

MISE AU POINT

## Traitement des envenimations par les serpents en France

P. Harry<sup>1\*</sup>, L. de Haro<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Centre antipoison et réanimation médicale, CHU 49033 Angers cedex 01, France; <sup>2</sup> centre antipoison hôpital Salvator, 249, boulevard Ste-Marguerite BP 51, 13274 Marseille cedex 09, France

(Reçu le 12 septembre 2002 ; accepté le 20 septembre 2002)

### Résumé

Le traitement des envenimations vipérines en France s'est considérablement simplifié ces dix dernières années en raison de données nouvelles. Tout d'abord, les travaux portant sur la toxicocinétique du venin de *Vipera aspis* ont révélé que la gravité des envenimations est en relation avec la concentration plasmatique du venin et que celui-ci est mieux neutralisé par l'administration intraveineuse des immunoglobulines que par voie intramusculaire. La définition des critères cliniques et biologiques précoces de gravité a permis de mieux évaluer les envenimations. Finalement, la mise sur le marché d'immunoglobulines F(ab')<sub>2</sub> très purifiées ayant un fort pouvoir neutralisant sur le venin des trois principales vipères d'Europe a amélioré le pronostic de ces envenimations. La précocité du traitement par ces immunoglobulines spécifiques dès l'apparition des signes d'envenimation de grades II ou III réduit la morbidité, les séquelles et les durées d'hospitalisation. La tolérance du traitement est très bonne. En Martinique, les fragments d'immunoglobulines F(ab')<sub>2</sub> actives contre le venin de *Bothrops lanceolatus* ont permis de réduire de façon importante les complications thrombotiques, les troubles de la coagulation et la mortalité. L'importation d'animaux exotiques ces dernières années est la cause d'envenimations nouvelles et impose que des sérums spécifiques soient disponibles en France. © 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

**envenimation / immunotherapy / serpents exotiques / vipères**

### Summary – Snakebite envenomations treatment in France.

The treatment of viper bite envenomations in France has been simplified during these last ten years for three reasons. First, toxicokinetics of *Vipera aspis* venom reveals that severity of envenomation is related to plasma concentration and that more venom is neutralised by intravenous immunoglobulins than by intramuscular route. Secondly, early clinical and biological prognosis factors have permitted to assess the severity of envenomations. Finally, new purified F(ab')<sub>2</sub> antibodies counteracting strongly the venom of three different European vipers have improved the prognosis of envenomations. Early prescription of F(ab')<sub>2</sub> antibodies, as soon as grade II or grade III signs appear, reduces morbidity, sequelae and total hospital stay and is safe. In Martinique, specific F(ab')<sub>2</sub> fragments against *Bothrop lanceolatus* venom have significantly reduced thrombotic complications, coagulopathy and mortality. Exotic snake importation causes new snakebite envenomations and thus specific antibodies have to become available in France. © 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

**envenomation / exotic snakes / immunotherapy / snakebite**

---

\*Correspondance et tirés à part.

Le traitement des envenimations vipérines en France s'est simplifié ces dix dernières années à la suite de différents travaux scientifiques. D'une part la gradation clinique et biologique et la meilleure définition des signes précoces de gravité ont permis de mieux évaluer les envenimations et de préciser les indications thérapeutiques [1, 2]. D'autre part, la mise au point d'un test ELISA a permis de définir les données toxicocinétiques du venin et la parfaite corrélation entre la concentration plasmatique du venin (veninémie) prélevée précocement et le grade de sévérité clinique qui sera observé [3]. Enfin, le troisième élément est la mise sur le marché depuis deux ans des fragments F(ab')<sub>2</sub> antivenimeux qui ont amélioré considérablement le pronostic des envenimations et radicalisé les indications thérapeutiques.

En plus des envenimations par les serpents européens, se pose désormais le problème des nouveaux animaux de compagnie. En effet, la multiplication d'élevages favorise les envenimations accidentelles des professionnels ou des amateurs par des serpents exotiques contre lesquels le corps médical et l'organisation des soins sont mal préparés.

