'à son épuisement. La toxicité des enzymes n'est donc pas proportionnelle à la quantité inoculée, même si celle-ci reste un facteur notable. En revanche, la persistance de l'enzyme dans l'organisme a une influence importante sur l'évolution de l'envenimation. Le composé formé n'est, en principe, pas immunogène puisque non reconnu comme étranger par l'organisme. En outre, les anticorps se fixent sur l'enzyme sans nécessairement interrompre son activité.

En Afrique, les *Elapidae* ont un venin riche en toxines neurotropes se fixant sélectivement sur les récepteurs cholinergiques de la membrane postsynaptique. Les neurotoxines, de faible poids moléculaire, atteignent rapidement leur cible et bloquent ainsi l'influx nerveux, provoquant la paralysie des muscles squelettiques concernés. Chez les mambas (*Dendroaspis*), il existe d'autres toxines induisant un effet muscarinique très précoce au cours de l'envenimation. Les dendrotoxines augmentent la libération d'acétylcholine et potentialisent son action pharmacologique ; les fasciculines inhibent la cholinestérase ; enfin, les toxines muscariniques se lient spécifiquement aux récepteurs muscariniques de la plaque motrice dont elles empêchent le fonctionnement. Les cytotoxines provoquent une lyse cellulaire qui est à l'origine des nécroses focales fréquemment observées, chez les *Naja* notamment.

Les venins des *Viperidae* africains sont hémorragiques et nécrosants.

Les processus mis en jeu au cours des syndromes hémorragiques sont complexes, en raison d'interactions fréquentes et contradictoires. Deux phénomènes sont à distinguer. Dans un premier temps, les hémorragines provoquent des lésions des parois vasculaires qui se traduisent par des saignements localisés ou diffus, selon la quantité de venin inoculée et sa vitesse de diffusion. Ensuite, d'autres facteurs interviennent sur la coagulation, principalement les enzymes thrombiniques qui se substituent à la thrombine naturelle pour hydrolyser le fibrinogène. Selon le venin, le composé obtenu possèdera des propriétés distinctes de celles de la fibrine naturelle. Le caillot sera donc de taille et de stabilité variable. Sa sensibilité aux enzymes fibrinolytiques, à la plasmine en particulier, sera également différente. Les venins d'*Echis* possèdent une glycoprotéine transformant la prothrombine en thrombine et diverses substances actives sur les plaquettes sanguines [27]. Toutefois, l'action plaquettaire de ces protéines a probablement des traductions clinique et biologique mineures. Les venins de *Bitis*, en plus d'une enzyme thrombinique spécifique, contiennent une enzyme fibrinolytique distincte de la plasmine.

La présence simultanée de ces enzymes explique la diversité des tableaux cliniques rencontrés et la difficulté de leur traitement. Si les syndromes hémorragiques décrits ont pu être, grossièrement, rassemblés sous le terme de coagulopathie de consommation, ils devraient être redéfinis avec une plus grande rigueur [12]. La phase d'hypercoagulabilité est de durée variable en fonction du venin. Elle se traduit par un syndrome de thrombose vasculaire diffus pouvant favoriser certaines complications viscérales. Particulièrement nette après la morsure de certains *Crotalinae* américains (*Bothrops lanceolatus* et *B. brazili* notamment), ce phénomène semble rare chez les *Viperidae* africains. Avec le venin d'*Echis* notam-

ment, les manifestations cliniques du syndrome hémorragique sont retardées par rapport aux signes biologiques, qui surviennent généralement très rapidement.

Aucune des enzymes thrombiniques actuellement connues des venins de *Viperidae* africains n'est inactivée par l'héparine [46], non plus que par l'hirudine [34]. La fibrinofomation ne sera donc pas sensiblement ralentie par une héparinothérapie qui ne pourrait agir que sur la fibrinofomation naturelle devenue inexistante. En outre, l'héparine, en activant la thrombolyse physiologique, pourrait anticiper l'apparition de la phase fibrinolytique et aggraver le syndrome hémorragique.

La nécrose est essentiellement liée à la présence d'enzymes protéolytiques qui détruisent l'organisation tissulaire. Sans doute, d'autres facteurs interviennent [8], au premier rang desquels la surinfection et, encore trop souvent, des manœuvres locales intempestives : débridement, garrot, etc. (figure 1).

3.2. Symptomatologie

Toute morsure de serpent n'est pas suivie d'une envenimation (= morsure sèche ou *dry bite*). Il est donc important de confirmer l'envenimation pour avoir une indication thérapeutique précise et mettre en route un traitement adapté à la gravité de l'envenimation et à son évolution. Le délai séparant la morsure des premières manifestations cliniques varie de quelques secondes à 3 h. En pratique, Blaylock [1] et Chippaux [9] considèrent qu'1 h après l'arrivée au centre de santé, il est possible de déterminer si l'envenimation est patente et quelle famille ophidienne est responsable de la morsure.

Il est classique d'opposer les envenimations cobraïques, essentiellement neurotoxiques, et les envenimations vipérines, dominées par les nécroses et les syndromes hémorragiques. Toutefois, cette distinction doit être nuancée.

L'envenimation cobraïque, due aux

Elapidae, est d'invasion rapide. Elle est d'emblée dominée par une symptomatologie neurologique. L'inoculation du venin est le plus souvent indolore, quoique les morsures de mambas et de certains cobras soient réputées douloureuses [15, 19]. Dès les premières minutes, un ensemble de signes parasthésiques sont décrits par la victime : picotements ou fourmillements autour du siège de la morsure, parfois anesthésie locale, qui vont rapidement irradier le long du membre atteint. L'angoisse domine nettement le tableau clinique, associée à une douleur épigastrique, une sensation de soif et de sécheresse des muqueuses, des nausées, des acouphènes et des phosphènes. En 15 à 30 min s'installent des signes physiologiques hautement évocateurs. L'hypotension, qui évolue parfois vers un état de choc, est franche. Les vomissements et la somnolence confirment le neurotropisme du venin. Larmolement, photophobie, hypersialorrhée, hypersudation et diarrhée sont présents dans la plupart des envenimations cobraïques mais sont particulièrement intenses

après une morsure de mamba dont les effets muscariniques sont très évocateurs [15]. Au plan musculaire, on peut noter des trémulations, voire des tremblements, des crampes ou des contractures. La ptose palpébrale bilatérale, pathognomonique d'une envenimation cobraïque avec le trismus, ce dernier plus tardif, confirme l'atteinte centrale et impose le recours à la ventilation assistée. Un coma calme précédera de peu la mort par arrêt des muscles respiratoires. L'évolution vers le stade terminal peut prendre de 2 à 10 h selon la quantité de venin injectée, le siège de la morsure et la taille de la victime.

