

THÉRAPEUTIQUE

Diagnostic et surveillance des hémorragies dues aux envenimations vipérines en savane africaine.

J.-P. Chippaux (1), S. Amadi-Eddine (2) & P. Fagot (3)

(1) Médecin, directeur de recherche à l'IRD (ex-ORSTOM), Centre Pasteur du Cameroun, Yaoundé, Cameroun ; adresse actuelle : Directeur du CERMES, B.P. 10887, Niamey, Niger.

(2) Médecin réanimateur, Hôpital provincial de Garoua, Garoua, Cameroun.

(3) Pharmacien, Centre Pasteur du Cameroun, Garoua, Cameroun.

Manuscrit n° 1971. "Thérapeutique". Reçu le 30 juin 1998. Accepté le 17 février 1999.

Summary: Diagnosis and Monitoring of Blood Incoagulability Due to Viper Bites in the African Savanna.

Key-words: Envenomation -
Haemorrhage -
Blood coagulation -
Immunotherapy - F(ab')₂ -
Venom - Echis - Viperidae -
Garoua - Cameroon -
Central Africa

A study on blood incoagulability due to snake bites was carried out in the Soudanian savanna of North Cameroon, in a provincial hospital receiving patients with severe envenoming coming from areas within 250 km of the hospital. Clinical and biological examinations were conducted on 57 voluntary patients to determine the aetiology of blood incoagulability. The aetiology of this syndrome is complex and seems to depend on the variability of venom components and/or the time between bite and hospital admission inducing a diversity of biological signs. Furthermore, the presence of bleeding and the 30 minute whole blood clotting test performed in dry tube were tested in view to propose simple diagnosis and monitoring indicators. It appeared that the combination of the two indicators allowed an early diagnosis of blood incoagulability and a valid monitoring test particularly well adapted to peripheral African health centres. The recommended treatment is intravenous immunotherapy using F(ab')₂, renewed in case of persistence of bleedings or a whole blood clotting test higher than 30 minutes. However, the interval between immunotherapy administration renewals remains to be defined.

Résumé :

Mots-clés : Envenimation -
Hémorragie -
Coagulation sanguine -
Immunothérapie - F(ab')₂ -
Venin - Echis - Viperidae -
Garoua - Cameroun -
Afrique centrale

Une étude sur les troubles de la coagulation dus aux morsures de serpent a été menée dans un hôpital de référence situé en zone de savane soudanienne au Nord-Cameroun. Chez 57 patients volontaires, il a été pratiqué un bilan clinique et biologique afin de déterminer l'étiologie des troubles de la coagulation. L'étiologie du syndrome hémorragique est complexe et semble dépendre de la variabilité des composants du venin et/ou du délai de consultation qui induit une diversité des signes biologiques. Par ailleurs, la présence de saignements et le temps de coagulation sur tube sec ont été utilisés en vue de proposer des indicateurs simples de diagnostic et de surveillance. Il apparaît que la combinaison des deux indicateurs permet un diagnostic précoce du syndrome hémorragique et une surveillance particulièrement bien adaptée aux centres de santé périphériques africains. Le traitement recommandé est l'immunothérapie intraveineuse par F(ab')₂, renouvelée en cas de persistance des saignements ou d'un temps de coagulation sur tube sec supérieur à 30 minutes. Toute fois, le délai de renouvellement des administrations de l'immunothérapie reste encore à préciser.

Introduction

Les morsures de *Viperidae* sont responsables de plus de 90 % des envenimations par morsure de serpent observées en Afrique tropicale, notamment en savane et dans le sahel (4). L'incidence de ces événements est élevée et peut conduire à 10 % d'occupation hospitalière pendant la saison des pluies (9). L'envenimation vipérine est caractérisée par un syndrome inflammatoire (douleur, œdème) pouvant se compliquer par une nécrose ou une gangrène (2) et un syndrome hémorragique dont le traitement est particulièrement délicat en l'absence de ressources thérapeutiques adaptées.