### ENVENIMATION PAR LES VIPÈRES EN FRANCE

La vipère aspic (*Vipera aspis*) et la vipère péliade (*Vipera berus*) sont en cause dans les 100 ou 200 envenimations recensées en France chaque année et sont responsables des envenimations les plus graves. Les spécimens de ces deux espèces maintenus en captivité ont un venin aussi dangereux que leurs congénères sauvages.

Les travaux récents ont permis de préciser chez les victimes d'envenimation plusieurs critères toxicocinétiques : un pic maximal de concentration plasmatique du venin dès la 30<sup>e</sup> minute après la morsure, une demi-vie spontanée d'élimination du venin de huit heures, et une corrélation entre la veninémie et la gravité clinique ultérieure [1-3]. Les veninémies sont de 0 à 1 µg/L dans les morsures sans envenimation, 5 ± 1,8 µg/L pour les morsures bénignes, 32 ± 7 µg/L pour les envenimations modérées et 126 ± 50 µg/L pour les envenimations sévères. Les données expérimentales chez l'animal ont montré que le complexe venin-anticorps F(ab')<sub>2</sub> est éliminé de l'organisme lentement par phagocytose.

La gradation clinique des morsures et des envenimations est déterminante pour l'évaluation de chaque victime et guide la conduite à tenir (tableau I).

Les morsures de grade 0 sont caractérisées par la trace des deux crochets à l'extrémité d'un membre sans dépasser en hauteur le niveau des malléoles. Un autre siège de morsure est très atypique et est un argument pour faire reconsidérer le diagnostic. Pour affirmer qu'il s'agit

**Tableau I.** Gradation clinique des morsures et des envenimations vipérines d'après Audebert et al. [1, 2].

Grades	Envenimations	Tableau clinique
0	Morsure blanche	Traces de crochets au niveau de la morsure, absence d'œdème ou de réaction locale
I	Mineure	Œdème local, absence de signes généraux
II	Modérée	Œdème régional du membre et/ou symptômes généraux modérés (hypotension modérée, malaises, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées)
III	Sévère	Œdème extensif atteignant le tronc et/ou symptômes généraux sévères (hypotension prolongée, choc, réaction anaphylactoïde, atteintes viscérales)

bien d'une morsure sans envenimation un délai de quatre heures de surveillance est nécessaire.

Les envenimations de grade I sont caractérisées par une douleur locale modérée, un œdème local ne dépassant pas le poignet ou la cheville et l'absence de signes généraux.

Les envenimations de grade II peuvent correspondre à deux tableaux cliniques différents. Il s'agit soit d'un grade II précoce marqué par l'apparition en moins d'une heure d'une hypotension parfois associée à une bradycardie ou une absence de tachycardie, d'un malaise et de signes anaphylactoïdes (dyspnée laryngée, œdème pharyngolaryngé, éruption). Soit l'envenimation grade II apparaît plus progressivement en huit à 24 heures, caractérisée par une extension de l'œdème au membre, une adénopathie douloureuse axillaire ou crurale, un hématome local ou des suffusions pétéchiales sur les trajets veineux (saphène, basilique). Les signes digestifs sont parfois observés mais les signes généraux sont limités dans ce cas. Les envenimations grade II sont caractérisées par l'existence de signes biologiques de gravité dans environ 20 % des cas (tableau II).

Dans certaines régions, le tableau clinique peut être différent, avec des signes de neurotoxicité que l'on retrouve après morsure par deux populations distinctes de vipères aspics du sud de la France (une population dans l'Aveyron, et une seconde dans l'arrière pays niçois) dont les neurotoxines phospholipases A<sub>2</sub> sont différentes. Les signes neurotoxiques sont un ptosis, une diplo-

**Tableau II.** Signes biologiques de gravité d'après Harry.

Leucocytose	> à 15 000/mm <sup>3</sup>
Plaquettes	< 150 000/mm <sup>3</sup>
Taux de prothrombine	< 60 %
Fibrinogène	< 1,5 g/L
Produit de dégradation de la fibrine	Présence

pie, une dysarthrie, des troubles de la déglutition, une sensation de difficulté respiratoire, des vertiges et des paresthésies. Ces symptômes évoluent favorablement avec le traitement par Viperfav® qui contient des fragments d'immunoglobulines antiphospholipases A<sub>2</sub> du genre *Vipera* [4, 5].

