

Prise en charge hospitalière des morsures de serpents en Martinique

Dabor Resiere

Médecine Intensive et Réanimation

CHU de Martinique – Université des Antilles-Guyane

Je n'ai pas de conflits d'intérêt

Introduction

- Envenimation viperine : pathologie négligée (OMS)
- Mortalité et morbidité importantes en Afrique subsaharienne et en Amérique Latine.
- Amazonie : *Bothrops*, 80-90% des envenimations
- Caraïbe : Envenimation vipérine, 95% des cas
- Clinique : Multiples thromboses vasculaires
- PEC :
 - TTT symptomatique
 - TTT spécifique (antivenin)
 - TTT des complications
- Pronostic :
 - Mortalité
 - Séquelles +++

Morsures de serpent: charge lourde mondiale

Global numbers
1.8–2.7 million envenomings
81,000–138,000 deaths

+ 4000 Handicaps majeurs

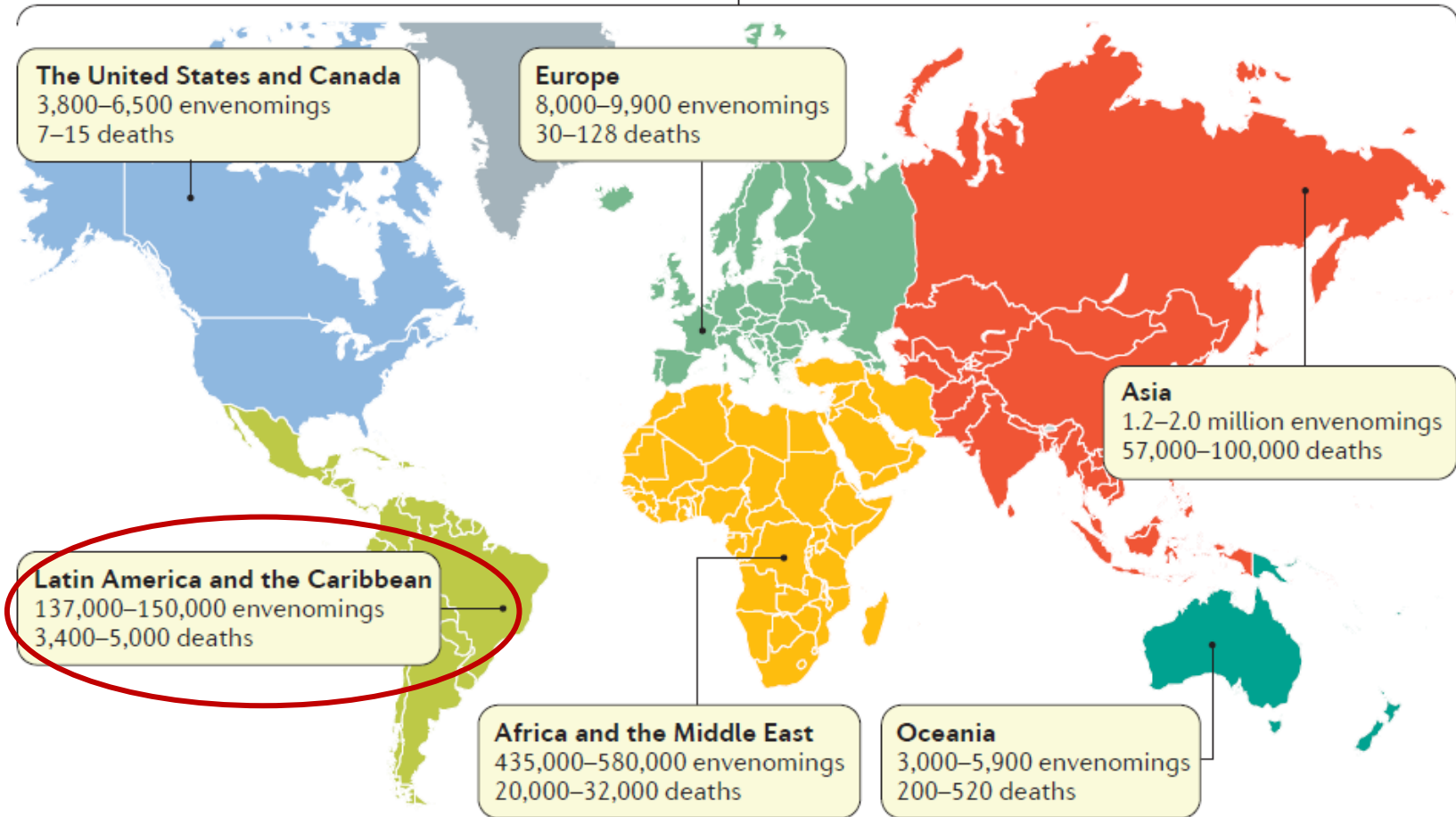


Table 1. Venomous snakes distributed in Caribbean countries, together with the population, estimated number of snakebites per year, and availability of antivenoms.