Au cours d'un essai clinique mené dans le nord du Cameroun et destiné à mesurer la tolérance d'un antivenin composé de F(ab')₂ hautement purifiés, nous avons pu mener quelques investigations cliniques et biologiques sur le syn-

drome hémorragique observé chez les patients hospitalisés dans le service de réanimation d'un hôpital de référence. Cette étude vise à préciser le diagnostic étiologique du syndrome hémorragique pour en améliorer le traitement et à proposer des indicateurs diagnostiques et évolutifs fiables mais applicables aux centres de santé périphériques.

Matériel et méthode

Zone d'étude

L'étude a été conduite à l'hôpital provincial de Garoua, chef-lieu de la province du Nord au Cameroun. La région couvre un rayon de 250km environ et compte près de 500000 habitants. Il s'agit d'une région de savane soudanienne arborée. *Echis ocellatus* est la principale espèce ophidienne responsable d'envenimation (figure 1).

Figure 1.

Echis ocellatus.



Tableau I.

Classification clinique de l'œdème et des saignements.
Clinical classification of oedema and bleeding.

niveau de gravité (score)	œdème	saignements
stade 0	RAS	RAS
stade 1	remonte à la jambe ou à l'avant-bras sans atteindre le genou ou le coude	persistance pendant plus d'une heure d'un saignement au point de morsure
stade 2	atteint le genou ou le coude	saignements au niveau de lésions cutanées autres que le point de morsure (scarification, plaie)
stade 3	dépasse le coude ou le genou sans atteindre la racine du membre	saignement au niveau d'une muqueuse saine (gingivorragie, épistaxis)
stade 4	atteint la racine du membre	saignement au niveau de la peau non lésée (purpura)
stade 5	dépasse la racine du membre	extériorisation d'une hémorragie viscérale profonde (hémoptysie, hématomèse, mélæna)

Patients

L'étude a été menée en deux fois, d'abord pendant toute l'année 1994, puis au cours du premier semestre 1996. Les critères d'inclusion étaient une morsure de serpent accompagnée de l'un au moins des signes suivants : œdème, nécrose, saignements extériorisés ou temps de coagulation sur tube sec supérieur à 30 minutes. Les patients, ou un membre de leur famille en cas d'incapacité, ont tous signé un consentement éclairé les informant des modalités de traitement et de surveillance, conformément aux recommandations internationales de bioéthique ; l'étude a entièrement été menée selon les règles de bonnes pratiques cliniques (BPC). L'observation initiale et l'ensemble des examens effectués au cours de l'hospitalisation, ainsi que le traitement, ont été transcrits dans un cahier d'observation standardisé conservé au Centre Pasteur de Garoua.

Lorsque le serpent était apporté, il a été conservé dans de l'alcool à 70° pour identification effectuée par l'un d'entre nous (JPC). Dans les autres cas, les patients et la famille étaient invités à reconnaître le serpent à partir de photographies.

Examens cliniques et para-cliniques

L'examen clinique a été standardisé en cinq stades quant à l'œdème et aux saignements (tableau I, figure 2). Le temps de coagulation sur tube sec (TCTS) a été mesuré au lit du malade selon la méthode décrite par WARRELL *et al.* (13). On a prélevé 5 ml de sang veineux dans un tube sec, si possible neuf pour éviter les traces de détergent. Le tube a été placé sur une paillasse ou une table stable. Après 30 minutes, seule

Figure 2.

Morsure d'Echis ocellatus : noter l'œdème de la main et de l'avant-bras (stade 2) et surtout la phlyctène au pli du coude traduisant une hémorragie (stade 4).
Echis ocellatus bite: note the oedema of the hand and forearm (stage 2) and especially the phlyctena at the elbow signifying hemorrhaging (stage 4).



modification apportée à la méthode de WARRELL *et al.* (13) qui attendent 20 minutes seulement, la présence et la qualité du caillot ont été observées en agitant doucement le tube. L'absence de caillot ou un caillot friable et partiel traduit un trouble de la coagulation.