Les envenimations de grade III sont devenues historiques car il s'agit de grades II non traités par les immunoglobulines antivenimeuses ou des envenimations admises très tardivement à l'hôpital. L'œdème est extensif au tronc, les signes généraux digestifs sont présents, notamment une diarrhée qui est un signe de gravité, ainsi qu'un collapsus ou un état de choc résistant à l'expansion volémique. À ce stade, les critères biologiques de gravité sont le plus souvent présents. Les complications viscérales comportent dès les deux premiers jours des signes d'anasarque avec un épanchement des séreuses (troisième secteur), un œdème pulmonaire lésionnel volontiers hémorragique et hypoxémiant, une insuffisance rénale aiguë organique le plus souvent tubulaire, parfois d'emblée glomérulaire [6]. Les hémorragies digestives et la nécessité de transfusions, les troubles de l'hémostase avec une thrombopénie prolongée et une coagulopathie de consommation, les complications septiques nosocomiales sont autant d'éléments qui aggravent le pronostic [6, 7]. Il faut donc tout faire pour éviter ce passage au grade III.

## MOYENS THÉRAPEUTIQUES

### Immunothérapie antivenimeuse

Les anciens sérums antivenimeux sont abandonnés car leur purification insuffisante était responsable de réactions allergiques fréquentes et les travaux expérimentaux ont montré que leur administration intramusculaire réduisait leur biodisponibilité à 42 %. D'autre part, le pic de concentration apparaissait à la 48<sup>e</sup> heure et était dix fois plus faible que celui obtenu par la même dose par voie veineuse. Les immunoglobulines F(ab')<sub>2</sub> donnent une meilleure immunoneutralisation et une plus forte redistribution du venin vers le secteur vasculaire que les fragments Fab [8].

Les premières évaluations de fragments d'anticorps antivenimeux par voie veineuse ont montré leur efficacité sur les signes généraux d'envenimation et leur bonne tolérance [9, 10].

Actuellement, en Europe du Nord est commercialisé l'antivenin Beritab® constitué de fragments Fab ovins purifiés actif uniquement sur le venin de *Vipera berus*. En France, depuis 1999 est commercialisé Viperfav® (Aventis) composé de fragments F(ab')<sub>2</sub> dont le processus de fabrication et de purification et l'étape de pasteu-

risation finale confèrent aux fragments F(ab')<sub>2</sub> équins un niveau élevé de pureté [11]. Le pouvoir neutralisant est très élevé puisqu'une dose de 4 mL neutralise plus de 500 DL 50 souris de venin de *Vipera berus*, et plus de 1 000 DL 50 souris de venins de *Vipera aspis* et de *Vipera ammodytes*.

La tolérance de Viperfav® s'est avérée excellente et en particulier aucune complication allergique modérée ou sévère n'a été observée jusqu'à ce jour [12]. Des signes mineurs de maladie sérique sont rarement observés.

L'évaluation thérapeutique a été réalisée dans une étude rétrospective durant la phase d'Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) où le groupe contrôle traité symptomatiquement était composé de victimes ne pouvant bénéficier du traitement par Viperfav® en raison de difficultés d'approvisionnement [6]. Le traitement par Viperfav® a permis une correction rapide des signes généraux en particulier des signes de choc ou de réaction anaphylactoïde. Le groupe traité par Viperfav® a présenté une fréquence de complications et de séquelles significativement moindres que le groupe traité de façon symptomatique. Les durées de séjour en réanimation et les durées totales d'hospitalisations ont été significativement diminuées par l'immunothérapie (3,3 contre 8,7 j).

Le traitement comporte la perfusion en une heure d'une dose de 4 mL composée de deux seringues de 2 mL pour l'ancienne présentation ou d'un flacon de 4 mL pour la nouvelle, à diluer dans 100 mL de sérum physiologique. La posologie est identique chez l'enfant qui a reçu la même quantité de venin.