Country	Population	Venomous snakes ^a	Number of bites per year ^b	Availability of antivenom ^c
Aruba	104,822	<i>Crotalus durissus</i>	N/A ^d	N/A
Belize	387,879	<i>Agkistrodon bilineatus</i> , <i>Bothriechis schlegelii</i> , <i>Bothrops asper</i> , <i>Crotalus simus</i> , <i>C. tzabcan</i> , <i>Porthidium nasutum</i>	N/A	Polival-ICP (Instituto Clodomiro Picado)
French Guyana	287,351	<i>Bothrops atrox</i> , <i>B. bilineatus</i> , <i>B. brazili</i> , <i>B. taeniata</i> , <i>Crotalus durissus</i> , <i>Lachesis muta</i> , <i>Micrurus lemniscatus</i> , <i>M. surinamensis</i> , <i>Micrurus spp.</i>	50	Antivipmyn-Tri (Instituto Bioclon, Mexico)
Guyana	773,303	<i>Bothrops atrox</i> , <i>B. bilineatus</i> , <i>B. brazili</i> , <i>B. taeniata</i> , <i>Crotalus durissus</i> , <i>Lachesis muta</i> , <i>Micrurus lemniscatus</i> , <i>M. surinamensis</i> , <i>Micrurus spp.</i>	200	N/A
Martinique	400,000	<i>Bothrops lanceolatus</i>	30	Bothrofav (Sanofi Pasteur)
Saint Lucia	178,015	<i>Bothrops caribbaeus</i>	20	Polival-ICP (Instituto Clodomiro Picado)
Suriname	558,368	<i>Bothrops atrox</i> , <i>B. bilineatus</i> , <i>B. brazili</i> , <i>B. taeniata</i> , <i>Crotalus durissus</i> , <i>Lachesis muta</i> , <i>Micrurus lemniscatus</i> , <i>M. surinamensis</i> , <i>Micrurus spp.</i>	N/A	Various sources of polyvalent antivenoms
Trinidad and Tobago	1,353,895	<i>Bothrops atrox</i> , <i>Lachesis muta</i> , <i>Micrurus spp.</i>	N/A	N/A

^a Species distribution is based on the WHO webpage on antivenoms (<http://apps.who.int/bloodproducts/snakeantivenoms/database/>).

^b The estimated number of snakebites is based on the data by [15], except in Martinique and Saint Lucia, in which cases data are from information provided by local health authorities.

^c Information on availability of antivenoms is based on personal communications by colleagues from these countries.

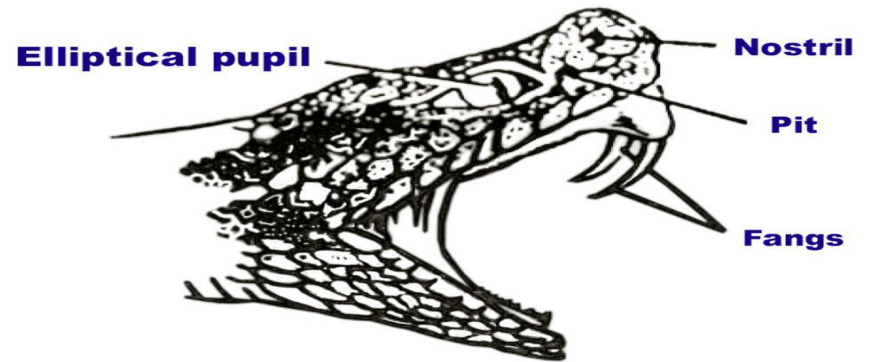
^d N/A: Information not available.

<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006441.t001>

Caractéristiques de Bothrops lanceolatus en Martinique



POISONOUS
(pit vipers)



Envenimation vipérine en martinique

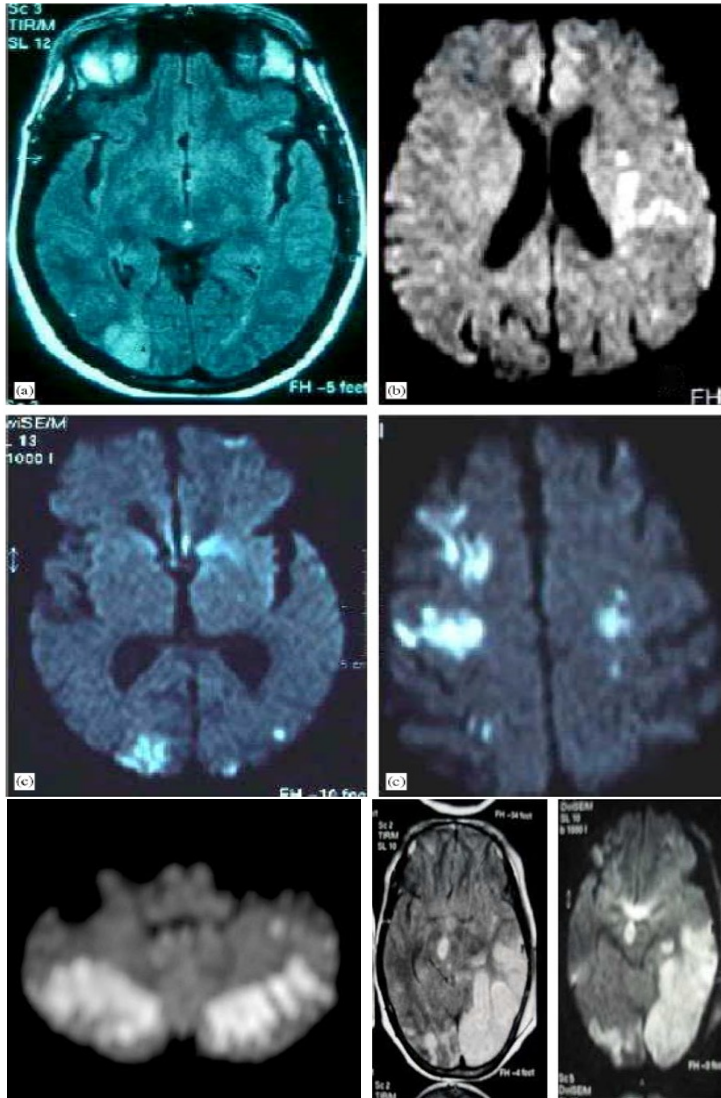
- *Bothrops lanceolatus*, Fer de lance
- Famille *Viperidae*, type *Crotalinae*
- Unique serpent en Martinique
- Proche génétiquement du *Bothrops caribbaeus*