Examens biologiques

Les analyses biologiques ont été effectuées au Centre Pasteur de Garoua. La numération formule sanguine, la numération plaquettaire, la créatininémie, l'urémie et l'ionogramme ont été effectués à l'aide d'un automate Coulter®. La protéine C réactive a été dosée par test au latex sur carte CRP-Slidx® (BioMérieux, Lyon), la créatinine phosphokinase par Enzyline CK-NAC® (BioMérieux, Lyon), le fibrinogène par Fibrin-Prest® (Diagnostica Stago, Asnières), les produits de dégradation de la fibrine par Spli-Prest® (Diagnostica Stago, Asnières), le temps de prothrombine à l'aide de Thromboplastine calcique (BioMérieux, Lyon) et le temps de céphaline activée par C.K. Prest® (Diagnostica Stago, Asnières).

Traitement et surveillance

Tous les patients ont été traités par des F(ab')₂ hautement purifiés (Pasteur Mérieux Connaught) administrées par voie veineuse (4). Deux ampoules de 10ml chacune étaient administrées à l'inclusion puis renouvelées en fonction des examens cliniques et biologiques. Le second examen a été effectué deux heures après l'admission. Les autres examens du premier jour ont été renouvelés toutes les cinq heures. Les jours suivants, au moins un bilan clinique et biologique quotidien était effectué jusqu'à guérison.

Le patient était considéré comme guéri lorsque les examens cliniques (notamment l'arrêt des saignements) et biologiques (en particulier le TCTS) étaient normaux pendant deux jours consécutifs. Les troubles hématologiques étaient donc déclarés guéris rétrospectivement à partir du premier examen clinique et biologique normal. La persistance de l'œdème ou d'une nécrose en cours de cicatrisation n'était pas considérée dans les critères de guérison en raison de leur lente évolution et de leur longue rémanence.

Résultats

Cinquante sept patients ont été inclus dans l'étude au cours de la période d'étude et 56 disposaient d'un dossier complet.

E. ocellatus a été identifié formellement au vu du serpent apporté par le patient ou la famille dans 19 cas (34%). Dans 18 autres cas (32%), *E. ocellatus* a été incriminé sur la description du serpent par le patient ou sa famille ou sur sa reconnaissance à partir de photographies de bonne qualité et sur les signes cliniques observés. Au total, la responsabilité de cette espèce est certaine ou probable dans 66% des envenimations.

Tableau II.

Comparaison entre le stade clinique de saignements et le temps de coagulation sur tube sec chez 55 patients présentant des troubles biologiques de la coagulation.

Comparison of the clinical stage of bleeding and the coagulation time in dry tubes for 55 patients presenting biological disorders of coagulation.

stade de saignements	TC < 30'	TC > 30'	total
saignements = 0	7	12	19
saignements = 1	3	6	9
saignements = 2	2	25	27
total	12	43	55

L'intervalle de temps séparant la morsure de l'arrivée à l'hôpital est élevé. Le délai moyen de consultation est de 30,32 ± 14,2 heures (extrêmes : 1 à 360 heures, soit 15 jours).

Examens cliniques et paracliniques

Sur les 56 patients, un seul (1,8 %), pourtant mordu par *E. ocellatus*, n'a présenté aucun trouble de la coagulation tant clinique que biologique. Un patient est décédé dans un tableau hémorragique majeur malgré le traitement. Un autre patient a été amputé d'un membre inférieur à la suite d'une gangrène probablement liée au maintien d'un garrot serré pendant 12 heures.