La symptomatologie locale est le plus souvent fruste. Toutefois, la douleur est intense dans les morsures de *Dendroaspis* [15]. La nécrose, le plus souvent sèche et peu extensive, se rencontre dans les morsures de *Naja*, en particulier *N. nigricollis* [19, 51] et *N. mossambica* [24]. La zone nécrosée se sphacélisera dans les semaines qui suivent. Les envenimations par *Elapidae* africains n'altèrent aucune autre fonction que la respiration. Il n'a

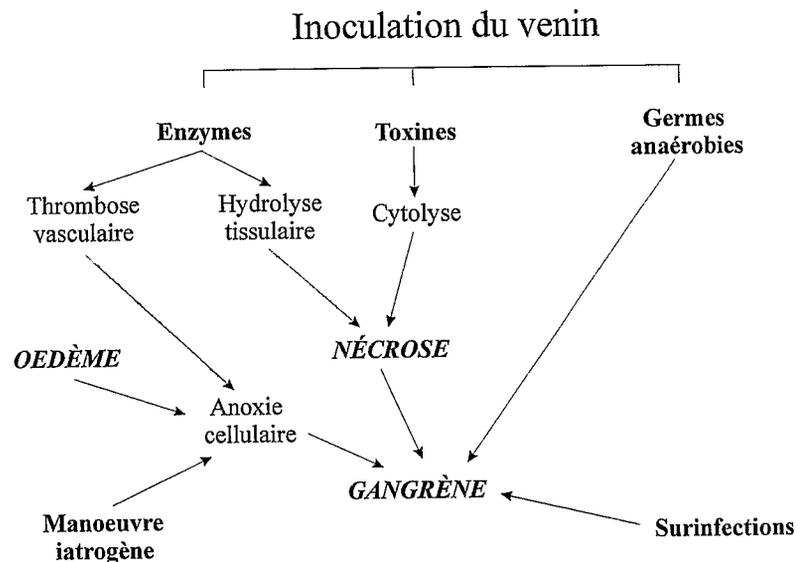


Figure 1. Pathogénie des symptômes locaux à la suite d'envenimation ophidienne [8]. Les venins de *Viperidae*, riches en enzymes, entraînent une nécrose par hydrolyse et anoxie tissulaire due à l'œdème. Les venins d'*Elapidae* contiennent des toxines cytololytiques responsables de nécrose localisées. Tous les venins sont riches en bactéries anaérobies. La surinfection et les manœuvres iatrogènes (garrot, incisions, brûlure) augmentent les risques de gangrène.

jamais été décrit de séquelles neurologiques, cardiovasculaires ou rénales à la suite d'envenimations correctement traitées. Les complications sont le plus souvent iatrogènes ou nosocomiales.

Chez les *Viperidae*, l'injection du venin, profonde en raison de la configuration des crochets de la vipère, est toujours très douloureuse. Le plus souvent, la douleur augmente, irradiant vers la racine du membre. Elle peut même être rebelle à toute thérapeutique et nécessiter une anesthésie locorégionale. Un syndrome inflammatoire est systématiquement associé. L'œdème apparaît dans les minutes qui suivent, gagnant progressivement les zones voisines. Il peut s'étendre à l'ensemble de l'hémicorps en quelques heures. La nécrose, le plus souvent humide, suintante, évolue rapidement en surface et parfois en profondeur [7].

Le syndrome hémorragique apparaît progressivement. Il se traduit, dans un premier temps, par des saignements persistants au siège de la morsure. À ce stade, il n'est pas toujours possible de distinguer l'action locale des hémorragiques d'une envenimation systémique débutante. Des épistaxis, une hématurie, un purpura massif, parfois une hémoptysie ou une hémorragie digestive, surviennent secondairement. Après une morsure d'*Echis*, le syndrome hémorragique se manifesterait avec retard, bruyamment par un choc hypovolémique ou une hémorragie méningée, causes de décès les plus fréquentes [49, 50]. Les signes biologiques apparaissent précocement, sous réserve que l'on puisse les rechercher. Le taux de fibrinogène s'effondre rapidement, ultérieurement suivi par l'abaissement progressif des autres facteurs de la coagulation.

L'intérêt du temps de coagulation sur tube sec est de permettre un diagnostic rapide, fiable et sensible [13, 50]. Un prélèvement de sang veineux de quelques millilitres est effectué dans un tube sec. Après 30 min d'incubation sans agitation,

le caillot est observé. L'absence totale de caillot ou la formation d'un caillot partiel ou friable traduit un syndrome hémorragique latent ou avéré que l'on confirmera par l'examen clinique (saignements spontanés des plaies ou des cicatrices récentes, hématuries microscopiques ou macroscopiques, gingivorragies, épistaxis, phlyctènes, purpura). Les symptômes cliniques sont classiquement retardés par rapport aux troubles biologiques objectivés par le temps de coagulation sur tube sec.

L'évolution générale de l'envenimation est lente, notamment après morsure par *Echis*, et le décès, lorsqu'il survient, est observé entre le 3^e et le 6^e j. Les morsures de *Bitis*, peuvent toutefois connaître une évolution plus rapide.