Wüster, W., 2002

Gutiérrez, JM., 2008

Historique: Envenimation vipérine en Martinique



Incidence : 30-35 cas/an

Complications:

30% complications thrombotiques
25% coagulopathies, AVC(14%)

Thomas L, & al. Lancet 1994

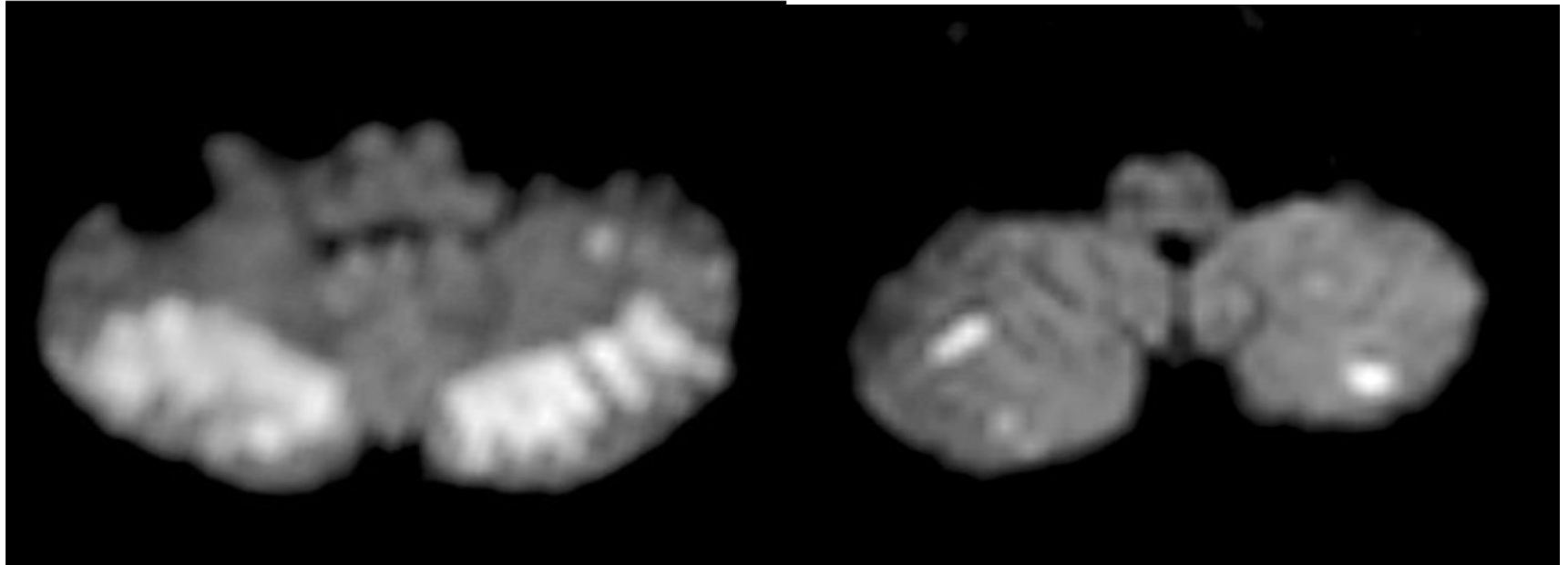
12.5 % décès et 18.7 % séquelles importantes en absence de F(ab')₂

Fig. 1. Magnetic resonance imaging in patients developing stroke after *Bothrops lanceolatus* bite. (a) Case 1, T2 FLAIR scan: bilateral occipital hyperintensities, mainly on the right side, revealing infarction in the territory of both posterior cerebral arteries. (b) Case 2, T2 DWI scan: multiple cortical and subcortical infarcts in the left middle cerebral artery territory. (c) Case 3, T2 DWI scan: bilateral foci of infarction in the territory of both posterior cerebral arteries, mainly the right side and small cortical parieto-occipital infarct in the left middle cerebral artery territory.