Les précautions d'emploi comportent un usage uniquement hospitalier de ce médicament, et de disposer d'adrénaline pour traiter toute manifestation allergique immédiatement.

### Antibiothérapie

L'antibiothérapie est inutile dans les morsures sans envenimation [13]. Dans les envenimations par des serpents exotiques, compliquées de nécroses locales, des infections par des bacilles à Gram négatif ou par des vibrions ont été rapportées [14, 15]. Les envenimations vipérines en France sont compliquées d'infections locales au point de morsures dans environ 2 % des cas en particulier en cas de nécrose locale. Il n'a jamais été rapporté d'infections systémiques en rapport avec l'envenimation. Pour ces raisons, l'antibiothérapie systématique n'est pas recommandée, et l'association amoxicilline-acide clavulanique est préconisée s'il existe une infection ou une nécrose locales.

## Traitement chirurgical

Les indications chirurgicales dans les morsures de vipères en France sont rares. Il s'agit d'excisions de la nécrose des points de morsure et parfois d'une plastie-greffe tardive. Les aponévrotomies de décharge du fait d'un œdème extensif sont abandonnées et il n'a pas été décrit de syndrome de loge dans les suites d'une morsure de vipère européenne.

## INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

### Conduite à tenir préhospitalière

La victime est mise au repos car toute activité motrice peut favoriser la diffusion de venin. Les bagues, bracelets et garrots potentiels doivent être retirés. Une désinfection locale par l'alcool est à réaliser sur place. Toute suspicion de morsure de vipère implique une évaluation médicale dans un service d'urgences, et un transfert médicalisé est indiqué s'il existe des signes généraux. Les corticoïdes et les héparines n'ont aucune indication. Les systèmes d'aspiration tel l'Aspivenin<sup>®</sup> n'ont pas fait la preuve de leur efficacité. Les garrots sont dangereux.

### Conduite à tenir à l'hôpital

Dans le service d'urgences, une évaluation clinique régulière de la gravité de l'envenimation d'après les critères du [tableau 1](#) est essentielle pour définir les indications thérapeutiques adaptées.

En cas d'envenimation de grade 0 une surveillance de quatre heures aux urgences est nécessaire pour affirmer le diagnostic d'une morsure blanche, et il est très improbable qu'une évolution vers un grade I puisse apparaître secondairement. Les soins comportent une désinfection locale et le contrôle de la vaccination antitétanique bien qu'aucun cas de tétanos n'ait été décrit dans les suites d'une morsure de vipère.

Dès que des signes d'envenimation locale apparaissent, une hospitalisation minimale de 24 heures est indiquée. Un traitement antalgique est prescrit en évitant les salicylés. Les examens biologiques comportent une numération sanguine, un bilan d'hémostase (TP, INR, fibrinogène, PDF), le dosage de la créatininémie et des CPK et cette évaluation biologique est à renouveler toutes les six heures.

L'immunothérapie par Viperfav<sup>®</sup> est indiquée dès que des signes de grade II apparaissent soit sous forme d'une extension de l'œdème soit par existence de signes généraux même mineurs ou de signes biologiques de gravité. La posologie est une dose de 4 mL perfusée en une heure dans 100 mL de sérum physiologique. Ce traitement doit être appliqué le plus précocement pos-

sible pour avoir un effet maximal. Habituellement la première dose suffit pour supprimer tous les signes généraux et corriger les signes biologiques définitivement. Par contre il arrive que l'œdème continue à progresser ; dans ce cas une seconde dose peut être perfusée cinq heures plus tard. Il n'existe actuellement aucun argument pour justifier une troisième ou une quatrième dose toutes les cinq heures, car aucun bénéfice supplémentaire n'a été montré jusqu'à ce jour [6]. Chez la femme enceinte envenimée, l'indication du Viperfav<sup>®</sup> est identique, d'autant plus que le venin pourrait avoir un effet délétère sur la grossesse [16].