Les séquelles représentent 1 à 3 % des envenimations vipérines. Elles sont liées à la nécrose qui peut, à terme, nécessiter une amputation, ou au syndrome thrombotique susceptible d'entraîner un infarctus viscéral à distance du siège de la morsure. Les lésions rénales sont les plus nombreuses. Elles surviennent au cours des semaines qui suivent la morsure, alors même que l'évolution peut paraître favorable. L'ischémie rénale peut être à l'origine d'une nécrose tubulaire ou corticale, en général relativement précoce. Les glomérulonéphrites, de pathogénie plus complexe, sont plus tardives. Décrites à la suite d'envenimation par *Bitis arietans* (vipère heurtante), elles seraient dues à une glomérulonéphrite proliférative extracapillaire par hydrolyse de la membrane basale du glomérule. Ce mécanisme est totalement indépendant d'une réaction immunopathologique, comme en atteste l'absence de dépôt d'immunoglobuline ou de complément sur le glomérule [43]. Ce type de complication est également rencontré à la suite de morsures d'*Atractaspis* (vipère fouisseuse) et de *Bitis gabonica* (vipère du Gabon). En revanche, à notre connaissance, les complications rénales ne sont pas observées

après une envenimation par *Echis*, en dehors de celles qui peuvent accompagner un syndrome hémorragique ou allergique.

4. Traitement des morsures de serpent en Afrique

■ 4.1. Thérapeutiques traditionnelles – Premiers soins

Comme il a déjà été mentionné, le recours à la thérapeutique traditionnelle est fréquent. Il s'agit d'un traitement de première intention dont l'efficacité n'a jamais été confirmée expérimentalement pour la plupart des méthodes (plantes, pierre noire), et qui a été nettement dangereux pour d'autres (scarification, garrot, cautérisation). En outre, il est vraisemblable que leur mise en œuvre occasionne un retard préjudiciable au pronostic.

Tous les gestes héroïques de premiers secours sont vivement déconseillés (cautérisation, amputation, tourniquet, etc.). Restent l'aspiration et la pose de la pierre noire sur l'opportunité desquelles on peut laisser juger le secouriste, sous réserve qu'il ne retarde pas le transfert du patient vers un centre de santé. D'une manière générale et dans un souci de pragmatisme, on recommande de limiter les premiers secours aux gestes suivants :

- nettoyage rapide mais soigneux de la plaie (alcool, antiseptiques ou savons),
- compression légère par un bandage du membre mordu (sauf en cas d'œdème),
- immobilisation du membre mordu (gouttière ou fines attelles),
- traitement antalgique et sédatif peu agressif (paracétamol et anti-histaminique),
- évacuation vers un centre de santé.

■ 4.2. Traitement au centre de santé

C'est à ce niveau que l'indication de l'immunothérapie sera posée, si l'envenimation est confirmée, clini-

quement par la présence d'un œdème, de saignements ou de troubles neurologiques, et/ou biologiquement par un temps de coagulation sur tube sec supérieur à 30 min (figure 2).

4.2.1. L'immunothérapie

Elle demeure l'unique thérapeutique spécifique de l'envenimation ophidienne. Les conditions actuelles de son emploi et son utilisation sont très variables. L'optimisation du protocole thérapeutique fait actuellement l'objet de plusieurs études cliniques. Des problèmes subsistent néanmoins, tels que le délai au-delà duquel l'immunothérapie peut paraître inappropriée, la voie d'administration, l'existence éventuelle de contre-indications ou l'éventualité d'effets secondaires qu'il faudra s'attacher à prévenir [16].

L'indication de l'immunothérapie prendra en compte les circonstances de la morsure, le délai écoulé après la morsure, la symptomatologie, l'environnement médical, en particulier l'accessibilité à une unité de soins intensifs. Par ailleurs, l'immunothérapie apparaît maintenant, pour beaucoup, comme un traitement global de l'envenimation et non plus seulement comme un antidote des effets létaux du venin. L'effet protecteur de l'immunothérapie sur le développement des complications locales reste controversé mais il est sans doute dépendant de la précocité du traitement et de la qualité des premiers gestes. La réduction du temps d'hospitalisation chez les sujets soumis à une immunothérapie est constatée par un nombre croissant de praticiens. Il est admis que l'immunothérapie, une fois son indication posée, est d'autant plus efficace qu'elle est précoce [23]. Cependant, un long délai entre la morsure et la mise en route du traitement ne doit pas conduire à l'exclure. Dans certains cas, en effet, les anticorps antitoxines sont susceptibles de déstabiliser la liaison toxine-récepteur cellulaire [2, 3]. Ailleurs, les signes

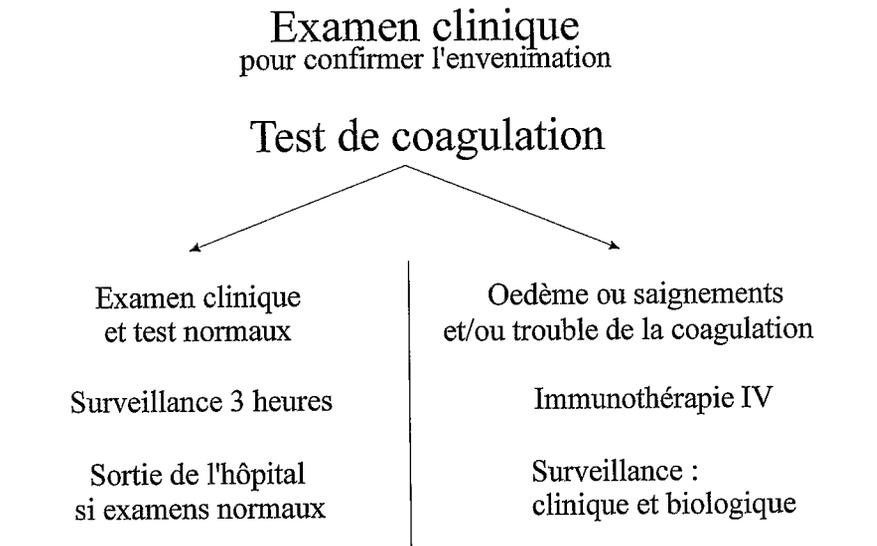


Figure 2. Conduite à tenir au centre de santé en cas de morsure de serpent [10]. La mise en observation de tout patient mordu par un serpent est une précaution minimum. À l'issue de ces 3 h, les sujets ne présentant aucun trouble clinique ou biologique pourront quitter le centre de santé. En présence de signes patents d'envenimation, notamment de saignements et/ou un prolongement du temps de coagulation sur tube sec, l'immunothérapie sera instituée. IV : intraveineuse.