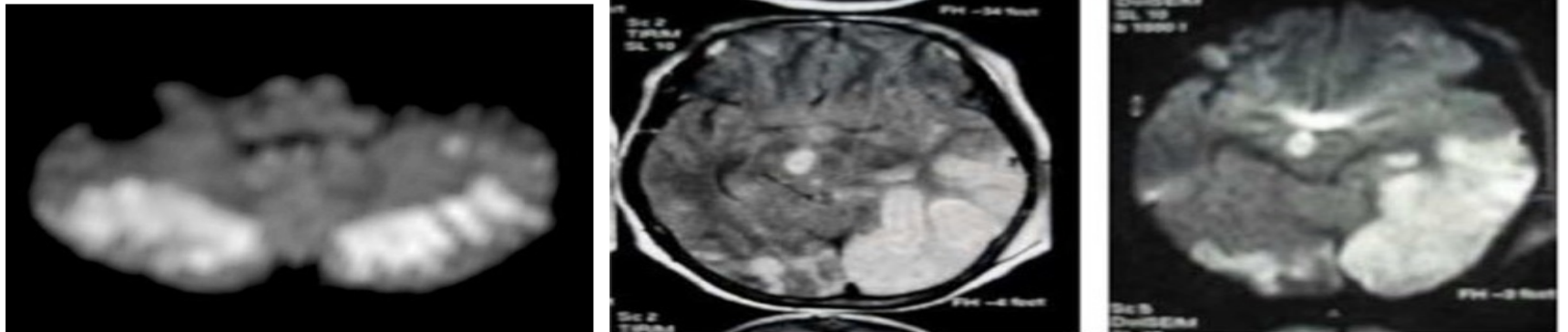
Resiere, D, Toxins 2010

Thomas L, & al. Lancet 1994

Bothrops lanceolatus bite-related strokes: 30 years ago.....



MRI pattern was characteristic, constantly showing a junctional stroke predominating in the region of the posterior cerebral arteries.





Morsures de serpent



Retard dans le transport du patient vers un hôpital

Administration d'antivenin et traitement auxiliaire à l'hôpital



Avancées physiopathologiques récentes

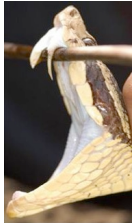
3 principaux mécanismes:

- Atteinte endothéliale/Snake venom metalloproteinases (SVMPs) :
 - Atteinte microvasculaire (Syndrome hémorragique)
 - Destruction de la matrice protéique extra-cellulaire (décollement cutané, lyse cutanée, nécrose ...)
 - **Atteinte endothéliale: rôles des métalloprotéinases zinc-dépendante (Hémorrhagines) et des phospholipases A2**
- Atteinte de la coagulation:
 - plurifactorielle, rôle d'enzyme thrombin-like formation indirecte de thrombi . Nécrose locale ou troubles de la coagulation: coagulopathie associée à l'activation et à la consommation
- Atteinte inflammatoire/Activité proinflammatoire :
 - Oedème inflammatoire extensif
 - hyperperméabilité vasculaire foyer inflammatoire riche en médiateurs et cytokines

Gutierrez et al. Nature (2017)

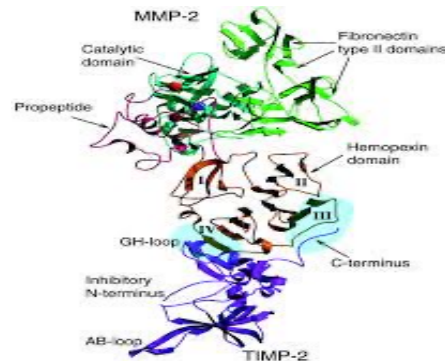
Resiere et al. Toxicon (2018)

Avancées physiopathologiques récentes



Species	<i>B. lanceolatus</i>
Snake venom metalloproteinases (SVMP)	42.4–74.2
PI-SVMP	25.8
PII-SVMP	-
PIII-SVMP	48.4
Snake venom serine proteases	14.4–27.4
Phospholipases A ₂	4.5–8.6
L-amino acid oxydases	2.8–14.0
Disintegrins	<0.1–4.5
C-type lectin proteins	<0.1–4.5
References	[97,98]

Protein Family	Vascular Effect	Platelet Effect	Coagulation Effect	Fibrinolysis Effect
Snake venom metalloproteinases	Hemorrhage	Aggregation Inhibition of aggregation	FII, FX activation Fibrinogen degradation	Fibrin degradation Tissu-type plasminogen activator activation α_2 -antiplasmin inhibition
Snake venom serine proteases		Aggregation	FV, FVIII, FXIII activation Fibrinogen clotting Fibrinogen degradation	Fibrin degradation PAI-1 and α_2 -antiplasmin inhibition
Phospholipases A ₂	Hemorrhage	Aggregation Inhibition of aggregation		
L-amino acid oxydases		Aggregation Inhibition of aggregation		
Disintegrins		Inhibition of aggregation		
C-type lectin proteins		Aggregation Inhibition of aggregation	FIX, FX, FIIa, Protein S inhibition	



Resiere D & al. *Int. J. Mol. Sci.* 2021

Preclinical evaluation of the neutralizing ability of a monospecific antivenom for the treatment of envenomings by *Bothrops lanceolatus* in Martinique

Dabor Resiere ^a, Ana Silvia Arias ^b, Mauren Villalta ^b, Alexandra Rucavado ^b, Yannick Brouste ^a, André Cabié ^a, Rémi Névière ^a, Raymond Césaire ^a, Hatem Kallel ^c, Bruno Mégarbane ^d, Hossein Mehdaoui ^a, José María Gutiérrez ^{b,*}