Les précautions d'emploi portent surtout sur l'existence d'allergies antérieures au sérum équin, et dans ce cas l'indication du Viperfav<sup>®</sup> est à peser entre les bénéfices attendus pour une envenimation grave et les effets allergiques. La perfusion est débutée doucement au débit de 50 mL/h sous surveillance médicale puis accélérée. Toute administration du Viperfav<sup>®</sup> suppose une surveillance médicale de réactions allergiques et de disposer des moyens de prise en charge d'une réaction anaphylactique, notamment d'adrénaline.

Le traitement symptomatique peut être en urgence une expansion volémique pour une hypotension artérielle ou pour une hypovolémie et une insuffisance rénale fonctionnelle liées à l'existence d'un troisième secteur de séquestration œdémateuse. L'adrénaline est perfusée dans les grades II précoces résistant au remplissage vasculaire en attendant l'injection du Viperfav<sup>®</sup>. La prise en charge dans une unité de réanimation n'est justifiée que dans les envenimations grade II ou III avec des signes généraux sévères ou admis tardivement au stade de complications viscérales. Cette indication est donc devenue exceptionnelle depuis que l'immunothérapie a été mise sur le marché.

### Hospitalisation et suivi évolutif

La majorité des envenimations vipérines est traitée dans les services d'urgences. Pour un grade I, l'hospitalisation est d'une journée et pour un grade II traité par Viperfav<sup>®</sup> elle est actuellement de moins de trois jours. Dans le cas particulier des personnes âgées handicapées par un œdème résiduel du membre inférieur et immobilisées, un lever précoce au fauteuil est préconisé et une hospitalisation plus prolongée est nécessaire en raison d'une plus lente disparition de l'œdème chez ces patients (jusqu'à deux semaines) et d'une ankylose résiduelle. Une prévention de thrombophlébite par une héparine de bas poids moléculaire est parfois réalisée s'il existe des facteurs de risques associés.

Il est bon d'informer la victime des signes éventuels de maladie sérique dans la première semaine après la

sortie de l'hôpital et l'inviter à consulter de nouveau si ces symptômes apparaissent.

## ENVENIMATIONS OPHIDIENNES DANS LES DOM-TOM

La Guadeloupe et la Réunion sont des îles où il n'y a pas de serpents venimeux. En Polynésie et en Nouvelle Calédonie, les serpents marins du genre *Laticauda*, que l'on appelle localement « tricots rayé », sont nombreux, mais les envenimations sont extrêmement rares, car ces serpents au puissant venin neurotoxique et myotoxique ne sont pas agressifs.

En Martinique, le Fer de lance ou trigonocéphale (*Bothrops lanceolatus*) a longtemps été responsable d'un grand nombre d'accidents avec un taux élevé de séquelles et de mortalité. Ce crotalidé possède un venin entraînant des thromboses diffuses pouvant rapidement mettre en jeu le pronostic vital. Les travaux menés dans cette île ont permis de définir un protocole thérapeutique fondé sur l'emploi d'un antivenin spécifique (Bothrofav®) dès qu'un passage systémique du venin est suspecté [17]. Depuis la mise à disposition du Bothrofav® dans les urgences martiniquaises, la morbidité et la mortalité après morsure de trigonocéphale ont fortement régressé.

Enfin, la Guyane française est un département riche en espèces venimeuses. Cependant, les envenimations par serpents y sont peu fréquentes car les espèces présentes sont peu anthropophiles. L'espèce la plus fréquemment impliquée lors des morsures est le Fer de lance de Guyane (*Bothrops atrox*) très proche cousin du trigonocéphale martiniquais. En théorie, le Bothrofav® utilisé en Martinique devrait être efficace dans les envenimations par *Bothrops* en Guyane. Cependant, il n'y a pas eu à ce jour d'essai clinique permettant de valider ces suppositions. Actuellement, le traitement par morsure de serpent en Guyane est donc toujours symptomatique.

## CAS PARTICULIER DES NOUVEAUX ANIMAUX DE COMPAGNIE (NAC)

Depuis quelques années, la mode des NAC ne cesse de se développer sous forme d'un véritable marché d'animaux venimeux, et de nombreuses espèces de serpents exotiques sont en captivité chez des particuliers. La présence de ces reptiles dangereux parmi le grand public est à l'origine d'un nombre croissant d'accidents d'envenimation dont le tableau peut être fort différent de ce que nous avons l'habitude d'observer avec nos vipères européennes [18].

