



HAL
open science

Complications infectieuses après morsure de serpent par *Bothrops lanceolatus* en Martinique. À propos de 170 cas

Adeline Beaudoin

► **To cite this version:**

Adeline Beaudoin. Complications infectieuses après morsure de serpent par *Bothrops lanceolatus* en Martinique. À propos de 170 cas. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02432452

HAL Id: dumas-02432452

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02432452>

Submitted on 8 Jan 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



UNIVERSITE DES ANTILLES 2018

FACULTE DE MEDECINE
HYACINTHE BASTARAUD
N° 2018ANTI0367

Complications infectieuses après morsure par *Bothrops lanceolatus* en Martinique. A propos de 170 cas

Infectious complications following snakebite by *Bothrops lanceolatus* in Martinique. About 170 cases

THESE

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine Hyacinthe BASTARAUD
des Antilles et de la Guyane
Et examinée par les Enseignants de la dite Faculté

Le 19 Décembre 2018

Pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MEDECINE
Par
BEAUDOIN Adeline

Examineurs de la thèse :

Mr le Professeur CABIE André (Président du jury)

Mr le Professeur ROUDIE Jean

Mr le Professeur ROQUES François

Mr le Docteur FLORENTIN Jonathan

Mr le Docteur KALLEL Hatem

Mr le Docteur BROUSTE Yannick (Directeur de thèse)

Mr le Docteur RESIERE Dabor (Co-Directeur)

UNIVERSITE DES ANTILLES



FACULTE DE MEDECINE HYACINTHE BASTARAUD

Liste des enseignants 2018/2019

Président de l'Université : Eustase JANKY

Doyen de la Faculté de Médecine : Raymond CESAIRE

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine: Suzy DUFLO

NEVIERE Rémi

Physiologie
 CHU de MARTINIQUE
 Tel : 0696 19 44 99

Pascal BLANCHET

Chirurgie Urologique
 CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
 Tel : 05 90 89 13 95 - Tel/Fax 05 90 89 17 87

André-Pierre UZEL

Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
 CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES
 Tel : 05 90 89 14 66 – Fax : 0590 89 17 44

Pierre COUPPIE

Dermatologie
 CH de CAYENNE
 Tel : 05 94 39 53 39 - Fax : 05 94 39 52 83

Thierry DAVID

Ophtalmologie
 CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES
 Tel : 05 90 89 14 55 - Fax : 05 90 89 14 51

Suzy DUFLO

ORL – Chirurgie Cervico-Faciale
 CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES
 Tel : 05 90 93 46 16

Eustase JANKY

Gynécologie-Obstétrique
 CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES
 Tel 05 90 89 13 89 - Fax 05 90 89 13 88

DE BANDT Michel

Rhumatologie
 CHU de MARTINIQUE
 Tel : 05 96 55 23 52 - Fax : 05 96 75 84 44

François ROQUES

Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
 CHU de MARTINIQUE
 Tel : 05 96 55 22 71 - Fax : 05 96 75 84 38

Jean ROUDIE

Chirurgie Digestive
 CHU de MARTINIQUE
 Tel : 05 96 55 21 01
 Tel : 05 96 55 22 71 - Fax : 05 96 75 84 38

Jean-Louis ROUVILLAIN

Chirurgie Orthopédique
 CHU de MARTINIQUE
 Tel : 05 96 55 22 28

SAINTE-ROSE Christian

Neurochirurgie Pédiatrique
 CHU de MARTINIQUE
 Tel : 0696 73 27 27

André CABIE

Maladies Infectieuses
 CHU de MARTINIQUE
 Tel : 05 96 55 23 01

Philippe CABRE

Neurologie
 CHU de MARTINIQUE
 Tel : 05 96 55 22 61

Raymond CESAIRE

**Bactériologie-Virologie-Hygiène option
 virologie**
 CHU de MARTINIQUE
 Tel : 05 96 55 24 11

Sébastien BREUREC

**Bactériologie & Vénérologie
 Hygiène hospitalière**
 CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
 Tel : 05 90 89 12 80

Maryvonne DUEYMES-BODENES

Immunologie
 CH de CAYENNE
 Tel : 05 96 55 24 24

Annie LANNUZEL

Neurologie
 CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
 Tel : 05 90 89 14 13

Louis JEHEL

Psychiatrie Adulte
 CHU de MARTINIQUE
 Tel : 05 96 55 20 44

Mathieu NACHER

Epidémiologie
 CH de CAYENNE
 Tel : 05 94 93 50 24

Michel CARLES

Anesthésie-Réanimation
 CHU de POINTE-A-PITRE/BYMES
 Tel : 05 90 89 17 74

Magalie DEMAR-PIERRE

Parasitologie et Infectiologie
 CH de CAYENNE
 Tel : 05 94 39 53 09

Vincent MOLINIE

Anatomie Cytologie Pathologique
 CHU de MARTINIQUE
 Tel : 05 96 55 20 85/55 23 50

Philippe KADHEL

Gynécologie-Obstétrique
 CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES
 Tel : 0690 39 56 28

Jeannie HELENE-PELAGE

Médecine Générale
 Cabinet libéral au Gosier
 Tel : 05 90 84 44 40 - Fax : 05 90 84 78 90

MEJDOUBI Mehdi

Radiologie et Imagerie
 CHU de MARTINIQUE
 Tel : 0696 38 05 20

VENISSAC Nicolas

**Chirurgie Thoracique
 Et cardiovasculaire**
 CHU de MARTINIQUE
 Tel : 0696 03 86 87

DJOSSOU Félix

**Maladies Infectieuses
 Et tropicales**
 CH de CAYENNE
 Tél : 0694 20 84 20

Christophe DELIGNY

Gériatrie et biologie du vieillissement
 CHU de MARTINIQUE
 Tel : 05 96 55 22 55

Narcisse ELENGA

Pédiatrie
CH de CAYENNE
Tel : 06 94 97 80 48

Karim FARID

Médecine Nucléaire
CHU de MARTINIQUE
Tel : 05 96 55 24 61

Moustapha DRAME

Epidémiologie Economie de la Santé
CHU de MARTINIQUE

Professeurs des Universités Associé

Franciane GANE-TROPLENT

Médecine générale
Cabinet libéral les Abymes
Tel : 05 90 20 39 37

Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

Jocelyn INAMO

Cardiologie
CHU de MARTINIQUE
Tel : 05 96 55 23 72 - Fax : 05 96 75 84 38

Fritz-Line VELAYOUDOM épouse CEPHISE

Endocrinologie
CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
Tel : 05 90 89 13 03

Marie-Laure LALANNE-MISTRIH

Nutrition
CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
Tel : 05 90 89 13 00

TABUE TEGUO Maturin

**Médecine interne : Gériatrie et biologie
Du vieillissement**
CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
Tel : 0690 30 85 04

GELU-SIMEON Moana

Gastroentérologie
CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES
Tel : 06 90 83 78 40 - Fax : 05 90 75 84 38

BACCINI Véronique

Hématologie, Transfusion
CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
Tel : 05 90 89 12 77