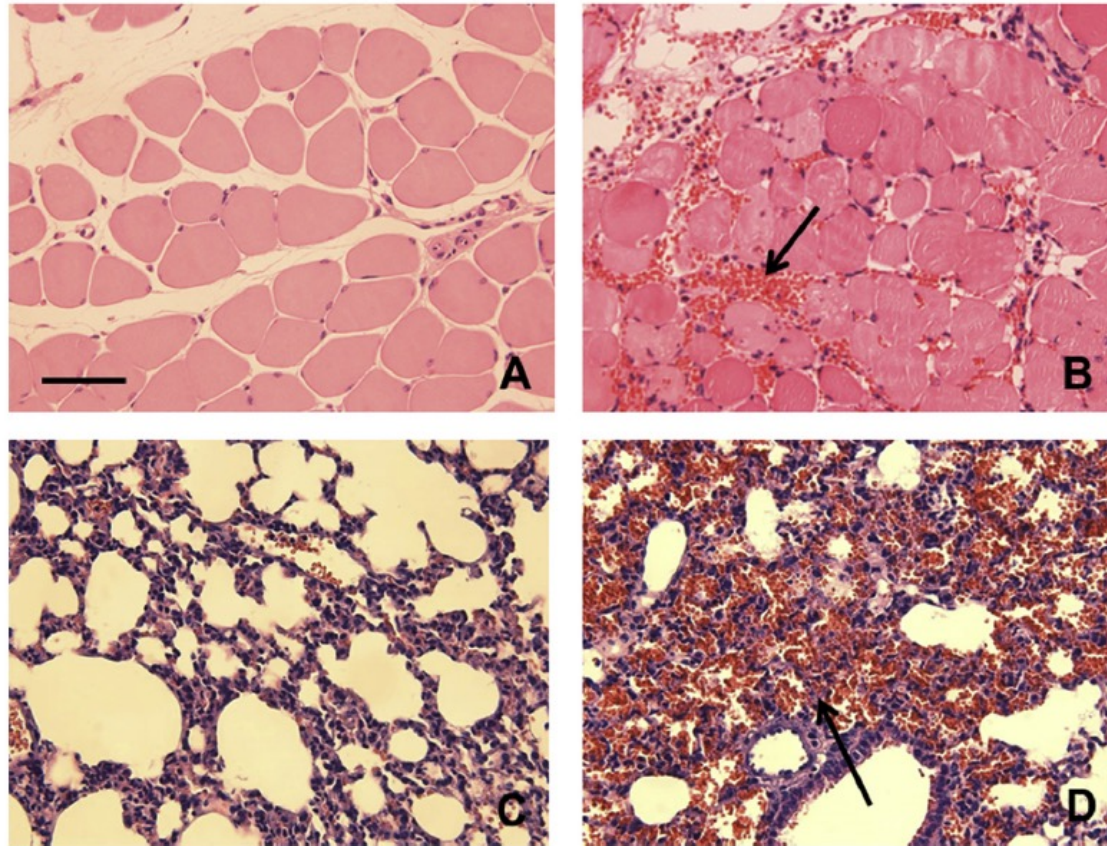


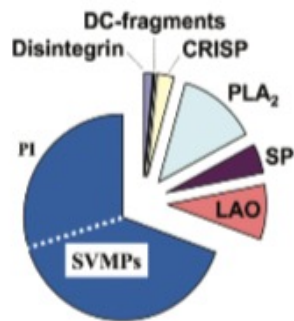
Fig. 1. Light micrographs of sections of mouse skeletal muscle and lung after injection of either PBS or *B. lanceolatus* venom. A and B correspond to samples of skeletal muscle collected 3 h after i.m. injection of either PBS (A) or 50 µg venom (B). C and D correspond to samples of lungs collected 24 after i.v. injection of PBS (C) or 75 µg venom (D). Notice the normal histological pattern of tissue injected with PBS, whereas muscle and lung from mice receiving venom show widespread hemorrhage (arrows), evidenced by abundant erythrocytes in the interstitial and alveolar spaces. There is very limited necrosis of muscle fibers in the gastrocnemius muscle. Hematoxylin-eosin staining. Bar represents 50 µm.

Composition des venins de *Bothrops lanceolatus*

Table 3. Overview of the Relative Occurrence of Proteins (in Percentage of the Total HPLC-Separated Proteins) of the Different Families in the Venoms of *B. caribbaeus* and *B. lanceolatus*

protein family	% of total venom proteins	
	<i>B. caribbaeus</i>	<i>B. lanceolatus</i>
Long disintegrin	1.5	-
DC-fragments	<0.2	-
CRISP	2.6	-
PLA ₂	12.8	8.6
Serine proteinase	4.7	14.4
L-amino acid oxidase	8.4	2.8
C-type lectin-like	-	<0.1
Zn ²⁺ -metalloproteinase	68.6	74.3
(- PI-SVMPs)	30.6	25.8
(- PIII-SVMPs)	38.0	48.4