Le tableau clinique d'envenimation peut ainsi comprendre des signes locorégionaux extensifs plus ou

moins accompagnés de nécrose (vipères africaines ou asiatiques, crotales américains), des troubles majeurs de la coagulation (vipères africaines, crotales américains), une hypotension artérielle sévère (crotales), des signes de neurotoxicité pouvant aboutir à une dépression respiratoire (cobras, serpents corail), un syndrome muscarinique *like* (mambas) ou une rhabdomyolyse massive (serpents *like* marins) [19].

Le protocole thérapeutique doit être adapté à la toxicité du serpent responsable. Ainsi, pour les serpents neurotoxiques, la prise en charge repose essentiellement sur une intubation et ventilation assistée dès que des difficultés respiratoires apparaissent. Se pose ensuite le problème de l'utilisation d'un antivenin (pas toujours disponible selon les espèces...) qui permettrait d'écourter plus ou moins la durée de la ventilation assistée.

Pour les serpents qui entraînent des signes locorégionaux majeurs, le but des antivenins est d'arrêter l'extension de l'œdème et de la nécrose, surtout avec les crotales. Une reprise chirurgicale pour enlever les tissus nécrosés peut être nécessaire. L'intérêt de l'aponévrotomie de décharge en cas d'œdème compressif est discutée, d'autant plus que les serpents responsables de ce type de tableau sont aussi à l'origine de troubles de la coagulation pouvant engendrer des saignements importants [20].

Enfin, lorsqu'une atteinte majeure de l'hémostase est observée (hémorragies extériorisées ou non, coagulation intravasculaire disséminée) ; il est tout à fait illusoire d'espérer traiter les anomalies biologiques en apportant par perfusion des facteurs de la coagulation. En effet, aussitôt injectés, ces facteurs sont « digérés » par les enzymes du venin circulant dans le sang du patient. Le seul traitement véritablement efficace est l'antivenin. Cette efficacité rapide des antivenins « modernes » sur les troubles de la coagulation après morsure de vipères africaines ne fait plus de doute [21]. Par contre, des articles récents montrent qu'avec les crotales américains, l'antivenin spécifique (CroFab™) ne permet pas toujours d'éviter une résurgence des anomalies biologiques dans les jours qui suivent le traitement [22]. Il est alors conseillé de renouveler la prescription d'antivenin.

## CONCLUSION

Le traitement par les immunoglobulines spécifiques des envenimations a fait la preuve de son efficacité pour certaines d'entre elles en diminuant la morbidité, la mortalité et le coût total de la prise en charge. La pureté des produits, les qualités de sécurité et d'efficacité requises font qu'il n'est plus possible d'importer des sérums étrangers sans une autorisation de mise sur le marché et un contrôle des produits. En l'absence en France d'une

organisation officielle pour gérer de tels médicaments orphelins le traitement symptomatique en réanimation des envenimations graves par les serpents exotiques garde toute son importance.