MASSE Franck

Médecine Générale
Tél : 0596 56 13 23

CARRERE Philippe

Médecine Générale
Tél : 0690 99 99 11

Chefs de Clinique des Universités - Assistants des Hôpitaux

DARCHE Louis †

Chirurgie Générale et Viscérale
CHU de MARTINIQUE
Tel : 05 96 55 21 01

LEFEVRE Benjamin

Maladies Infectieuses
CHU de POINTE-A-PITRE
Tel : 06 90 51 52 47

BUTORI Pauline

ORL
CHU de POINTE-A-PITRE
Tel : 0590 89 14 50

BONIFAY Timothée

Médecin Générale
CHU de Cayenne Croix rouge
Tel : 06 90 99 99 11

DURTETTE Charlotte

Médecine Interne
CHU de MARTINIQUE
Tel : 05 96 55 22 55

RENARD Guillaume

Chirurgie Orthopédique
CHU de MARTINIQUE
Tel : 06 96 26 27 33

GUERIN Meggie

Parasitologie et Mycologie
CH de CAYENNE
Tel : 06 70 86 88 91

SYLVESTRE Emmanuelle

Maladies Infectieuses
CHU de MARTINIQUE
Tel : 06 20 60 31 36

POUY Sébastien

Cardiologie
CHU de MARTINIQUE
Tel : 06 66 44 56 15

Urologie

DEBBAGH Hassan

CHU de MARTINIQUE
Tel : 0596 55 22 71

HENNO Florent

Anesthésiologie/Réanimation
CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
Tel : 06 37 85 15 28

BANCEL Paul

ORL
CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
Tel : 05 90 93 46 16

MONFORT Astrid

Cardiologie
CHU de MARTINIQUE
Tel : 05 96 55 23 72

PARIS Eric

Réanimation
CHU POINTE-A-PITRE/ABYMES
Tel : 05 94 39 53 39

JEREMIE Jean-Marc

Psychiatrie
CHU de MARTINIQUE
Tel : 05 96 55 20 44

TRAMIER Ambre

Gynécologie Obstétrique
CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
Tel : 0590 89 19 89

PIERRE-JUSTIN Aurélie

Neurologie
CHU POINTE-A-PITRE/ABYMES
Tel : 05 90 89 13 40

MOUREAUX Clément

Urologie
CHU POINTE-A-PITRE/ABYMES
Tel : 05 90 89 13 95

CARPIN Jamila

Médecine Générale
Cabinet du Dr GANE-TROPLENT Franciane
Tel : 0690 72 12 04

PLACIDE Axiane

Médecine Générale
CHU de MARTINIQUE
Tel : 0690 30 75 19

NIEMETZKY Florence

Médecine Générale
CH de CAYENNE
Tel : 0694 16 15 31

BLAIZOT Romain

Dermatologie
CH de CAYENNE
Tel : 0694 08 74 46

REMERCIEMENTS

À **Monsieur le Professeur André Cabié**, vous me faites l'honneur de présider ce jury.

À **Monsieur le Professeur François Roques**, merci d'avoir accepté de juger ce travail.

À **Monsieur le Professeur Jean Roudié**, merci d'avoir accepté de juger ce travail.

À **Monsieur le Docteur Yannick Brouste, chef de service des urgences de Fort de France, directeur de thèse**, merci pour la confiance que tu m'as accordée et merci pour ton soutien.

A **Monsieur le Docteur Dabor RESIERE**, merci d'avoir accepté de travailler à mes côtés et de m'avoir accordé ta confiance.

A **Monsieur le Docteur Hatem Kallel**, merci pour votre implication dans ma thèse et votre efficacité, vous avez toute ma reconnaissance.

A **Mme Gaudoux**, archiviste, merci pour votre patience, votre aide et votre efficacité.

A **Mr Claude Olive**, bactériologiste, merci pour votre aide

A **Mme Theodose**, bactériologiste, merci pour votre aide

A **mon neveu et ma nièce**, même si vous êtes loin, toutes ces années de sacrifice ont porté leur fruit, j'espère que vous êtes fiers de votre tata, ce travail vous est dédié.

A **mon père**, parce que même si tu n'es plus là pour voir l'aboutissement de ces années d'études auxquelles tu tenais tant, tu aurais été fier j'en suis sûre. Ta fille est désormais Docteur en médecine, tu en rêvais, je l'ai fait. Ce travail est pour toi. Je ne t'oublie pas, et je ne t'oublierai jamais. On n'oublie pas, on vit avec.

A **ma famille, mes sœurs, ma mère et mon beau-père**, parce que même si vous n'êtes pas présents physiquement, vous êtes toujours dans mes pensées et j'espère que vous êtes fiers. Les sacrifices sont enfin récompensés

A **ma petite nièce qui vient de naître, Océane**, bienvenue parmi nous.

ABREVIATION

Angio-TDM : angio-tomodensitométrie

ATB : antibiotique

AVC : accident vasculaire cérébral

BGN : bacille gram négative

BGP : bacille gram positive

Bpm : battements par minute

CGR : culot globulaire

C3G : céphalosporine de 3^{ème} génération

CHU : centre hospitalo-universitaire

CNIL : comité national informatique et liberté

CPK : créatine phosphokinase

CRP : protéine C réactive

Bl : *Bothrops lanceolatus*

DIM : département d'information médicale

ECG : électrocardiogramme

ETO : échographie transoesophagienne

FC : fréquence cardiaque

FdR CV : facteurs de risque cardio-vasculaire

FR : fréquence respiratoire

GB : globules blancs

IDM : infarctus du myocarde

IRM : imagerie par résonance magnétique

IAV : immunothérapie antivenimeuse

MID : membre inférieur droit

MIG : membre inférieur gauche

MSD : membre supérieur droit

MSG : membre supérieur gauche

PFC : plasma frais congelé

PAD : pression artérielle diastolique

PAM : pression artérielle moyenne

PAS : pression artérielle systolique

SAMU : service d'aide médicale urgente

SpO₂ : saturation en oxygène

TCA : temps de céphaline activé

TDM TAP : tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne

TABLE DES MATIERES

Liste des professeurs des universités	page 2
Remerciements.....	page 8
Abréviations.....	page 9
Table des matières.....	page 10
Résumé.....	page 11
Introduction.....	page 13
Objectifs de l'étude.....	page 15
Matériel et méthodes.....	page 15
Résultats.....	page 17
1) Caractéristiques cliniques de la population étudiée.....	page 18
2) Données démographiques.....	page 19
3) Examens complémentaires.....	page 21
4) Prise en charge.....	page 21
5) Complications.....	page 22
6) Suivi des patients.....	page 26
Discussion.....	page 27
Conclusion.....	page 30
Références bibliographiques.....	page 31
Annexes.....	page 34
Protocole.....	page 37
Serment d'Hippocrate.....	page 39

RÉSUMÉ

Introduction : Les morsures de serpent par *Bothrops lanceolatus* en Martinique, représentent 30 cas en moyenne par an. Toute morsure par ce serpent, unique en Martinique, peut être à l'origine de complications thrombotiques graves à type d'infarctus cérébral, pulmonaire ou myocardique, mettant en jeu le pronostic vital ou fonctionnel. La composition du venin et les mécanismes lésionnels sont à ce jour en cours d'évaluation. Une immunothérapie antivenimeuse spécifique, le Bothrofav2, disponible depuis 2011, a permis une réduction significative de la morbi-mortalité, et des cas d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques induits par l'envenimation. Néanmoins, d'autres complications, de type infectieuses, existent et peuvent être tout aussi sévères. L'objectif de cette étude était d'étudier les complications infectieuses des envenimations par morsures de *Bothrops lanceolatus*.

Méthode : Etude descriptive, rétrospective, portant sur une période de 7 ans, allant du 1er février 2011 au 4 septembre 2018, incluant tous les patients admis aux urgences et en réanimation au CHU de Martinique pour morsure de serpent par *Bothrops lanceolatus*. Les données ont été complétées via les dossiers médicaux à l'aide des logiciels des urgences, Dx Care, x-plore et cyberlab. Les données cliniques et biologiques ont été rapportées et analysées.