A



B

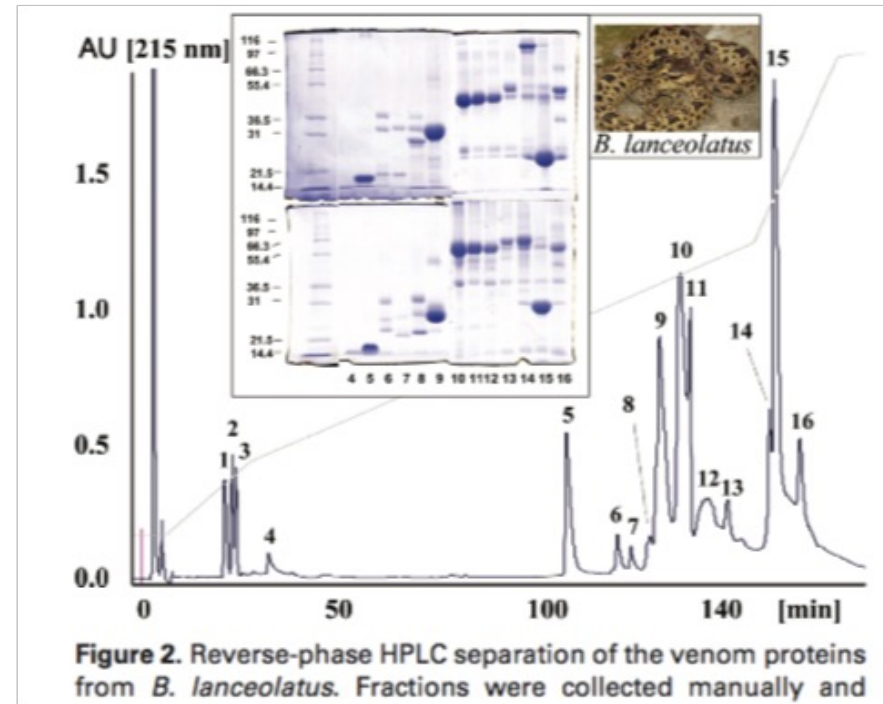
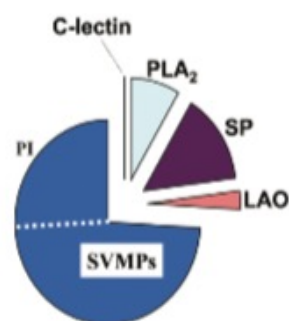


Figure 2. Reverse-phase HPLC separation of the venom proteins from *B. lanceolatus*. Fractions were collected manually and

Resiere et al. Toxicon (2018)

Tableau clinique et biologique

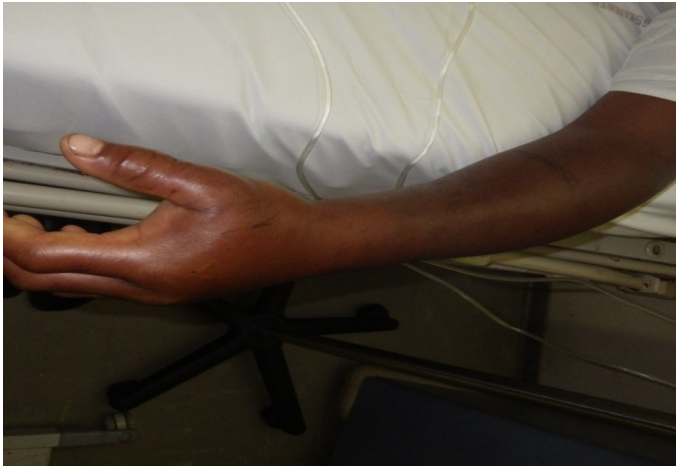
- Siège de la morsure :
 - MS: 54%
 - MI : 43%
- Sévérité de l'envenimation :
 - Grade I : 9,9%
 - Grade II : 40,5%
 - Grade III: 30,%
 - Grade IV : 20%
- Manifestations cliniques :
 - Œdème (local ou extensif) : 98,9%
 - Douleur : 98,9%
 - Phlyctènes : 13,8%
 - Saignement local : 1,5%
 - Etat de choc : 3%

- Manifestations biologiques :
 - Fibrinolyse : 0%
 - TP < 60% : < 1%
 - Thrombopénie : 14,1%
 - Troponine élevée : 5%



Diagnostic de l'envenimation: Bothrophique syndrome

- ✓ Histoire de morsure par serpent
Animal vu dans 70-80% des cas
Circonstances



- ✓ Pas de test de coagulation sur
tube sec à 20 minutes







Morsure au coude droit par un serpent de 175 cm, réaction immédiate sévère: douleur +++, saignement des plaies, début de nécrose locale œdème intéressant l'avant bras et le bras dès la 4^{ème} heure suivant la morsure (grade 3). L'œdème gagnera l'ensemble du membre dans les 24 heures: grade



Traces de crochets

Présentation clinique

Grade	Gravité	Symptômes	Dose FAV
I	Mineure	<p>Pas d'œdème, pas de douleur Pas de signes généraux Coagulation normale</p>	<p>0</p> 
II	Modérée	<p>Œdème local (<2 segments de membre) Douleur modérée, pas de signes généraux</p>	<p>10 ml, 1 ampoule; 10ml/h</p> 
III	Sévère	<p>Œdème local (>2 segments de membre) Douleur résistant aux antalgiques Thrombopathie ou coagulopathie</p>	<p>20ml, 2 ampoules; 10ml/h</p> 
IV	Majeure	<p>Œdème extensif, douleur majeure Signes généraux (vomissements céphalées, douleur abdominale ou thoracique, choc) Thrombose</p>	<p>30ml, 3 ampoules; 10ml/h</p> 