cliniques n'apparaissent eux-mêmes qu'assez tardivement, comme les hémorragies consécutives aux morsures d'*Echis*, dues à l'action des hémorragines ou des enzymes thrombiniques et défibrinantes du venin, puissantes mais lentes à se manifester. C'est pourquoi des indicateurs précoces, tels les saignements spontanés ou le temps de coagulation sur tube sec, présentent un grand intérêt diagnostique [13]. Toutefois, des guérisons sans séquelles de patients envenimés par des *Viperidae* et traités avec retard ont été rapportées [6, 38, 42]. Il n'est donc pas possible de fixer une limite de temps au-delà de laquelle l'immunothérapie n'est plus active sur l'envenimation, mais la posologie doit tenir compte du retard dans sa mise en œuvre et être adaptée en fonction de l'état clinique.

Ces observations conduisent à élargir les indications de l'immunothérapie et modifient les conditions d'utilisation sur deux points importants : la voie d'administration et la posologie.

a) Longtemps, la voie veineuse a été récusée en raison d'un risque

élevé de réactions secondaires sévères. La purification poussée des immunoglobulines utilisées en immunothérapie réduit considérablement ce risque. En revanche, les avantages de l'administration par voie veineuse plaident en faveur de celle-ci : rapidité d'action et augmentation significative de l'efficacité par rapport aux autres voies d'inoculation [16]. Elle a désormais une justification expérimentale [40] et une confirmation clinique indiscutable [4, 17, 18, 25, 32, 52]. L'injection par voie sous-cutanée autour du site de morsure est à proscrire : douloureuse, elle est inefficace et peut induire des complications locales [8, 15]. L'injection intramusculaire est peu efficace et ne met pas à l'abri des effets secondaires. Le plus souvent, les fragments d'immunoglobulines sont administrés en perfusion lente, dilués dans une solution isotonique [17, 38, 42]. La perfusion conserve de nombreux partisans pour qui l'administration lente des immunoglobulines est plus prudente et favorise une meilleure régulation dans le temps de la distribution des anticorps [52]. Elle conduit, en

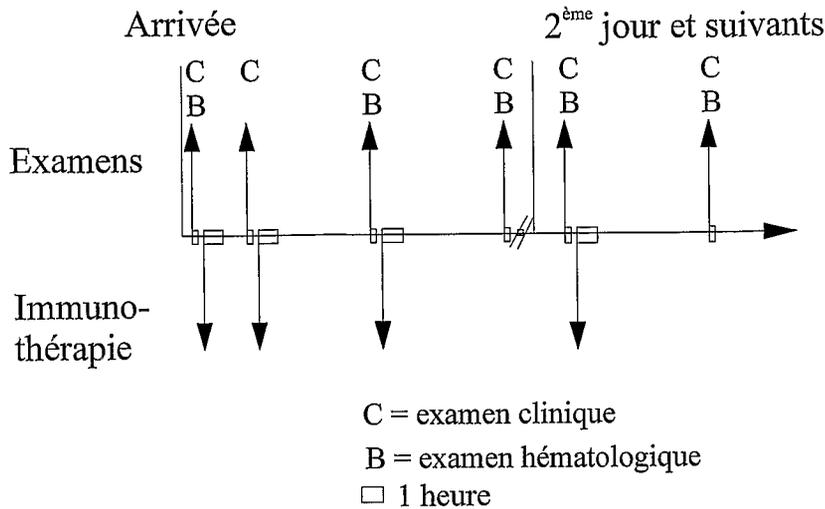


Figure 3. Schéma d'administration de l'immunothérapie [17, 18]. La première administration est renouvelée 2 h après en cas d'apparition ou de persistance de saignements (syndrome hémorragique clinique). Elle est renouvelée 6 h après la première administration en cas de persistance ou d'apparition ou de persistance d'un syndrome hémorragique clinique (saignements) et/ou biologique (temps de coagulation sur tube sec supérieur à 30 min). L'immunothérapie sera renouvelée le lendemain et chaque jour après en cas de saignement persistant et/ou d'un temps de coagulation sur tube sec supérieur à 30 min.

outre, à un meilleur contrôle des éventuels effets secondaires immédiats ou précoces [52]. L'injection directe lente, permettrait de diminuer les doses nécessaires [44]. Elle est remarquablement bien tolérée [18] et permet d'alléger l'administration du traitement [10]. En effet, l'intraveineuse directe réduit le coût du traitement, favorise un contact anticorps/antigènes plus rapide et diminue le temps de surveillance sans augmenter significativement le risque. Cette méthode d'administration est donc a priori justifiée dans les envenimations graves à évolution brutale.

b) La posologie est fondée sur la diagnose du serpent responsable de l'envenimation, le délai de mise en route de l'immunothérapie, l'évolution clinique, le titre immunologique des fragments d'immunoglobulines et l'environnement médical. Faute de disposer de manière courante de l'évaluation de la quantité de venin circulante, on cherchera à se situer en excès d'anticorps pour éliminer toute toxine libre. Toutefois, au-delà d'une certaine quantité

d'immunoglobulines, il semble que le bénéfice thérapeutique attendu soit négligeable [40]. Par ailleurs, le risque d'apparition des effets secondaires est proportionnel à la quantité de protéines hétérologues injectée et l'on s'efforcera d'en administrer le moins possible. Les échelles cliniques de gravité pourront servir non seulement à poser l'indication d'une immunothérapie, mais aussi à en adapter la posologie [4]. Des doses de 100 à 150 mL administrées en une journée ont été préconisées [38]. On s'oriente actuellement vers des posologies plus modestes [9, 26]. Les doses initiales seront de 20 mL éventuellement renouvelées une ou plusieurs fois selon la gravité du tableau clinique le premier jour puis quotidiennement en fonction de l'état du malade. Un schéma thérapeutique simplifié (figure 3) a été proposé à la suite d'essais cliniques menés dans les conditions de terrain au Nord Cameroun [17, 18].