Aux plans clinique et paraclinique, 7 sujets (13 %) ne présentaient aucun saignement (stade 0) et un temps de coagulation sur tube sec inférieur à 30 minutes. En revanche, 5 patients avaient des saignements (3 de stade 1 et 2 de stade 2) mais un TCTS normal (tableau II). Toutefois, chez l'un d'entre eux, le TCTS s'est allongé après l'admission. Enfin, chez trois autres patients ne présentant pas de saignement (stade 0), le TCTS normal à l'admission était supérieur à 30 minutes lors du deuxième examen pratiqué deux heures après l'arrivée à l'hôpital.

Examens biologiques

Cinquante-cinq des 56 patients ayant eu un bilan hématologique complet présentaient au moins une anomalie de la crase sanguine (tableau III).

En dehors de 4 patients dont le taux d'hémoglobine était inférieur à 10 g.dl⁻¹ à l'entrée et chez qui il n'a pas été possible d'objectiver une baisse du taux d'hémoglobine après l'admission, 16 patients (29 %) ont perdu plus de 25 % de leur hémoglobine au cours des premières heures de l'hospitalisation.

La leucocytose était élevée à l'admission. Elle s'abaissait de plus de 2000 leucocytes par mm³ par rapport au chiffre initial, dans les jours qui suivaient le traitement. La réduction après traitement affectait principalement les polynucléaires neutrophiles et, dans une moindre mesure, les éosinophiles.

Plus de 75 % des patients présentaient une augmentation pathologique de la créatinine phosphokinase (CPK) correspondant d'ailleurs à la présence d'un œdème important ou extensif (stade 4 ou 5) et en cas de complication locale sévère à type de nécrose ou de gangrène. Ainsi, chez un enfant, l'œdème de stade 5 a entraîné un syndrome de Volkman heureusement sans séquelle; les CPK se sont élevées à 9 000 UI.l⁻¹ au cours des 24 premières heures et se sont normalisées en 3 jours. Chez le patient amputé à la suite d'une gangrène, les CPK ont atteint 12 500 UI.l⁻¹.

Tableau III.

Signes biologiques observés lors des syndromes hémorragiques.
Biological signs observed with hemorrhagic syndromes.

indicateur hématologique	effectif	%
temps de coagulation sur tube sec (> 30')	44/57	77
temps de prothrombine (sang incoagulable)	40/56	71
fibrinogène (<1 g.l ⁻¹)	50/55	91
produits de dégradation de la fibrine (>40 mg l ⁻¹)	40/56	71
plaquettes (>10 ⁵ .mm ³)	31/56	55

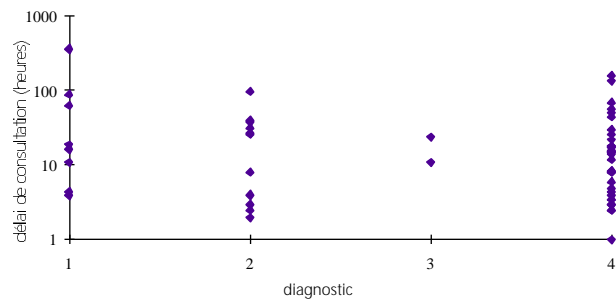
Les autres paramètres biochimiques n'ont pas montré de modification significative à l'exception de la créatininémie de six patients chez qui la hausse anormale était associée à une complication : œdème de stade 4 ou 5, insuffisance rénale transitoire ou gangrène (la créatininémie a été supérieure à 400 mol.l⁻¹ chez ce dernier patient).

Chez 8 patients (15 %), le fibrinogène était abaissé en deçà de 1 g.l⁻¹ sans autre trouble de la coagulation (afibrinogénémie isolée). Chez 11 patients (20 %), seule une élévation des PDF significative (>40 mg.ml⁻¹) et précoce a été observée (fibrinolyse primitive). Deux patients (3,6 %) ont présenté une baisse importante (<10⁵/mm³) et isolée des plaquettes (thrombocytopenie isolée). Enfin, chez les 34 autres patients (62 %), au moins trois de ces facteurs étaient associés : baisse du fibrinogène, thrombocytopenie, élévation des PDF et diminution du temps de prothrombine, constituant un syndrome de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).