Echelle de gravité clinique des envenimements par *Bothrops lanceolatus* et posologies

correspondantes du Bothrofav® à perfuser

Case report 1: Severe snakebite envenoming treated with specific F(ab')₂ fragments

- 42 years old, teacher, went to the river to take her usual bath.
- She was bitten by this Fer de lance in the North side of Martinique
- Deterioration of hemodynamic status despite dobutamine
- Development of shock & MOF
- Hospitalization 4 months /sick leave for more a year



Morsure le 06/08/2017

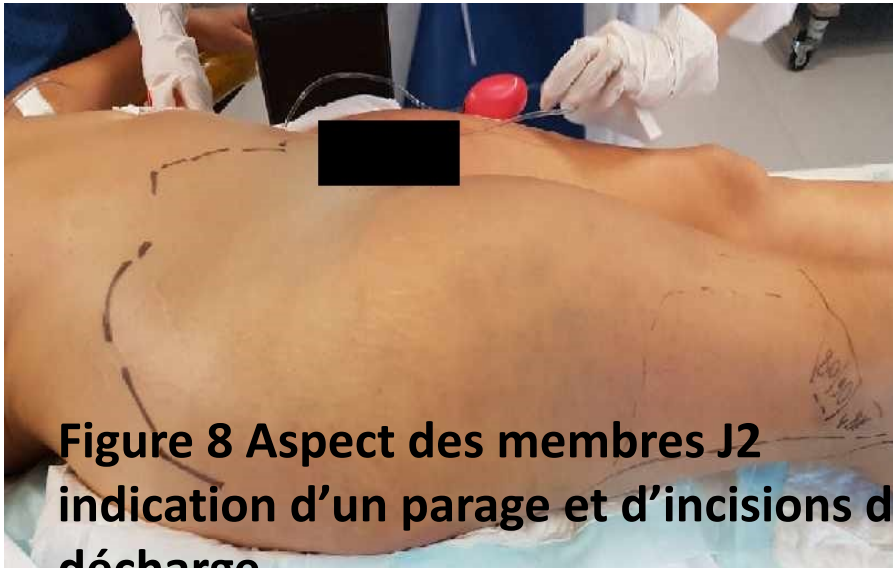
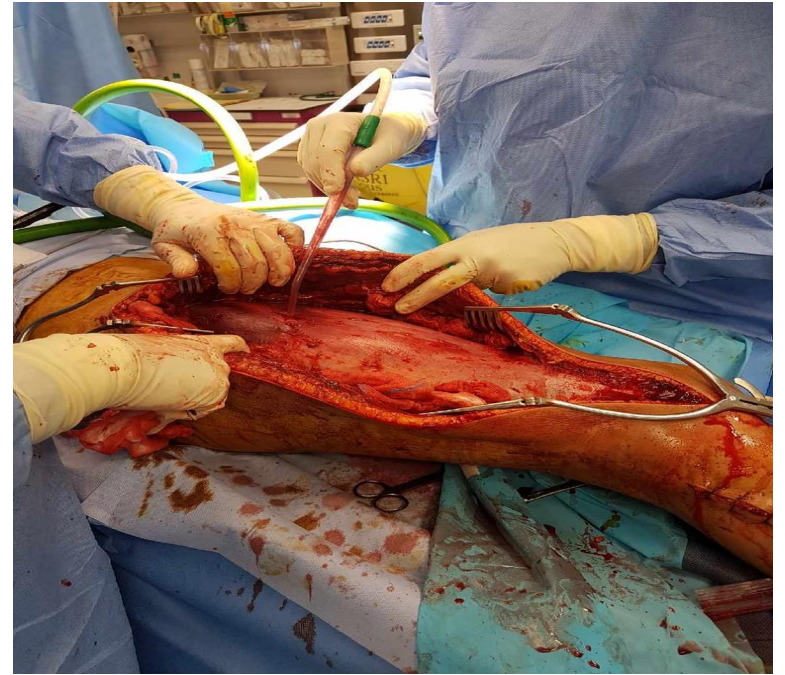
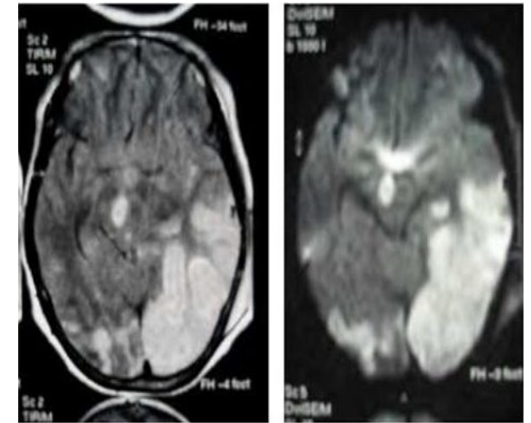


Figure 8 Aspect des membres J2 indication d'un parage et d'incisions de décharge.