Résultats : Cent soixante-dix patients (121 hommes et 49 femmes) ont été inclus et 76 ont été exclus. Dix-sept patients (10%) ont été infectés dont 18% présentaient une douleur majorée, 4% un abcès, 11% un érythème, 3% une cellulite, 3% une nécrose et 1% une fasciite nécrosante. Cinq patients avaient une envenimation de grade II, 8 de grade III et 4 de grade IV. Aucun des patients de grade II n'avaient reçu d'antibioprophylaxie, 5 des 8 patients de grade III et 3 des 4 patients de grade IV en avaient reçue. Les bactéries retrouvées étaient *Aeromonas hydrophila* dans 3 cas, *Morganella morganii* dans 2 cas, streptocoque du groupe A, streptocoque du groupe B, et *Klebsielle pneumoniae* dans un cas chacun.

Conclusion: Les complications infectieuses par morsure de *Bothrops lanceolatus* surviennent chez environ 10% des patients envenimés, avec une forte prédominance pour les grades III et IV. Une antibiothérapie adaptée à l'écologie bactérienne de la cavité buccale du *Bothrops lanceolatus* devrait donc être recommandée à tous les patients de grade III et IV de façon préventive ainsi qu'à tout patient présentant une infection documentée quel que soit le grade d'envenimation.

ABSTRACT

Infectious complications following snakebite by *Bothrops lanceolatus* in Martinique. About 170 cases

Introduction: Infections due to snakebites are considered rare but potentially life-threatening. *Bothrops lanceolatus* snakebite in Martinique represents an average of 30 cases per year. Any bite by this unique snake in Martinique may result in severe thrombotic complications such as cerebral infarction, pulmonary or myocardial, involving life or functional prognosis. Snake venoms composition and injury mechanisms are currently being evaluated. Specific antivenom immunotherapy, Bothrofav 2, which has been available since 2011, has led to significant reduction in mortality and ischemic stroke cases induced by envenomation. However, other infectious complications exist and may be life-threatening. The aim of this study was to study the infectious complications of *Bothrops lanceolatus* envenomation.

Methods: Observational, retrospective study over a period of seven years between 2011 and 2018, including all successive patients admitted for snakebites in the Department of Emergency Medicine and Medical and Surgical Critical Care at the University Hospital of Martinique. Clinical and biological data were reported using the Dx Care, x-plore et cyberlab softwares of the Emergency Medicine and analyzed.

Results: On hundred and seventy patients (121 men and 49 women) were included and 76 excluded. Seventeen (10%) patients were infected, including 18% with increased pain, 4% with an abscess, 11% with erythema, 3% cellulitis, 3% necrosis and 1% necrotizing fasciitis. Five patients presented grade II envenomation, 8 patients grade III envenomation and 4 patients grade IV envenomation. None of the grade II envenomation patients received prophylactic antibiotic while 5 out of the 8 grade III envenomation patients and 3 out of the 4 grade IV envenomation patients received prophylactic antibiotics. The bacteria found were *Aeromonas hydrophilia* in 3 cases, *Morganella morganii* in 2 cases, group A streptococcus, group B streptococcus, and *Klebsiella pneumoniae* in one case for each.

Conclusion: Infectious bite-related complications of *Bothrops lanceolatus* account for approximately 10% of the cases, with a strong predominance for grade III and IV. Antibiotics adapted to the bacterial ecology of the oral cavity of *Bothrops lanceolatus* is recommended to all grade III and IV envenomation patients preventively and to any patient with documented infection, regardless of the degree of envenomation.

INTRODUCTION

Les morsures de serpent représentent environ 5 millions de cas et plus de 125 000 décès par an dans le monde (1). En Martinique, sont recensés environ 30 cas de morsures de *Bothrops lanceolatus*, membre de la famille des Viperidae de type crotalinae (2,3). Cette espèce unique, endémique en Martinique, est responsable de complications thrombotiques graves à type d'infarctus cérébraux, pulmonaires ou myocardiques, en induisant des troubles de la coagulation et des lésions endothéliales, mettant en jeu le pronostic vital ou fonctionnel (4,5,6).

Ces complications apparaissaient entre une heure et six jours après la morsure et pouvaient survenir chez des patients ayant des bilans de coagulation normaux. Une première immunothérapie antivenimeuse (IAV), Bothrofav1[®], était disponible depuis 1991 et avait permis une réduction significative de la morbi-mortalité. Mais, en 2004, une recrudescence des cas d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques induits par l'envenimation malgré l'administration précoce d'IAV, a remis en cause son efficacité et fait produire un second IAV spécifique, le Bothrofav2[®], disponible depuis février 2011 (7). Les profils chromatographiques (HPLC) et électrophorétiques (SDS-PAGE), ainsi que les activités létale, hémorragique, défibrinante, coagulante, thrombotique, protéolytique, fibrinolytique et phospholipasique, ainsi que la neutralisation des activités toxiques et enzymatiques du venin de BI, ont depuis été étudiées sur un modèle animal, à l'institut Clodomiro Picado de l'Université de Costa Rica (7,8,9). A ce jour, l'explication de cette recrudescence d'accidents thrombotiques n'est pas claire.

De bons résultats ont été observés avec la nouvelle IAV, Bothrofav2, en termes de tolérance et d'efficacité. Aucune complication thrombotique ni décès après morsure par *Bothrops lanceolatus* n'ont été rapportés (8,9,10). C'est pourquoi, la prise en charge des morsures de *Bothrops lanceolatus* consiste en l'administration, le plus tôt possible, de cet anti-venin spécifique, le Bothrofav 2, désormais le seul traitement validé et recommandé par l'OMS. Cette IAV doit être administrée précocement, dans les 6 heures suivant l'envenimation.

Néanmoins, dans les suites d'une morsure par *Bothrops lanceolatus*, des complications locales combinant douleur sévère et œdème local important sont observées, aussi rapidement que dans les minutes qui suivent la morsure. Des complications infectieuses sévères ont même été rapportées. Les infections des tissus mous constituent, en effet, une complication grave redoutable des morsures de serpent. Elles peuvent entraîner des nécroses tissulaires, des bactériémies et parfois à l'extrême un choc septique.

En effet, la flore bactérienne buccale des serpents de la catégorie *Bothrops lanceolatus* est riche et polymicrobienne. Des analyses de la flore orale bactérienne des serpents en Martinique, a permis d'identifier des dizaines de bactéries. Ont été principalement retrouvées *Aeromonas hydrophila*, *Morganella morganii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Bacillus spp*, *Enterococcus spp* (11,12). Ce sont ces

mêmes bactéries qui sont d'ailleurs retrouvées dans les infections formant des abcès après morsure de serpent. Il est donc fort probable que ces infections post-morsure soient liées à l'inoculation de bactéries dans la plaie provenant de la cavité buccale des serpents. De façon intéressante, leur résistance aux antibiotiques varierait selon la région de provenance du serpent et des résistances environnementales.

L'antibioprophylaxie systématique après morsure par *Bothrops lanceolatus* est discutée. D'un côté, il semblerait que le venin de serpent de crotale ait une activité antibactérienne et des concentrations bactéricides dans son venin qui limiterait les infections après morsure, y ont été mesurées. Le venin aurait un large spectre d'activité bactéricide sur les bactéries aérobies gram négatif et positif. Il serait actif contre les staphylocoques, *Pseudomonas aeruginosa*, Enterobacter, Citrobacter, Proteus, et Morganella (13). D'un autre côté, les effets locaux du venin pourraient créer un environnement favorable au développement des bactéries, dont la prolifération est clairement favorisée par la nécrose tissulaire, l'œdème et les atteintes vasculaires dues aux différents composants du venin et à ses propriétés protéolytiques.