Nous n'avons pas trouvé de liaison entre l'incidence de certains troubles de la coagulation, seuls ou en association, et le retard de consultation (figure 3).

Figure 3.

Relation entre le délai de consultation et le diagnostic du syndrome hémorragique (voir la signification du diagnostic dans le texte de l'article).
Relation between consultation delay and diagnosis of hemorrhagic syndrome.



Nous avons comparé la présence des saignements et le résultat du TCTS avec les anomalies biologiques observées chez les 55 patients pour lesquels le syndrome hémorragique est avéré. Les saignements étaient présents chez 66 % et paradoxalement absents chez 34 % d'entre eux. En revanche, le TCTS était supérieur à 30 minutes chez 78 % des patients et inférieur à 30 minutes malgré la présence de saignements dans 22 % des cas (faux négatifs). Cependant, cinq patients dont le TCTS était normal à l'admission présentaient des saignements dont un au stade 3 et un autre au stade 4. En combinant les deux indicateurs, la prévalence de faux négatifs tombe à 13 %. De plus, si l'on tient compte de quatre autres patients dont le TCTS était normal à l'admission mais s'est allongé ensuite, les faux négatifs représenteraient 13 % pour le seul TCTS et 6 % pour l'association des deux indicateurs.

Traitement

Tous les patients ont reçu une administration de F(ab')₂ à leur admission, éventuellement renouvelée.

L'arrêt des saignements a été obtenu en 22,6 ± 10,7 heures (p = 0,05) et dans 36 % des cas après une seule administration de F(ab')₂. La normalisation du temps de coagulation a été obtenue en 20,5 ± 8,2 heures (p = 0,05) et dans 32 % des cas avec une seule administration de F(ab')₂. Toutefois, la normalisation de ces deux indicateurs a nécessité respectivement 3 et 2,6 administrations de 20 ml de F(ab')₂ (différence non significative; p = 1,8). Elle a été obtenue dans le tiers des cas en moins de deux heures pour l'un comme pour l'autre des deux indicateurs.

Chez 14 des 40 patients (35 %) présentant un effondrement du temps de prothrombine, la normalisation a été obtenue avec une unique administration de F(ab')₂. En moyenne, 30,2 ± 20,2 heures (p = 0,05) ont été nécessaires pour revenir à un temps de prothrombine normal. Le nombre d'administrations de F(ab')₂ a varié de 1 à 12 (médiane = 3).

La restauration du fibrinogène a été plus lente (76,9 ± 17,4 heures; p = 0,05). Le délai de diminution des PDF est d'au moins 110,6 ± 19,9 heures (p = 0,05).

Chez cinq patients (9 %), une amélioration clinique (arrêt des saignements, une fois) ou paraclinique (normalisation du TCTS, quatre fois) a été suivie d'une reprise du syndrome hémorragique. Chez les quatre patients pour lesquels une amélioration du TCTS avait été constatée, la rémission transitoire a été confirmée par le bilan hématologique, notamment la normalisation du temps de prothrombine, suivie d'une nouvelle baisse du temps de prothrombine.

Discussion

Au cours de la période d'étude, plus de 90 personnes se sont présentées à l'hôpital de Garoua pour morsure ou piqûre par un animal venimeux. Le service des urgences a retenu le diagnostic d'envenimation chez 57 patients qui ont fait l'objet d'une investigation et d'un traitement appropriés.