Les réactions secondaires observées au cours de la sérothérapie sont dues à l'administration de

protéines hétérologues, à la sensibilisation préalable du patient au sérum de cheval ou à la présence de complexes immuns difficilement éliminés par l'organisme. Les premières sont des réactions non spécifiques d'hypersensibilité de type I, proportionnelles à la quantité de protéines injectées. Elles apparaissent dans les minutes qui suivent l'administration des immunoglobulines. Elles sont réunies sous le nom de réactions anaphylactoïdes. La sensibilisation aux protéines de cheval correspond à une réponse d'hypersensibilité de type III ou IV selon que les réactions sont immédiates (moins de 12 h) ou retardées (1 à 3 semaines). Certains signes cliniques survenant au cours de l'envenimation sont identiques à ceux qui apparaissent en cas de réactions allergiques au sérum antivenimeux. L'angoisse peut également simuler des réactions d'hypersensibilité. Les effets secondaires imputables aux fragments d'immunoglobulines purifiés sont de 6 à 7 %, bénins pour la plupart. Les réactions sévères, comme le choc anaphylactique s'observe dans moins de 0,5 % des traitements et la maladie sérique chez moins de 1 % des patients sous immunothérapie [17, 18].

4.2.2. L'utilisation de traitements symptomatiques ou adjuvants est souvent indispensable

La paralysie respiratoire (envenimation cobraïque sévère) requiert une ventilation assistée. Celle-ci devra être maintenue tant que la respiration spontanée n'a pas repris, ce qui peut demander plusieurs jours, voire plusieurs semaines [5, 48]. La trachéotomie doit être évitée autant que possible. Certains auteurs administrent de la néostigmine qui semble potentialiser l'action du sérum antivenimeux [53]. L'atropine s'est révélée expérimentalement très efficace contre le venin de mamba [20, 30].

Les syndromes hémorragiques (envenimation vipérine systémique) relèvent d'une réanimation

difficile à codifier. L'apport de sang frais ou de fractions sanguines, outre l'énorme difficulté de s'en procurer en région tropicale, semble avoir fait la preuve de son inefficacité dans la plupart des cas. La consommation des facteurs ainsi mis en circulation est immédiate. Toutefois, certains auteurs estiment que cela peut laisser le temps au sérum antivenimeux de fixer et d'éliminer les enzymes thrombiniques [29].

Le traitement de l'œdème et de la nécrose sera de préférence médical jusqu'à la stabilisation des lésions. Les interventions chirurgicales précoces, souvent itératives, sont sources de complications hémorragiques et septiques [8]. Les excisions des tissus nécrosés ne sont d'aucun bénéfice tant que les lésions ne sont pas stabilisées et l'inflammation parfaitement contrôlée. En revanche, après quelques jours, lorsque l'état local le permet, la chirurgie retrouve sa place pour permettre le nettoyage de la plaie et d'établir le bilan fonctionnel [7, 36, 37].

4.3. Traitement des complications

En dehors de la nécrose, dont le traitement a été envisagé plus haut, les deux principales complications survenant au décours d'une envenimation vipérine sont l'hémorragie cérébro-méningée, cause probable d'une grande partie des décès, et l'insuffisance rénale.

La première, difficilement évitable si l'on ne peut convenablement traiter le syndrome hémorragique initial, pourra bénéficier d'une corticothérapie associée à du mannitol.

La seconde peut être prévenue par la relance précoce de la diurèse et son maintien, autours de 50 mL par heure, pendant toute la durée de l'envenimation. La recherche régulière d'une protéinurie et d'une hématurie microscopique est indispensable. Le traitement de l'insuffisance rénale relève d'une dialyse péritonéale d'autant plus efficace qu'elle sera précoce.

4.4. Surveillance et critères de guérison

La surveillance clinique sera maintenue au cours de l'heure suivant l'administration de l'immunothérapie pour dépister et traiter une éventuelle apparition d'effets secondaires. Les examens devront être périodiques pour évaluer l'amélioration de l'état du patient, 2 h après la première administration, 4 h après puis toutes les 6 h le premier jour d'hospitalisation et chaque matin jusqu'à la guérison (figure 3).

L'œdème présente une inertie importante qui le rend peu sensible pour la surveillance.

Les saignements traduisent une envenimation sévère et un stade avancé de l'évolution. Une reprise des saignements après un premier traitement efficace n'est pas exceptionnelle [17, 32] et indique le renouvellement de l'immunothérapie [47].

La surveillance biologique doit être effectuée 4 h après chaque administration de fragments d'immunoglobuline puis toutes les 6 h le 1^{er} j et chaque matin jusqu'à la guérison (figure 3). La mesure du temps de coagulation sur tube sec constitue l'essentiel de la surveillance. Des analyses plus précises, hématologiques notamment, pourront être faites dans les centres équipés.

L'arrêt du traitement va dépendre des critères de guérison variables selon le serpent en cause. À la suite d'une envenimation par *Elapidae*, l'arrêt des troubles neuro-musculaires (dyspnée, ptose palpébrale, contractures musculaires, hypersudation, vomissements) traduit la fin de l'envenimation et la guérison ; il autorise donc l'arrêt de l'immunothérapie. Après une envenimation vipérine, l'immunothérapie sera suspendue à l'arrêt des saignements et lorsque le temps de coagulation sur tube sec sera inférieur à 30 min. La surveillance se maintiendra 24 h avant de considérer que le patient est en cours de guérison.

5. Usage de l'immunothérapie en Afrique

Les preuves expérimentales de l'efficacité de l'immunothérapie sont largement confirmées par la clinique et sa pratique devenue régulière en Afrique. La principale critique formulée à l'encontre de l'immunothérapie, et souvent la seule en Europe, concerne sa tolérance jugée insuffisante. Ainsi, le risque de la sérothérapie est parfois dénoncé comme supérieur à celui de l'envenimation. Cet avis émane généralement de praticiens s'estimant aptes à prendre en charge le traitement symptomatique de l'envenimation ce qui suppose deux conditions minimales : que l'envenimation soit simple, voire bénigne, et que l'équipement médical soit adéquat. Ces conditions sont rarement remplies en Afrique sinon, peut-être, en ville où la prévalence des envenimations sévères est faible. En outre, cet avis ne tient pas compte de l'amélioration de l'immunothérapie au cours des dernières décennies [16].