Ainsi, à la suite d'une morsure, on a constaté que l'inoculation de bactéries présentes dans la bouche, sur les crocs ou dans le venin de *Bothrops lanceolatus*, (14) était à l'origine d'infections avec formation d'abcès, principalement à *Aeromonas hydrophila* (Bacille à Gram négatif). Les morsures pouvaient être aussi responsables de fasciites nécrosantes, rarement chez l'homme sain mais plus fréquemment chez les patients à risque, comme les immunodéprimés ou les patients présentant des plaies en milieu aquatique. *Aeromonas hydrophila* est, en fait, un germe reconnu comme responsable d'infections des tissus mous et de diarrhée. (15). Elle est retrouvée dans les eaux d'égout, les eaux douces, les eaux stagnantes et les matières fécales. Elle est aussi responsable de maladies chez les reptiles, les poissons et les amphibiens.

D'autres bactéries comme *Morganella morganii*, ont également été identifiées au sein des abcès après morsure par *Bothrops lanceolatus*. Ce sont aussi les mêmes bactéries qui avaient été retrouvées dans la bouche et sur les crocs des serpents du genre *Bothrops*, ou plus communément chez les Viperidae. Des staphylocoques, des streptocoques du groupe D, des clostridium et des Entérobactéries de type *Escherichia coli* et *Enterococcus faecalis* étaient également retrouvées (14, 16, 17). *Staphylocoque aureus*, parfois retrouvé, n'était par contre, pas présent dans la bouche du serpent, ce qui signifiait qu'il provenait plutôt de la peau de la victime, avec une infection favorisée par les enzymes présentes dans le venin du serpent. *Serratia marcesens* (entérobactérie) était plus rarement retrouvée mais pouvait être responsable de cellulites bulleuses.

Ainsi, la plupart des bactéries retrouvées après morsure par *Bothrops lanceolatus* étaient donc des bacilles à Gram négatif, sensibles aux aminoglycosides, chloramphénicol et triméthoprim-sulfaméthoxazole. C'est pourquoi, suite à ces constatations, une triple antibiothérapie par céphalosporine de 3ème génération, aminoside et métronidazole, adaptée à l'écologie bactérienne de la

cavité buccale de *Bothrops lanceolatus*, avait été recommandée de façon préventive à tous les patients de grade III et IV et à tout patient présentant une infection documentée quel que soit le grade d'envenimation.

Objectifs de l'étude :

L'objectif principal de cette étude était de décrire les complications infectieuses des envenimations par *Bothrops lanceolatus*.

Les objectifs secondaires étaient:

- d'identifier la fréquence des bactéries responsables de ces infections ;
- d'établir un protocole de prise en charge médicale permettant d'instaurer une antibioprophylaxie et une antibiothérapie adaptée selon le stade de gravité de la morsure.

MATERIEL ET METHODES

Etude descriptive, rétrospective, menée au Centre Hospitalier de Martinique du 1er février 2011 au 04 septembre 2018, incluant tous les patients admis aux Urgences et en Réanimation au CHU de Martinique (CHUM) pour morsure de serpent par *Bothrops lanceolatus*.

Population étudiée

Les patients admis au CHUM avec une symptomatologie évocatrice de morsures de serpent étaient répertoriés. Les critères diagnostiques cliniques, biologiques et radiologiques étaient appliqués.

Critères d'inclusion

- Enfants et adultes de tout âge
- Diagnostic de morsure de serpent établi par le clinicien en charge

Critères d'exclusion

- Présence de trop nombreuses données manquantes
- Absence de dossier médical informatique ou papier.
- Absence d'argument pour une morsure de serpent
- Morsure de scolopendre
- Appel pour un conseil médical ou un serpent sur la voie publique ou dans l'habitat sans morsure

Recueil de données

Le recueil de données des patients a été réalisé à l'aide du logiciel du DIM, de la liste de délivrance du Bothrofav de la pharmacie du CHU et du logiciel centaure du Samu. Les données ont été complétées via les dossiers médicaux papiers et informatiques et à l'aide des logiciels des urgences, Dx Care, x-plore et cyberlab. Les données cliniques et biologiques ont été rapportées et analysées. Ainsi, les données démographiques (âge, sexe, antécédents médicaux et comorbidités), les signes cliniques évocateurs de morsure par *Bothrops lanceolatus* (œdème, douleur, troubles digestifs, états de choc), la date de survenue, le siège de la morsure, le temps entre la morsure et l'administration de l'immunothérapie ont été recueillis.

En raison du caractère rétrospectif et descriptif de l'étude, les patients n'ont pas signé de document écrit. La déclaration à la CNIL a été faite.

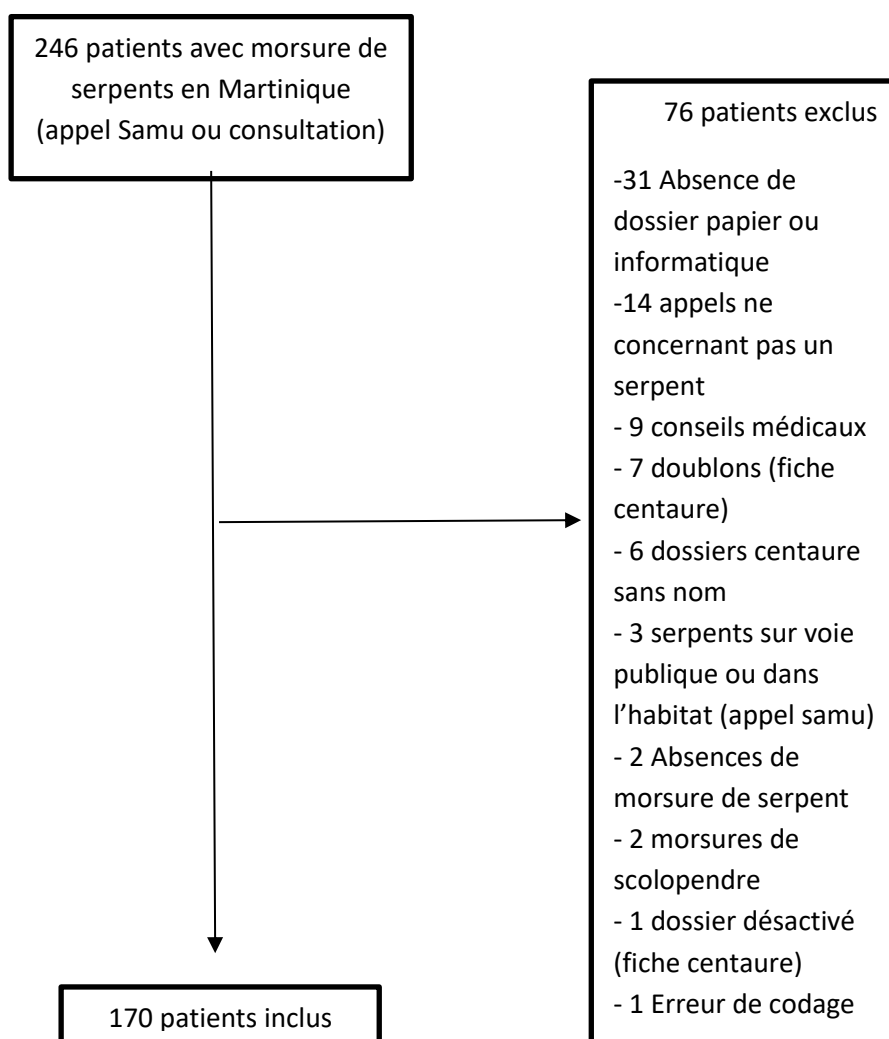
Analyse statistique

Les données ont été recueillies via le logiciel excel microsoft 2007. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS version 24 à partir du tableau de recueil des données. Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne \pm écart-type (SD) et les variables qualitatives en effectifs et pourcentages.