Le recrutement particulier de l'hôpital de Garoua, qui est un hôpital de référence, rend difficile l'interprétation de certains de nos résultats. D'une part, de nombreux cas souvent particulièrement sévères sont évacués d'un centre de santé périphérique. D'autre part, le retard moyen de consultation est élevé du fait du parcours complexe des patients. Ce retard se traduit par une diversité des symptômes reflétant l'évolution de l'envenimation et les réactions de l'organisme depuis la morsure. Cette dernière remontait à plusieurs jours chez certains de nos patients. Il ne nous a pas été possible de mettre en évidence une dynamique du syndrome hémorragique allant de l'action locale du venin à la CIVD qui représenterait l'aboutissement de l'action des différents facteurs du venin intervenant sur la coagulation sanguine (figure 3).

Diagnostic étiologique du syndrome hémorragique

La multiplicité des signes biologiques observés traduit une diversité des phénomènes physiopathologiques dont trois causes peuvent être invoquées : composition du venin, sévérité de l'envenimation et délai de consultation. Bien que 66 % seulement des agresseurs aient été identifiés comme *Echis ocellatus*, il est vraisemblable que deux morsures seulement sur les 57 envenimations aient été infligées par d'autres espèces, respectivement *Atractaspis microlepidota* et *Bitis arietans*. En conséquence, et compte tenu de la difficulté d'identification des serpents sur le terrain, nous avons préféré rassembler toutes nos observations pour une meilleure validation du diagnostic.

Le venin d'*Echis ocellatus* est peu connu, mais on sait qu'il contient de nombreuses protéines actives sur la coagulation sanguine, notamment sur la prothrombine et le facteur X (12, 14). La présence d'enzymes thrombiniques dans le venin d'*Echis* est probable mais non démontrée. Chacune de ces protéines peut donc intervenir, seule ou en synergie, pour provoquer le syndrome hémorragique. Pour de nombreuses autres espèces, les variations de composition du venin ont été décrites (5, 7). Il est vraisemblable que de telles variations de composition du venin pourraient expliquer les variations physiopathologiques observées. Les seules variations de quanti-

tés de venin inoculé par le serpent constituent déjà un facteur important pouvant induire différents tableaux cliniques, notamment les fortes différences dans les délais de normalisation des paramètres biologiques. Enfin, les retards de consultation de certains patients sont importants. Cela limite les possibilités d'interprétation. En effet, l'envenimation évolue et les troubles de la coagulation peuvent se modifier avec le temps et les réactions de l'organisme, voire de certains traitements symptomatiques, y compris l'absorption de certaines plantes (3). En conséquence, les syndromes observés ne reflètent plus seulement la physiopathologie de l'envenimation mais une situation plus complexe.

La fibrinolyse primitive (diagnostic 1 de la figure 3) existe chez 20 % des patients même si elle n'est pas le syndrome prédominant; elle pourrait être due à la présence d'enzymes protéolytiques de type plasmine agissant sur le fibrinogène.

L'afibrinogénémie (diagnostic 2 de la figure 3), présente chez 15% des envenimés, peut traduire, en dehors de la destruction du fibrinogène évoquée ci-dessus, l'action des activateurs de la prothrombine et du facteur X mais également celle d'une enzyme thrombinique ou l'association des deux.

La thrombocytopenie (diagnostic 3 de la figure 3), retrouvée chez deux victimes seulement (5%), est probablement intercurrente et non spécifique de l'envenimation.

Quant à la CIVD (diagnostic 4 de la figure 3), observée chez plus de 60% des sujets, elle traduit une consommation globale des facteurs à la suite d'une envenimation déjà ancienne ou d'évolution rapide. Elle peut aussi s'expliquer par l'association de plusieurs protéines du venin, d'action complémentaire et à des niveaux distincts de la coagulation sanguine.

Indicateurs diagnostics et évolutifs

Dans le contexte africain, dépourvu généralement de laboratoire, il importe de préciser les indicateurs cliniques et paracliniques permettant de diagnostiquer le syndrome hémorragique et d'en surveiller l'évolution. Deux indicateurs simples et peu coûteux peuvent répondre à ce besoin : les saignements et le TCTS.