Il y a, en Afrique plus qu'ailleurs, un consensus en faveur de l'immunothérapie. Son efficacité n'y est pas contestée, même si elle n'a jamais vraiment fait l'objet d'essais cliniques randomisés contre placebo, ce qui éthiquement n'est pas envisageable. Avec les fragments d'immunoglobulines hautement purifiés, la tolérance ne constitue plus, nous l'avons vu, une limite à son emploi en Afrique [17, 18]. En revanche, les critiques les plus souvent entendues concernent son coût élevé et son protocole d'administration encore trop imprécis, en particulier au niveau de la posologie et de la voie d'administration. Ainsi, au cours des deux dernières décennies, la moyenne annuelle des ventes de sérum antivenimeux au Cameroun s'est abaissée de 10 000 à 2 500 ampoules alors que l'incidence des morsures n'a pas significativement changé. Cette diminution a probablement deux explications, d'ailleurs liées : la crise économique, qui a réduit le

pouvoir d'achat des populations, et la désorganisation du service de santé. Ce constat peut être généralisé à l'ensemble de l'Afrique où l'immunothérapie est administrée à moins de 25 % des patients qui en auraient besoin, sans parler des posologies insuffisantes dans la plupart des cas traités [10]. Le plus souvent, dans la pratique médicale africaine, une seule ampoule de 10 mL est injectée pour moitié autour de la morsure et le reste à la racine du membre, ce qui traduit bien la nécessité de l'actualisation de l'information médicale.

En outre, et il s'agit peut-être autant d'une cause que d'une conséquence de la désaffection de l'immunothérapie, sa disponibilité est faible en Afrique. Le réseau privé de distribution des médicaments d'urgence n'est organisé que dans les centres urbains. En brousse, les structures sanitaires sont rarement disposées à prendre le risque d'un stock coûteux et difficile à gérer, notamment en raison des difficultés de conservation des immunoglobulines et de la rapidité supposée de leur péremption. Il a pourtant été démontré que leur stabilité était en fait très grande [16, 41].

Plusieurs propositions pourraient être faites pour permettre le développement de l'immunothérapie en Afrique.

– Une meilleure adéquation de la présentation du produit aux besoins effectifs permettrait des économies significatives tant pour le producteur que pour l'utilisateur. Un conditionnement hospitalier et un flaconnage correspondant à la posologie recommandée devrait réduire significativement le coût du traitement.

– Un algorithme de traitement largement diffusé au niveau des centres de santé permettrait une meilleure utilisation de l'immunothérapie.

– La recherche de modes de financement du produit, au moins partiellement dans les pays utilisateurs, par les États, les collectivités locales et les entreprises en augmenterait la disponibilité. Les fragments d'im-

munoglobulines devraient être considérés comme médicaments à la fois essentiels et orphelins afin de faciliter leur prise en compte par les bailleurs de fonds institutionnels ; les ruptures de stocks induits par l'arrêt de la production en raison de leur faible rentabilité industrielle pourraient ainsi être évitées (J. Lang, comm. pers.).

– La répartition du coût du traitement sur l'ensemble des usagers soit par péréquation au niveau des sujets mordus par un serpent (recouvrement des coûts conformément à l'Initiative de Bamako) soit par un système mutualiste, favoriserait la prise en charge du traitement.

– L'élargissement des dotations, notamment au niveau des centres de santé périphériques et tenant compte des statistiques sanitaires, conduirait à une prise en charge plus précoce des patients. L'amélioration des circuits de distributions des médicaments en zone rurale reste un préalable indispensable.

Il y a donc nécessité d'une étroite collaboration entre les derniers industriels producteurs d'immunoglobulines, les services de santé nationaux et les utilisateurs, pour réduire les contraintes qui, sans cela, risquent de mener à une pénurie définitive.

Conclusion

Les morsures de serpents constituent par leur fréquence l'un des principaux motifs de consultations dans les dispensaires de brousse et l'une des grandes causes d'évacuation vers les centres de réanimation. Les premiers soins doivent se limiter au strict nécessaire. L'important est d'assurer, dans les meilleures conditions, le transfert de la victime sur un centre de santé. Sans minimiser la valeur du traitement symptomatique, il paraît essentiel de rappeler que l'immunothérapie reste un traitement spécifique de choix, dont l'efficacité est indiscutable sur le plan du pronostic tant vital que fonctionnel.

L'immunothérapie est notablement sous-utilisée en Afrique sub-saharienne. La réduction du coût du traitement, sa répartition entre différents acteurs économiques (État, collectivités locales, entreprises, usagers) et une plus large distribution, devraient favoriser le développement d'un produit indispensable auprès d'une population économiquement très défavorisée. Associé à la formation du personnel de santé et à un meilleur équipement des centres de soins, cela permettrait de réduire de plus de 90 % la mortalité liée aux envenimations ophiennes qui est estimée à plus de 20 000 morts par an pour l'ensemble du continent [11].

Remerciements

Ma gratitude va à Pierre Saliou qui, depuis plus de vingt ans, suit avec attention et bienveillance mes efforts pour parvenir à une meilleure utilisation de l'immunothérapie en Afrique. Jean Lang, Virginie Rage, Valentine Le Mener, Philippe Sagot et Michel Piollet m'ont beaucoup aidé à conceptualiser ces propositions pour le développement de l'immunothérapie en Afrique. Virginie Rage et Michelle Charrondière ont suivi avec compétence et vigilance les essais cliniques de l'immunothérapie au Cameroun. Le personnel du Centre Pasteur et les directeurs successifs, tant à Garoua qu'à Yaoundé m'ont apporté une aide précieuse. Enfin, je remercie tout particulièrement Jean Lang de ses précieux conseils lors de la rédaction du manuscrit.