## RÉFÉRENCES

- 1 Audebert F, Sorkine M, Bon C. Envenoming by viper bites in France : clinical gradation and biological quantification by ELISA. *Toxicon* 1992 ; 30 : 599-609.
- 2 Audebert F, Sorkine M, Robbe-Vincent A, Bon C. Viper bites in France : clinical gradation and biological evaluation ; kinetics of envenomations. *Hum Experim Toxicol* 1994 ; 13 : 683-8.
- 3 Bon C, Audebert F, Choumet V, Rivière G, Sorkine M. Pharmacocinétique du venin et mécanisme de l'immunothérapie. Envenimations-perspectives en réanimation. Paris : Arnette Blackwell ; 1996. p. 95-102.
- 4 De Haro L, Robbe-Vincent A, Saliou B, Valli M, Bon C, Choumet V. Unusual neurotoxic envenomations by *Vipera aspis* snakes in France. *Human Experim Toxicol* 2002 ; 21 : 137-45.
- 5 Stoeber PE, Cabot C, Jarry DM, Meynadier J, Meunier L. Envenimation neurotoxique par morsure de vipère. *Presse Méd* 2001 ; 30 : 220.
- 6 Harry P, de Haro L, Asfar P, David JM. Evaluation de l'immunothérapie antivipérine par fragment F(ab')<sub>2</sub> purifiés (Viperfav<sup>®</sup>) par voie veineuse. *Presse Méd* 1999 ; 28 : 1929-34.
- 7 Lachaux A, Floret D, Hartemann E, Berthier JC, Armand JP. Les formes mortelles d'envenimation par les vipères en France. À propos de trois observations pédiatriques. *JEUR* 1990 ; 4 : 249-53.
- 8 Rivière G, Choumet V, Audebert F, Sabouraud A, Debray M, Scherrmann JM, et al. Effect of antivenom on venom pharmacokinetics in experimentally envenomed rabbits : toward an optimization of antivenom therapy. *J Pharmacol Experim Therapeut* 1999 ; 281 : 1-8.
- 9 Karlson-Stiber C, Persson H. Antivenom treatment in *Vipera berus* envenoming-report of 30 cases. *J Intern Med* 1994 ; 235 : 57-61.
- 10 Karlson-Stiber C, Persson H, Heath A, Smith D, Al-Abdulla IH, Sjöström L. First clinical experiences with specific sheep Fab fragments in snake bite. Report of a multicentre study of *Vipera berus* envenoming. *J Intern Med* 1997 ; 241 : 53-8.
- 11 Pepin S, Lutsh C, Grandgeorge M, Sherrmann JM. Snake F(ab')<sub>2</sub> antivenom from hyperimmunized horse : pharmacokinetics following intravenous and intramuscular administration in rabbits. *Pharmaceutical Research* 1995 ; 12 : 1470-3.
- 12 De Haro L, Lang J, Bedry R, Guelon D, Harry P, Marchal-Mazet F, et al. Envenimations par vipères européennes. Étude multicentrique de tolérance du Viperfav<sup>®</sup>, nouvel antivenin par voie veineuse. *Ann Fr Anesth Réanim* 1998 ; 17 : 681-7.
- 13 Weed HG. Nonvenomous snakebite in Massachusetts : prophylactic antibiotics are unnecessary. *Ann Emerg Med* 1993 ; 22 : 220-4.
- 14 Wu CH, Hu WH, Hung DZ, Peng YC, Yang DY. Snakebite complicated with *Vibrio vulnificus* infection. *Vet Human Toxicol* 2001 ; 43 : 283-5.
- 15 Blaylock RS. Antibiotic use and infection in snakebite victims. *S Afr Med J* 1999 ; 89 : 874-6.
- 16 De Haro L. Intoxication par les venins. *Rev Prat* 2000 ; 50 : 401-6.
- 17 Thomas L, Tyburn B, Ketterle J, Biao T, Mehdaoui H, Moravie V, et al. Prognostic significance of clinical grading of patients envenomed by *Bothrops lanceolatus* in Martinique. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998 ; 92 : 542-5.
- 18 De Haro L, Arditti J, David JM, Jouglard J. Risques toxiques des nouveaux animaux de compagnie : sept observations d'envenimation par animaux exotiques collectées enau Centre antipoisson de Marseille. *Presse Méd* 1998 ; 27 : 1327-8.
- 19 Aubert M, de Haro L, Jouglard J. Les envenimations par les serpents exotiques. *Méd Trop Mars* 1996 ; 56 : 384-92.
- 20 Hall EL. Role of surgical intervention in the management of crotaline snake envenomation. *Ann Emerg Med* 2001 ; 37 : 175-80.
- 21 Chippaux JP, 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)<sub>2</sub> : results of a clinical trial in northern Cameroon. *Am J Trop Med Hyg* 1998 ; 61 : 1017-8.
- 22 Ruha AM, Curry SC, Beuhler M, Katz K, Brooks DE, Graeme KA, et al. Initial postmarketing experience with crotalidae polyvalent immune Fab for treatment of rattlesnake envenomation. *Ann Emerg Med* 2002 ; 39 : 609-15.