RESULTATS

Sur les 246 patients recensés pour morsure de serpent par le *Bothrops lanceolatus*, 76 patients ont été exclus pour les raisons suivantes : absence de dossier médical (N=31), appels ne concernant pas des serpents (N=14), appels pour conseil médical (N=9), doublons (N=7), fiches SAMU sans nom (N=6), appels pour des serpents sur la voie publique (N=3), absence de morsure par un serpent (N=2), morsures de scolopendre (N=2), dossier désactivé (N=1) et dossier mal codé (N=1). Au total, 170 patients ont été inclus (cf. diagramme de flux).

Figure 1. Diagramme de flux



1) Caractéristiques de la population étudiée

Parmi les patients inclus, 22 (14%) patients étaient admis en Unité Soins Continus (USC) et 3 (2%) en réanimation nécessitant un recours à la ventilation mécanique invasive dans un contexte de coma, de défaillance respiratoire. L'âge moyen était de 45 ans (range 7-89) et 121 patients (71%) étaient des hommes. Le sex-ratio était de 2,5 (121 hommes, 49 femmes).

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques de la population étudiée

Caractéristiques	Moyenne (+/- SD)	Effectif % (nb)
Hommes		71% (121)
Femmes		29% (49)
Sexe ratio (M/F) : 2,5		
Age (années)	45 (+/-18)	
<i>Antécédents</i>		
FdR CV		17% (28)
Immunodépression		3% (4)
Coagulopathie		2% (4)
Agriculteur		22% (38)
Randonneur		28% (47)
Morsure de serpent		6% (10)
<i>Constantes</i>		
FC (/min)	80 (+/-16)	
Température (°C)	36,8 (+/-0,5)	
<i>PA (mmHg)</i>		
PAS	138 (+/-24)	
PAD	81 (+/-14)	
PAM	100 (+/-16)	
SpO ₂ (%)	98 (+/-2)	
<i>Signes cliniques</i>		
Saignement local		54% (91)
Œdème (nombre de segments de membre)	1,5 (+/-0,7)	
Douleur		96% (163)
Grade	2,1 (+/-0,7)	

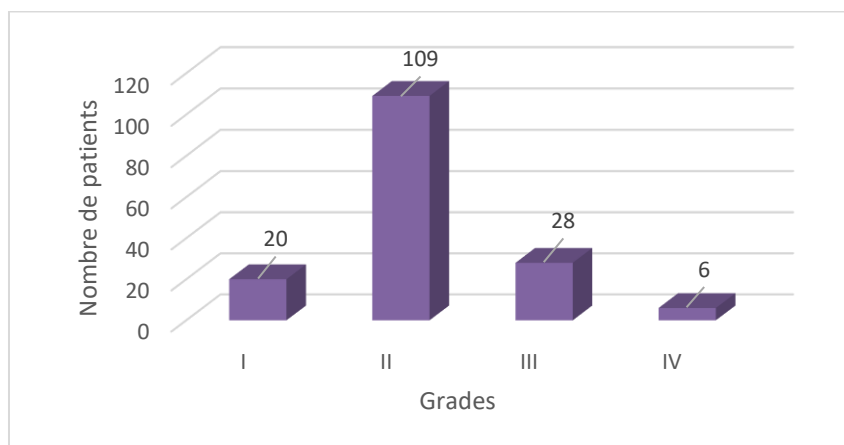
Environ 17% des patients présentaient des facteurs de risque cardiovasculaires, 3% une immunodépression, 2% une coagulopathie et 6% un antécédent de morsure de serpent.

Environ 22 % des patients étaient des agriculteurs et 28% des randonneurs. Les autres patients avaient été mordus lors d'activité de jardinage au domicile ou dans l'enceinte de leur domicile. L'animal était identifié dans seulement 27% (45) des cas.

Dans 96% des cas, la douleur était présente. Un saignement local était visible dans 54% des cas. Le nombre de segments de membre touchés était de 1,5 (+/-0,7). Le grade était en moyenne de 2,1 (+/-0,7) avec un minimum à 1 et maximum à 4.

Vingt patients présentaient une envenimation de grade I, 109 grade II, 28 grade III et 6 grade IV (résumé figure 4)

Figure 2 : Répartition des patients selon le grade de l'envenimation



2) Données démographiques

La figure 3 représente le nombre de morsures par année. Nous avons recensé 24 morsures en 2011 (à partir du 1^{er} février), 19 en 2012, 25 en 2013, 27 en 2014, 12 en 2015, 26 en 2016, 21 en 2017, 16 en 2018 (jusqu'au 4 septembre).

Le secteur nord atlantique représentait le lieu où l'on recensait le plus de morsures avec 42% (60) des cas d'envenimation contre 8% (11) dans le secteur nord caraïbe. Dans le centre, 29% (41) des patients avaient été mordus contre 22% (31) dans le sud (résumé figure 4)

Figure 3 : Répartition du nombre de morsures par année

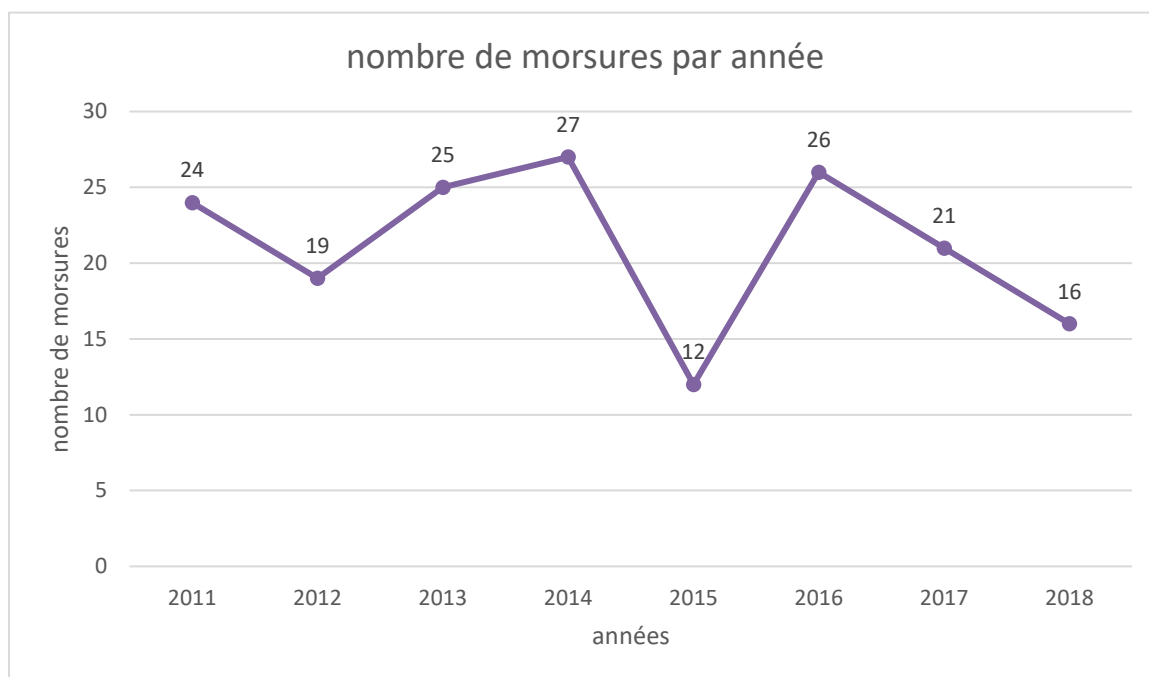
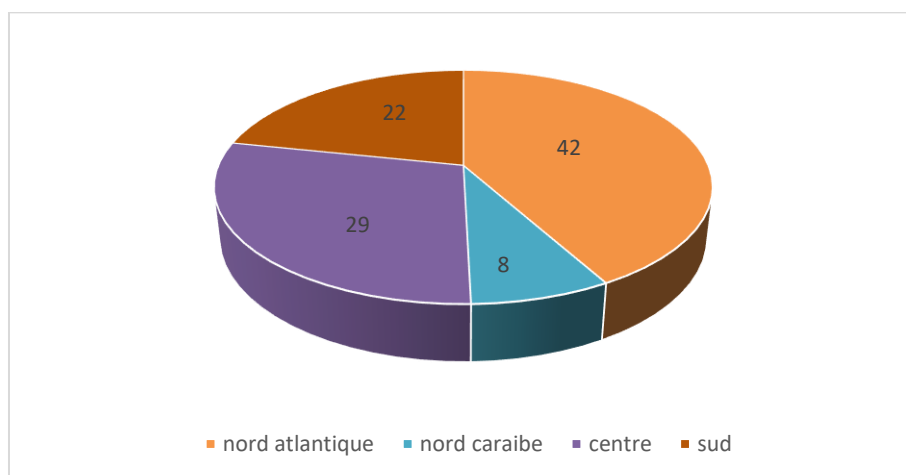