Références

- [1] Blaylock R.S., Time of onset of clinical envenomation following snakebite, *S. Afr. Med. J.* 64 (1983) 357-360.
- [2] Boulain J.-C., Menez A., Neurotoxin-specific immunoglobulins accelerate dissociation of the neurotoxin-acetylcholine receptor complex, *Science* 217 (1982) 732-733.
- [3] Boulain J.-C., Fromageot P., Menez A., Further evidence showing that neurotoxin-acetylcholine receptor dissociation is accelerated by monoclonal neu-

- rotoxin-specific immunoglobulin, *Mol. Immunol.* 22 (1985) 553-556.
- [4] Bucher B., Canonge D., Thomas L., Tyburn B., Robbe-Vincent A., Choumet V., Bon C., Ketterle J., Lang J., Research group on snake bites in Martinique, Correlation between clinical indicators of severity and serum levels of venom in patients bitten by *Bothrops lanceolatus* in Martinique, *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 91 (1997) 186-190.
- [5] Campbell C.H., Venomous snake bite in Papua and its treatment with tracheotomy, artificial respiration and antivenom, *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 58 (1964) 263-273.
- [6] Chapman D.S., The symptomatology, pathology and treatment of the bites of venomous snake of Central and Southern Africa, in : Bucherl W, Buckley E., Deulofeu V. (éd.), *Venomous Animals and Their Venoms*, Academic Press, New York, 1968, vol. 1, pp. 463-527.
- [7] Chippaux C., O'Connor H.L., Nosny P., Plessis J., Ducloux M., Laluque P., Nécroses par morsures de serpent. À propos de douze observations, *Presse Méd.* 69 (1961) 583-585.
- [8] Chippaux J.-P., Complications locales des morsures de serpents, *Méd. Trop.* 42 (1982) 177-183.
- [9] Chippaux J.-P., Les morsures de serpents en Afrique inter-tropicale, *Cahiers Santé* 2 (1992) 221-234.
- [10] Chippaux J.-P., The development and use of immunotherapy in Africa, *Toxicon* 36 (1998) 1503-1506.
- [11] Chippaux J.-P., Snake bites: appraisal of the global situation, *Bull. W.H.O.* 76 (1998) 515-524.
- [12] Chippaux J.-P., Amadi-Eddine S., Fagot P., Diagnostic et surveillance des hémorragies dues aux envenimations vipérines en savane africaine, *Bull. Soc. Path. Ex.* 92 (1999) 109-113.
- [13] Chippaux J.-P., Amadi-Eddine S., Fagot P., Validité d'un test de diagnostic et de surveillance du syndrome hémorragique lors des envenimations vipérines en Afrique sub-saharienne, *Méd. Trop.* 58 (1998) 369-371.
- [14] Chippaux J.-P., Bressy C., L'endémie ophidienne des plantations de Côte-d'Ivoire, *Bull. Soc. Path. Ex.* 74 (1981) 458-467.
- [15] Chippaux J.-P., Coutois B., Roumet D., Eyebiyi R., Envenimation par morsure de Mamba (*Dendroaspis viridis*) : à propos d'une envenimation à évolution favorable, *Méd Trop* 37 (1977) 545-549.
- [16] Chippaux J.-P., Goyffon M., Venoms, antivenoms and immunotherapy, *Toxicon* 36 (1998) 823-846.
- [17] Chippaux J.-P., Lang J., Amadi Eddine S., Fagot P., Rage V., Le Mener V., VAO Investigators, Clinical safety and efficacy of a polyvalent F(ab')₂ equine antivenom in 223 African snake envenomations: A field trial in Cameroon, *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 92 (1998) 657-662.
- [18] Chippaux J.-P., Lang J., Amadi Eddine S., Fagot P., Le Mener V., Treatment of snake envenomations by a new polyvalent antivenom composed of highly purified F(ab')₂: results of a clinical trial in northern Cameroon, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* sous presse.
- [19] Chippaux J.-P., N'guessan G., Paris F.-X., Rolland G., Kébé M., Spitting Cobra (*Naja nigricollis*) bite, *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 72 (1978) 106.
- [20] Chippaux J.-P., Rakotonirina V.S., Rakotonirina A., Dzirikouk G., Substances médicamenteuses ou végétales antagonistes du venin ou potentialisant le sérum antivenimeux, *Bull. Soc. Path. Ex.* 90 (1997) 282-285.
- [21] Coetzer P.W., Tilbury C.R., The epidemiology of snakebite in northern Natal, *South Afr. Med. J.* 62 (1982) 206-212.
- [22] Fayomi E.B., Hennequin C., Makoutode M., Djivoh G., Les accidents dus aux serpents en milieu rural ouest africain: quelle attitude thérapeutique adopter aujourd'hui ? *Méd. Afr. Noire* 34 (1987) 971-984.
- [23] Garfin S.R., Castilonia R.R., Mubarak S.J., Hargens A.R., Akeson W.H., Russell F.E., The effect of antivenin on intramuscular pressure elevations induced by rattlesnake venom, *Toxicon* 23 (1985) 677.
- [24] Greenham R., Spitting Cobra (*Naja mossambica pallida*) bite in a kenyan child, *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 72 (1978) 674-675.
- [25] Haro L. de, Lang J., Bedry R., Guelon D., Harry P., SVE study investigators, Marchal-Mazet F., Jouglard J. Envenimations par vipères européennes : résultats d'une étude multicentrique sur la tolérance de nouveaux F(ab')₂ équins antivipérins (ViperFAV®) utilisés par voie intraveineuse, *Ann. Fr. Anesth. Réanim.* 17 (1998) 681-687.
- [26] Jorge M.T., Cardoso J.L., Castro S.C., Ribeiro L., França F.O., Sbrogio de Almeida M.E., Kamiguti A.S., Santo-Martins I.S., Santoro M.L., Mancau J.E.C., Warrell D.A., Theakston R.D.G., A randomised 'blinded' comparison of two doses of antivenom in the treatment of *Bothrops* envenoming in São Paulo, Brésil, *Trans R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 89 (1995) 111-114.
- [27] Kini R.M., Evans H.J., Effects of snake venom proteins on blood platelets, *Toxicon* 28 (1990) 1387-1422.
- [28] Kochva E., Bdoлах A., Wollberg Z., Sarafotoxins and endothelins: evolution, structure and function, *Toxicon* 31 (1993) 541-568.
- [29] Kornalik F., Vorlova Z., Non specific therapy of a hemorrhagic diathesis after a bite by a young *Bothrops asper* (barba amarilla): a case report, *Toxicon* 28 (1990) 1497-1501.
- [30] Lee C.-Y., Chen Y. M., Joubert F.J., Protection by atropine against synergistic lethal effects of the angusticeps-type toxin F7 from eastern green mamba venom and toxin I from black mamba venom, *Toxicon* 20 (1982) 665-667.
- [31] Leston D., Hughes B., The snakes of Tafo, a forest cocoa farm locality in Ghana, *Bull IFAN A* 30 (1968) 737-770.
- [32] Meyer W.P., Habib A.G., Onayade A.A., Yakubu A., Smith D.C., Nasidi A., Daudu I.J., Warrell D.A., Theakston R.D.G., First clinical experiences with a new ovine Fab *Echis ocellatus* snake bite antivenom in Nigeria: randomized comparative trial with Institute Pasteur serum (Ipser) Africa antivenom, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 56 (1997) 291-300.
- [33] Oyaberu K.A., Shokpeka C.J., Identification of plantation snakes in Nigeria: an approach to solve occupational hazards, *Nigerian Med. Pract.* 7 (1984) 151-155.
- [34] Pirkle H., Theodor I., Thrombin-like enzymes in the study of fibrin formation, in : Pirkle H., Markland F.S.Jr. (éd.), *Hemostasis and animal venoms*, Marcel Dekker Inc, New York, 1988, pp. 121-142.
- [35] Pugh R.N.H., Theakston R.D.G., Fatality following use of a tourniquet after viper bite envenoming, *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 81 (1987) 77-78.
- [36] Pugh R.N.H., Theakston R.D.G., A clinical study of viper bite poisoning, *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 81 (1987) 135-149.
- [37] Pugh R.N.H., Theakston R.D.G., Incidence and mortality of snakebite in savanna Nigeria, *Lancet* ii (1980) 1181-1183.