Les saignements persistants au siège de la morsure (stade 1) peuvent traduire l'action locale des hémorragines sans être le signe d'une atteinte systémique, surtout chez les patients dont le temps de coagulation sur tube sec est normal. Cela peut également signifier que la concentration sanguine du venin est faible et que l'envenimation est limitée ou que la réaction de l'organisme conduit à un équilibre dont on peut craindre qu'il se décompense brutalement. Dans cette étude, malgré le retard de consultation important, plusieurs cas de stade 1 ont présenté des troubles biologiques confirmant un syndrome hémorragique net et concernant plusieurs paramètres. Dès lors, il semble risqué de considérer des saignements de stade 1, même isolés, comme des signes d'envenimation mineure.

Cette étude ne permet pas de mettre en évidence de faux positifs. En revanche, par rapport à une batterie de tests hématologiques, la fréquence de faux négatifs (35 % pour les saignements, 13 % pour le TCTS et 5 % pour l'association des deux indicateurs) montre la supériorité de l'utilisation combinée des deux indicateurs.

Efficacité du traitement et posologie

En l'absence de traitement et dans des conditions similaires aux nôtres, les morsures par *Echis ocellatus* entraînent une létalité de 8 à 26% (4, 7, 12). La réanimation, quoique difficilement envisageable à l'heure actuelle en Afrique sub-saharienne, pourrait améliorer le pronostic des envenimations. Mais il est

probable que son apport est moindre que celui de l'immunothérapie IV, remarquablement bien tolérée, et dont l'efficacité a permis de réduire la létalité à 1,3% (4). Toutefois, la posologie n'est pas encore bien déterminée. Au cours de cette étude dont l'objectif était de mesurer la tolérance des F(ab')₂ administrées par voie veineuse, les critères de réadministration ont changé et n'ont pas toujours été reliés aux indicateurs biologiques. Il est probable qu'une ou deux administrations de 20 ml au total devraient suffire à obtenir la guérison dans la plupart des cas. En effet, dans 35 % des cas, une seule administration de 20 ml s'est révélée capable de traiter le syndrome hémorragique. La demi-vie des F(ab')₂ est approximativement de 50 heures (8), soit deux à trois fois plus élevée que celle des composants des venins de *Viperidae* (1, 10). Dans ces conditions, l'administration d'une quantité suffisante de F(ab')₂ doit se traduire par une amélioration rapide de la symptomatologie. Il est vrai, et nous l'avons observé chez près de 10 % de nos patients, que la re-circulation du venin (6, 11) peut nécessiter un renouvellement plus tardif du traitement.

Nous avons observé que certains indicateurs se normalisent beaucoup plus rapidement que d'autres, bien que notre étude ne permette pas de mesurer avec précision le délai de normalisation puisque les examens étaient pratiqués à intervalles fixes. Il semble qu'une vingtaine d'heures soit suffisante pour les saignements et le TCTS, alors que plusieurs jours seraient nécessaires pour les paramètres hématologiques.

Conclusion

L'envenimation par *Echis ocellatus* est très fréquente en Afrique intertropicale. Elle se traduit généralement par un syndrome hémorragique complexe. Le diagnostic étiologique en est difficile en raison de facteurs multiples et intriqués. La diversité des composants du venin et le retard de consultation induisent une diversité de l'action toxicologique sur la coagulation sanguine et une hétérogénéité de la réponse physiologique se traduisant à la longue par une CIVD.

Compte tenu des faibles moyens diagnostiques disponibles, la présence de saignements, quelle qu'en soit la localisation, et le temps de coagulation sur tube sec apparaissent comme des indicateurs relativement sensibles et, en tout cas, complémentaires pour poser le diagnostic et suivre l'évolution d'une envenimation vipérine.