Figure 4 : Répartition géographique des lieux de morsures (%)



3) Examens complémentaires

Une augmentation moyenne des CPK à 301,1 (+/-157,4) était retrouvée. Treize patients présentaient une thrombopénie $< 150\ 000/\text{mm}^3$, 11 patients avaient un TP $< 80\%$, aucun patient n'avait un fibrinogène $< 1\text{g/l}$ et 29 patients avaient des GB $> 10\ \text{g/l}$.

Cent-deux patients (60%) ont eu un ECG à l'entrée aux urgences, 22 patients (13%) ont bénéficié d'une IRM cérébrale qui ne retrouvait pas de thrombose cérébrale. Enfin, 29 (17%) ont eu un écho-doppler du membre mordu avec une seule thrombose retrouvée dans le cadre d'un anévrysme thrombosé formé suite à la morsure.

4) Prise en charge

Environ 47% (80) des patients ont appelé le SAMU avant de se rendre aux urgences, 10% (16) ont été pris en charge par le SAMU par voie terrestre et 2% (3) par voie hélicoptérée. Le délai de prise en charge aux urgences après la morsure était en moyenne de 2,4 h (+/-4,0).

Tableau 2 : Examens et thérapeutiques

Examens et thérapeutiques	Moyenne (+/- SD)	Effectif % (nb)
ECG d'entrée		60% (102)
Antibioprofylaxie		16,7 (28)
VAT		34% (57)
<i>Administration de Bothrofav</i>		91% (154)
Délai d'administration (h)	3,8 (+/- 5,2)	
Dose initiale (flacons)	1,7 (+/-1,3)	
Dose supplémentaire (flacons)		12% (19)

Dans 91 % des cas, le Bothrofav était administré au patient, dans un délai de 3,8 h (+/- 5,2) après l'admission. En moyenne la dose utilisée était de 1,7 flacons (+/-1,3) avec un minimum de 0 flacons contre 6 flacons maximum. Environ 13% des patients ont bénéficié d'une dose supplémentaire.

Une VAT était effectuée pour 34% des patients, et une antibioprofylaxie était administrée dans 28% des cas.

La durée moyenne d'hospitalisation était de 2,1 jours (+/-4,6). Environ 35% ont été hospitalisés dans un service de médecine, 32% ne sont passés qu'aux urgences, 14% des patients ont été admis en unité de soins continus, 8% sont restés en unité de courte hospitalisation et 6% des patients ont reçu un traitement pendant quelques heures au déchocage avant de regagner leur domicile. Enfin, 2% ont été hospitalisés en dermatologie, 2% dans le service d'orthopédie et 2% dans le service de réanimation. Soixante-huit patients (40%) ont nécessité un traitement ambulatoire. A leur sortie, une ordonnance à base d'antalgiques et d'antibiotiques leur a été délivrée.

5) Complications

Tableau 3 : Complications infectieuses

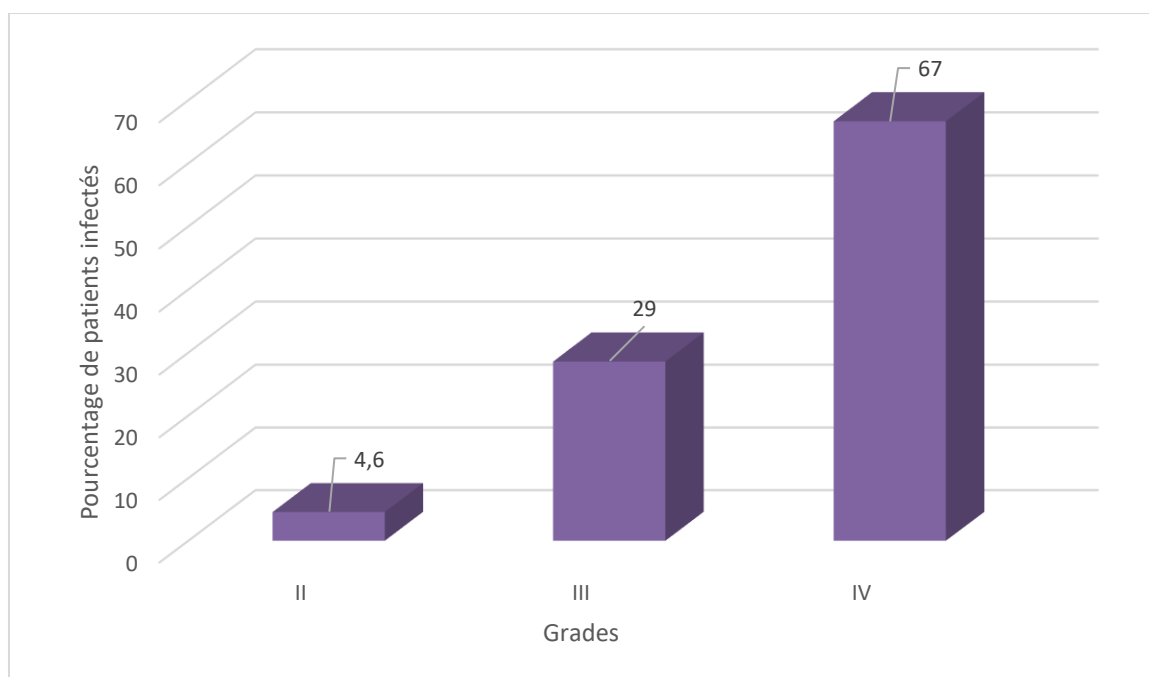
	Effectif % (nb)
Infections	10% (17)
<i>Siège de la morsure</i>	
MIG	32% (55)
MSG	26% (44)
MID	25% (43)
MSD	15% (26)
<i>Signes cliniques</i>	
Majoration de douleur	18% (28)
Abcès	4% (7)
Erythème	11% (17)
Cellulite	3% (4)
Nécrose	3% (5)
Fasciite nécrosante	1% (1)
Gangrène	0 (0)
Bactériémie	2% (3)

Environ 10% des patients ont développé une infection après morsure par *Bothrops lanceolatus*: 3% de grade II, 5% de grade III et 2% de grade IV. Près de 18% d'entre eux présentaient une majoration de douleurs, dont seulement 1 isolément. Environ 4% présentaient un abcès ou un phlegmon, 11% un érythème ou un érysipèle, 3% une cellulite, 3% une nécrose tissulaire locale ou une myonécrose et 1% une fasciite nécrosante. Aucun patient n'a présenté de gangrène et trois patients ont eu une bactériémie.