- [38] Reid H.A., Theakston R.D.G., The management of snakebites. Bull. W.H.O. 61 (1983) 885-895.
- [39] Revault P., Serpents, savoirs et santé chez les Mossi. Prise en charge des envenimations par *Echis ocellatus* en Afrique soudano-sahélienne, à travers l'exemple du plateau ouagalais, thèse de doc. médecine, Bobigny, 1994.
- [40] Rivière G., Choumet V., Audebert F., Sabouraud A., Debray M., Scherrmann J.-M., Bon C., Effect of antivenom on venom pharmacokinetics in experimentally envenomed rabbits: towards an optimization of antivenom therapy, J. Pharmacol. Exp. Ther. 281 (1997) 1-8.
- [41] Rodriguez-Silva R., Antunes G.F.C., Velarde D.T., Santoro M.M., Thermal stability studies of hyperimmune horse antivenoms, Toxicon 37 (1999) 33-45.
- [42] Russell F.E., Snake venom poisoning, J.B. Lippincott Comp., Philadelphie, 1980.
- [43] Shastry J.C.M., Date A., Carman R.H., Jhony K.V., Renal failure following snake bite. A clinicopathological study of nineteen patients, J. Trop. Med. Hyg. 26 (1977) 1032-1036.
- [44] Sreeharan N., Ganeshamoorthy J., Management of envenomised snake bites with low dose antivenom, Toxicon 23 (1985) 625-626.
- [45] Stahel E., Epidemiological aspects of snake bites on a Liberian rubber plantation, Acta Tropica 37 (1980) 367-374.
- [46] Stocker K.F., Meier J., Thrombin-like snake venom enzymes, in : Pirkle H., Markland F.S.Jr. (éd.), Hemostasis and animal venoms, Marcel Dekker Inc, New York, 1988, pp. 67-84.
- [47] Theakston R.D.G., An objective approach to antivenom therapy and assessment of first-aid measures in snake bite, Ann Trop. Med. Parasitol. 91 (1997) 857-865.
- [48] Visser J., Chapman D.S., Snakes and snakebites, Purnell, Cape Town, 1982.
- [49] Warrell D.A., Arnett C., The importance of bites by the saw scaled viper (*Echis carinatus*). Epidemiological studies in Nigeria and a review of world literature Acta Tropica 23 (1976) 307-341.
- [50] Warrell D.A., Davidson N.McD., Greenwood B.M., Ormerod L.D., Pope H.M., Watkins B.J., Prentice C.R.M., Poisoning by bites of the saw-scaled or carpet viper (*Echis carinatus*) in Nigeria, Quart. J. Med. 46 (1977) 33-62.
- [51] Warrell D.A., Greenwood B.M., Davison N. Mcd., Ormerod L.D., Prentice C.R.M., Necrosis, haemorrhage and complement depletion following bite by the spitting Cobra (*Naja nigricollis*), Quart. J. Med. 45 (1976) 1-22.
- [52] Warrell D.A., Looareesuwan S., Theakston R.D.G., Phillips R.E., Chanthavanich P., Virivan C., Supanaranond W., Karbwang J., Ho M., Hutton R. A., Vejcho S., Randomised comparative trial of three monospecific antivenoms for bites by the Malayan pit viper (*Calloselasma rhodostoma*) in Southern Thailand: clinical and laboratory correlations, Am. J. trop. Med. Hyg. 35 (1986) 1235-1247.
- [53] Warrell D.A., Looareesuwan S., White N.J., Theakston R.D.G., Warrell M.J., Kosakarn W., Reid H.A., Severe neurotoxic envenoming by the Malayan krait *Bungarus candidus* (L.): Response to antivenom and anticholinesterase, Br. Med. J. 286 (1983) 678-680.