Le traitement par immunothérapie intraveineuse doit être recommandé. Certaines modalités d'administration restent encore à préciser. Les critères justifiant une réadministration seraient la persistance des saignements et/ou un TCTS au-delà de 30 minutes. L'intervalle entre les réadministrations ne doit pas être trop court pour laisser le temps à l'immunothérapie d'agir, ni trop long pour éviter l'installation des complications prévisibles, la CIVD notamment. Un nouvel essai clinique doit nous permettre de préciser la posologie et la durée de cet intervalle.

Remerciements

Nous remercions l'ensemble du personnel du Centre Pasteur de Garoua et celui du Service de réanimation de l'Hôpital provincial de Garoua, pour l'aide technique qu'ils nous ont apportée au cours de cette étude.

Ce travail a été financé par Pasteur Mérieux Connaught.

Nous sommes reconnaissants à Virginie RAGE-ANDRIEU, Michelle CHARRONDIÈRE et Jean LANG pour l'aide et le soutien qu'ils nous ont apportés tout au long de cette étude.

Références bibliographiques

1. AUDEBERT F, URTIZBEREA M, SABOURAUD A, SCHERRMANN JM & BON C - Pharmacokinetics of *Vipera aspis* venom after experimental envenomation in rabbits. *J Pharmacol Exp Ther*, **268**, 1512-1517.
2. CHIPPAUX JP - Complications locales des morsures de serpents. *Méd Trop*, 1982, **42**, 177-183.
3. 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**, 282-285.
4. CHIPPAUX JP, LANG J, AMADI EDDINE S, FAGOT P, RAGE V *et al.* - 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*, 1999, **93**, sous presse.
5. CHIPPAUX JP, WILLIAMS V & WHITE J - Snake venom variability: Methods of study, results and interpretation. *Toxicon*, 1991, **29**, 1279-1303.
6. MEYER WP, HABIB AG, ONAYADE AA, YABUKU A, SMITH DC *et al.* - 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*, 1997, **56**, 291-300.
7. NKININ SW, CHIPPAUX JP, PIÉTIN D, DOLJANSKY Y, TRÉMEAU O & MENEZ A - L'origine génétique de la variabilité des venins : impact sur la préparation des sérums antivenimeux. *Bull Soc Pathol Exot*, 1997, **90**, 277-281.
8. PÉPIN-COVATTA S, LUTSCH C, GRANDGEORGE M, LANG J & SCHERRMANN JM - Immunoreactivity and pharmacokinetics of horse anti-scorpion venom F(ab')₂-scorpion venom interaction. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1996, **141**, 272.
9. PUGH RNH & THEAKSTON RDG - Incidence and mortality of snake bite in savanna Nigeria. *Lancet*, 1980, **II**, 1181-1183.
10. RIVIÈRE G, CHOMET V, AUDEBERT F, SABOURAUD A, DEBRAY M *et al.* - Effect of antivenom on venom pharmacokinetics in experimentally envenomed rabbits: towards an optimization of antivenom therapy. *J Pharmacol Exp Ther*, 1997, **281**, 1-8.
11. THEAKSTON RDG - An objective approach to antivenom therapy and assessment of first-aid measures in snake bite. *Ann Trop Med Parasitol*, 1997, **91**, 857-865.
12. WARRELL DA & ARNETT C - The importance of bites by the saw-scaled or carpet viper (*Echis carinatus*): Epidemiological studies in Nigeria and a review of the World literature. *Acta Trop*, 1976, **33**, 307-341.
13. WARRELL DA, DAVIDSON N, GREENWOOD BM, ORMEROD LD, POPE HM *et al.* - Poisoning by bites of the saw-scaled or carpet viper (*Echis carinatus*) in Nigeria. *Q J M*, 1977, **46**, 33-62.
14. YAMADA D, SEKIYA F & MORITA T - Prothrombin and Factor X activator activities in the venoms of *Viperidae* snakes. *Toxicon*, 1997, **35**, 1581-1589.