Dans 32% des cas, la morsure siégeait au niveau du MIG, 26% au MSG, 25% au MID et 15% au MSD. Au total, dans 58% des cas, la morsure concernait les membres inférieurs alors que pour 42%, elle concernait les membres supérieurs.

Au total, 4,6% des patients appartenant au grade II se sont infectés, 29% des patients de grade III et 67% des patients de grade IV (résumé figure 5)

Figure 5 : Répartition des patients infectés selon le grade

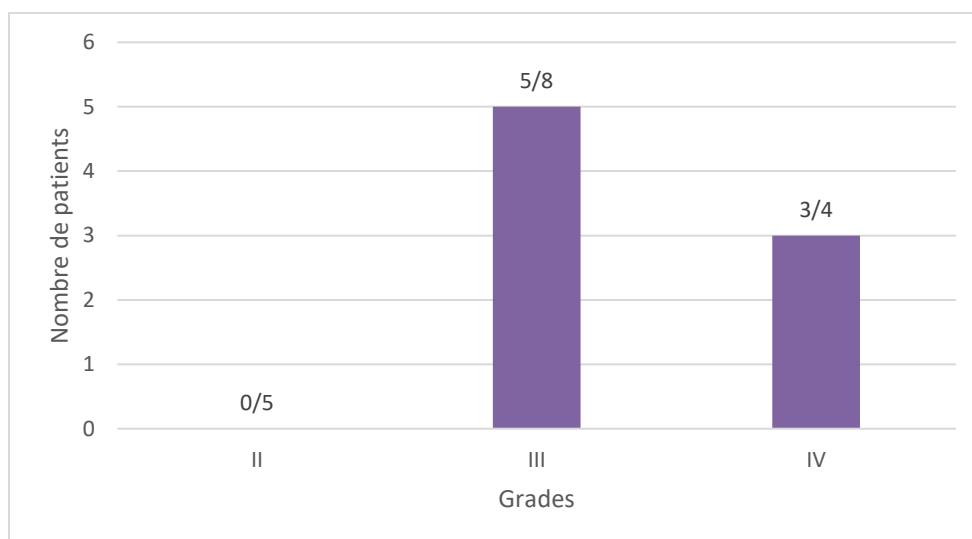


Parmi les 17 patients infectés, 8 avaient en fait reçu une antibioprofylaxie : 2 par amoxicilline-acide clavulanique, 2 par ceftriaxone-métronidazole-gentamycine, 2 par céfotaxime-métronidazole-gentamycine, 1 par céfotaxime seul et 1 par ceftriaxone-métronidazole.

Dans toute la population confondue (infectés et non infectés) 17 patients sur les 34 soit 50% des patients appartenant aux grades III et IV ont reçu une antibioprofylaxie. Et 9 patients sur les 129 soit 7% des patients aux grades I et II ont reçu une antibioprofylaxie.

Tableau 4: Antibio prophylaxie reçue

Antibio prophylaxie	Effectif % (nb)
Amoxicilline-acide clavulanique	29% (8)
Céfotaxime/ceftriaxone	61% (17)
Gentamycine	43% (12)
Métronidazole	43% (12)

Figure 6 : Antibio prophylaxie reçue en fonction du grade chez les patients infectés

Aucun des patients sur les 5 infectés au grade II n'ont eu d'antibio prophylaxie ; à l'inverse, 5 sur 8 au grade III et 3 sur 4 au grade IV en ont reçu une.

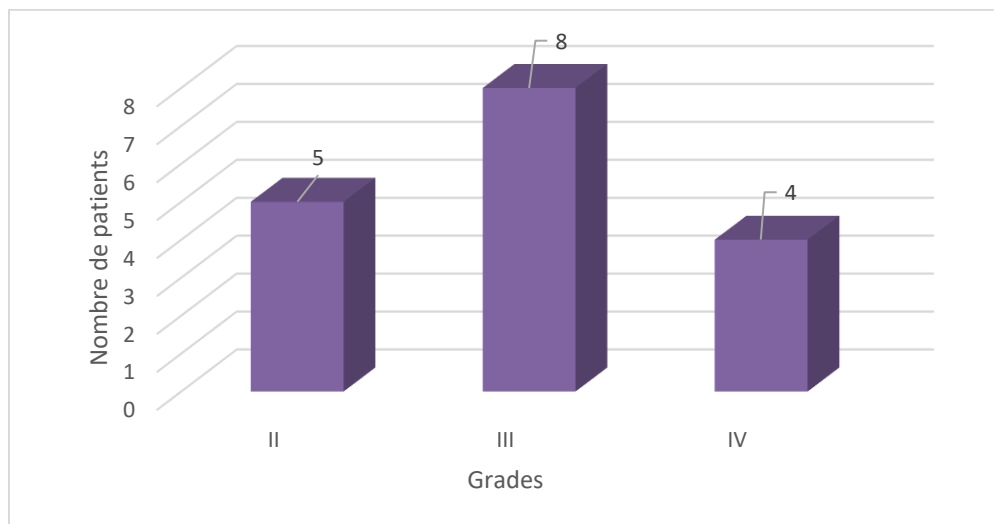
Parmi les 5 patients au grade II, aucun n'avait bénéficié d'une antibio prophylaxie. Deux patients présentaient un abcès et 3 un érythème. Un seul a bénéficié d'un prélèvement local et 3 ont eu une hémoculture. Les résultats étaient négatifs.

Parmi les 8 patients au grade III, 5 avaient reçu une antibio prophylaxie. Trois patients présentaient un abcès, 7 un érythème, et 1 une majoration de douleur. Un patient présentait une cellulite et une nécrose. Trois patients ont eu des hémocultures avec 2 bactériémies respectivement à streptocoque du groupe A et à *Morganella morganii*. Quatre patients ont eu un prélèvement local avec 2 positifs respectivement à *Aeromonas hydrophila* et *Morganella morganii*.

Parmi les 4 patients au grade IV, 3 seulement avaient reçu une antibio prophylaxie. Un patient avait une fasciite nécrosante avec cellulite, nécrose, abcès, érythème et majoration de douleur. Un patient avait un abcès, un érythème et une nécrose, un autre avait une cellulite et une nécrose, et 1 seulement un érythème. Deux patients ont eu des hémocultures, dont 1 était positive à *Klebsiella pneumoniae* BLSE

(cette dernière était liée à l'infection d'un cathéter central jugulaire). Les 4 ont eu un prélèvement local dont 2 étaient positifs respectivement à *Aeromonas hydrophila* seul et *Aeromonas hydrophila* + streptocoque de groupe B.

Figure 7 : Répartition des patients infectés en fonction du grade parmi les patients infectés



Les patients de grade II représentaient 30%, les patients de grade III, 47% et les patients de grade IV, 24% des patients infectés.

Au total, 11 prélèvements locaux ont été réalisés dont 5 étaient positifs. Neuf hémocultures (6%) ont été réalisées dont 3 étaient positives.

Tableau 5 : Bactéries identifiées

Bactéries identifiées	Effectif % (nb)	Amoxicilline	Amoxicilline-acide clavulanique	Cefotaxime	Ceftriaxone	Tazocilline
<i>Aeromonas hydrophila</i>	37,5 (3)	R	R	R		R
<i>Morganella morganii</i>	25 (2)	R	R	S		S
Streptocoque du groupe A	12,5 (1)	S	S	S		
Streptocoque du groupe B	12,5 (1)	S	S	S	S	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	12,5 (1)	R	R	R		R

Tableau 6 : Complications générales

Complications	Effectif % (nb)
Convulsion	1% (1)
AVC	0
IDM	0
Thrombose	1% (1)
Syndrome des loges	4% (6)
Choc	2% (3)
Trouble du rythme	1% (2)
Confusion	2% (3)
Infections	10% (17)
Décès	0 (0)

Un seul patient a été victime d'une crise convulsive, mais chez un épileptique connu, probablement non corrélé à sa morsure, il ne présentait pas d'anomalie à l'IRM cérébrale. Aucun AVC ni IDM n'a été observé. Une thrombose artérielle anévrysmale a été observée dans les suites de la formation d'un anévrysme au site de morsure.