Complications

- Complications locales :
 - Nécrose (0%)
 - Syndrome des loges (30%)
 - Syndrome compartimental
- Complications générales :
 - Rhabdomyolyse (20%)
 - Syndrome compartimental (2%)
 - Insuffisance rénale aiguë (0%)
 - Infection (14%)
 - Infarctus cérébraux multiples: parieto temporo occipital



Complications infectieuses

- 30 - 40 % des cas
- Symptomatologie clinique:
 - Douleur (100%)
 - Erythème (80%)
 - Abscesses (35%)
 - Nécrose (0%)
 - Cellulite (20%)
 - Fasciite nécrosante (5%)
- Documentation (35-50%)
- Germes responsables
 - *Aeromonas hydrophila* (50%)
 - *Morganella morganii* (26,9%)
 - *Klebsiella pneumoniae* (19,2%)
 - *Bacillus* (15,4%)
 - *Enterococcus faecalis* (11,5%)
 - *Proteus mirabilis* (7,7%)

Resiere et al. Current Tropical Medicine Reports (2020)

Resiere et al. Am J Trop Med Hyg (2019)

Resiere et al. Int J Environ Res Public Health (2018)

Table 1. Bacteria isolated from the oral cavity of *Bothrops lanceolatus* in Martinique and their susceptibility to beta-lactams.

Microorganism	N	AMX	AMX-Clav	CTX	CAZ	% of Bacteria (N = 46)	% of Specimens (N = 26)
<i>Aeromonas hydrophila</i>	13	R	R	S	S	28.3	50
<i>Morganella morganii</i>	7	R	R	S	S	15.2	26.9
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5	R	S	S	S	10.9	19.2
<i>Bacillus</i> spp.	4	R	R	R	R	8.7	15.4
<i>Enterococcus</i> spp.	3	S	S	R	R	6.5	11.5
<i>Proteus mirabilis</i>	2	S	S	S	S	4.3	7.7
<i>Serratia marcescens</i>	2	R	R	S	S	4.3	7.7
<i>Shewanella putrefaciens</i>	2	R	R	S	S	4.3	7.7
<i>Clostridium bifermentans</i>	2	R	R	S	S	4.3	7.7
<i>Proteus penneri</i>	1	S	S	S	S	2.2	3.8
<i>Proteus vulgaris</i>	1	S	S	S	S	2.2	3.8
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	R	R	S	S	2.2	3.8
<i>Citrobacter freundii</i>	1	R	R	S	S	2.2	3.8
<i>Chryseomonas violaceum</i>	1	R	R	R	R	2.2	3.8
<i>Pseudomonas pickettii</i>	1	R	R	R	S	2.2	3.8
Total	46	-	-	-	-	100	100
% susceptible	-	26.7	33.3	73.3	80.0	-	-

S, susceptible; R, resistant; AMX, amoxicillin; AMX-Clav, amoxicillin/clavulanate; CTX, cefotaxime; CAZ, ceftazidime.



Antibiotic therapy for snakebite envenoming

In conclusion, preemptive antibiotic administration in snake-bitten patients should be considered only in those with severe local signs of envenomation, and empiric one in those having local or general signs of infection, regardless of the degree of envenoming. The most appropriate empirical antibiotics are third generation cephalosporins. Empirical amoxicillin-clavulanate should no longer be used in this context.

Principes de PEC

- Traitement symptomatique :
 - Antisepsie
 - Antalgiques (pallier I, II et III)
 - Hydratation +++
- Traitement spécifique : Antivenin (précoce +++)
- Traitement des complications :
 - Suppléance d'organes :
 - VM
 - Catécholamines
 - Antibiotiques
 - Chirurgie

Kallel H et coll. Toxicon (2018)

Fan et col. Pan Am J Pub Health (2019)

Resiere et col. Toxicon (2019)

Qu'est-ce que le Bothrofav?

- Antivenin monospécifique fabriqué à partir d'immunoglobulines de cheval purifiées, efficace dans le traitement des envenimations par l'espèce de serpent martiniquais des genres BI
- fragments F(ab')₂ qui ont la propriété de neutraliser le venin de *Bothrops lanceolatus*
- Ces fragments F(ab')₂ équins lient les antigènes du venin présents dans la circulation pour former des complexes F(ab')₂-antigènes inactifs, réduisant ainsi la quantité de venin libre dans la circulation
- Le produit bénéficie d'une ATU nominative délivrée par l'ANSM
- Fabrication : Micropharm UK



Prise en charge

- **CONTACTER LE 15**: transfert aux urgences adultes du CHU de Fort-de-France de tous les patients suspects d'envenimation par *Bothrops lanceolatus*
 - Les enfants de moins de 15 ans seront orientés aux urgences pédiatriques de la MFME, après avis du référent de toxicologie du CHUM.
 - Une consultation gynécologique doit être demandée pour toute femme enceinte suspecte d'envenimation.
- Rassurer la victime, Ne pas mobiliser le patient, Pas de pose de garrot, pas d'aspiration du venin.
- Désinfection locale de la plaie, antalgique

Conclusion

- Envenimation par *Bothrops lanceolatus* : grave +++
- Clinique :
 - Thromboses vasculaires,
 - Atteintes localisées de gravité variable
 - DMV
- PEC :
 - TTT symptomatique
 - TTT spécifique (antivenin) précoce +++
 - Selon notre expérience, le Bothrofav est sûr et efficace pour traiter les morsures de *Bothrops lanceolatus* s'il est utilisé dans les 6 heures suivant la morsure
 - TTT des complications
- Pronostic:
 - Mortalité nulle depuis 20 ans
 - Dépend de la précocité de la PEC