Six patients ont eu un syndrome des loges, 3 un choc septique, 2 avaient un trouble du rythme mais pas de novo, 3 un état confusionnel et 17 présentaient une infection. Environ 5% soit 9 patients ont bénéficié d'une prise en charge chirurgicale.

Aucun décès n'a été constaté

8) Suivi des patients

Neuf patients (6%) ont bénéficié d'un suivi à 3 mois, 2 patients (1%) ont été suivi à 6 mois et 1 seul patient a été revu à 1 an.

DISCUSSION

A notre connaissance, cette étude est le premier travail traitant des complications infectieuses après morsure par *Bothrops lanceolatus*.

L'incidence des complications infectieuses était en moyenne de 10%. Les bactéries les plus fréquemment retrouvées étaient les suivantes : *Aeromonas hydrophila*, *Morganella morganii*, Streptocoque du groupe A, Streptocoque du groupe B et *Klebsiella pneumoniae*. Ces résultats sont similaires à ceux retrouvés dans la littérature, dans la flore orale bactérienne des serpents du genre *Bothrops* et en particulier le *Bothrops lanceolatus* de Martinique (12, 18, 19). Ces bactéries sont réellement responsables d'infections locales à type de dermo-hypodermite, fasciite nécrosante, abcès, et choc septique (16,20). Ces bactéries proviendraient possiblement de la flore digestive des proies ingérées par le serpent.

Les bactéries retrouvées dans la flore orale bactérienne des serpents en Amérique du sud, et notamment au Brésil sont similaires à celles rencontrées chez *Bothrops lanceolatus* : *Enterobacter sp*, *Providencia rettgeri*, *Providencia sp*, *Escherichia coli*, *Morganella morganii*, *Clostridium sp*, à l'exception d'*Aeromonas hydrophila* présent majoritairement chez le *Bothrops lanceolatus* (12, 18, 19). L'étude de Résière et al. a montré que l'*Aeromonas hydrophila* était présent dans 50% des cas (12). Dans 5% des cas, *Morganella morganii* et le *Serratia marcesens* étaient résistantes à l'amoxicilline-acide clavulanique. Quant à *Klebsiella pneumoniae*, elle aussi, était résistante à l'amoxicilline. Ces bactéries étaient, en revanche, sensibles au céfotaxime et à la ceftazidime. D'autres études, menées notamment en Chine sur les cobras et les vipères, ont retrouvé *Morganella morganii*, *Aeromonas hydrophila*, *Enterocoque faecalis*, *Proteus* et Staphylocoque à coagulase négative ainsi que différents *Clostridium*. Ces bactéries étaient, à l'inverse, sensibles au lévofloxacine et à l'amoxicilline-acide clavulanique (21,22).

Dans notre série, nous avons rapporté trois cas d'infection grave parmi nos patients hospitalisés, dont 2 en réanimation, pour lesquels les bactéries étaient résistantes aux antibiotiques usuels. L'exemple de ces trois patients nous laisse penser qu'il ne s'agissait pas de cas isolés, et que les bactéries retrouvées, notamment *Aeromonas hydrophila* et *Morganella morganii*, pouvaient être résistantes à certaines C3G justifiant dès lors l'introduction d'une antibioprofylaxie à plus large spectre que celle actuellement en place au CHUM pour les grades III et IV et qui contient le céfotaxime, le métronidazole et la gentamycine. Notons néanmoins que deux de ces patients avaient reçu de l'amoxicilline-acide clavulanique comme traitement.

Comme les infections post-morsures restent rares mais peuvent être sévères, il est légitime de penser que l'antibioprofylaxie doit rester réservée aux grades III et IV d'envenimation mais qu'elle devrait

se faire avec des antibiotiques de plus large spectre comme la pipéracilline-tazobactam. Une étude prospective est requise pour élucider cette hypothèse dans le futur.

Plusieurs études ont montré l'absence de réduction de la survenue d'une infection lorsque le patient bénéficiait d'une antibioprofylaxie malgré la sensibilité des bactéries à l'antibiotique utilisé. Ainsi, au Brésil, il est admis que l'antibioprofylaxie par chloramphénicol ou amoxicilline-acide clavulanique est inefficace malgré la sensibilité des bactéries. Il est suggéré que l'atteinte tissulaire induite par le venin du serpent pourrait être à l'origine d'une mauvaise biodisponibilité de l'antibiotique. (23, 24, 25). De façon intéressante, d'autres auteurs en Chine ont aussi proposé une antibioprofylaxie par amoxicilline-acide clavulanique ou lévofloxacine pour des morsures par cobra ou vipères, et ce dès le stade mineur de l'envenimation (22). Mais Blaylock et al. ont montré qu'il n'y avait pas de supériorité de l'antibioprofylaxie pour prévenir la survenue d'infections, suggérant qu'elle soit réservée aux cas présentant une nécrose de moins de 10% (21)

A Sao Paulo, des prélèvements microbiologiques des abcès ont montré la présence de *Morganella morganii*, *Escherichia coli*, *Providencia sp*, *Providencia rettgeri*, *Enterobacter sp*, Streptocoques du groupe D et Bactéroïdes (16,17, 26). De même, Nishioka et al. ont montré, à la suite de morsures par les serpents du genre *Bothrops*, la présence notamment dans les abcès, de *Morganella morganii*, Streptocoques du groupe D, Staphylocoques, Enterocoques et *Aeromonas hydrophila*. Ces bactéries étaient toutes sensibles au chloramphénicol, au céfotaxime et aux aminosides (16,27,28) . A Taiwan, une étude a montré la présence de bactéries gram négative, gram positive et des anaérobies dans les infections. Les principales bactéries retrouvées étaient *Morganella morganii* et les entérocoques. Un traitement par amoxicilline-acide clavulanique ou piperacilline-tazobactam s'était révélé être efficace (29).

Toutes ces données nous amènent à penser que les bactéries responsables des infections locales et régionales après morsure proviennent de la cavité buccale du serpent. L'antibioprofylaxie est controversée et a tendance à ne pas prouver son efficacité. Cependant, au vu des complications sévères retrouvées chez nos patients, il est légitime de penser qu'une antibioprofylaxie doit être instaurée dans les cas graves, aux grades III et IV de l'envenimation avec un antibiotique de large spectre en considérant les résistances bactériennes. Une étude prospective de patients mordus par le *Bothrops lanceolatus* et ayant reçu une antibioprofylaxie par pipéracilline-tazobactam permettrait d'en évaluer l'efficacité.

Limites et biais potentiels:

Notre étude est limitée par le nombre important de patients exclus car non codés, ou n'ayant ni dossier papier ni dossier informatique. La perte de données était importante, et le nombre de morsures de serpent probablement sous-estimé. Les observations médicales des patients étaient incomplètes avec un manque d'information concernant les circonstances de la morsure et les délais de prise en charge, les prélèvements biologiques étaient parfois pauvres avec un manque notamment de prélèvements infectieux de type hémoculture ou prélèvements de pus superficiel. Le fibrinogène était peu souvent dosé et les données sur la coagulation incomplètes. Le suivi des patients n'était effectué que dans les 3 ou 4 jours suivant la morsure. Nous n'avions pas de données disponibles sur un suivi long terme et ne savions pas si les patients ne s'étaient pas infectés à postériori. Il y avait donc un biais de suivi.

Dans le cas d'un de nos patients, l'infection était survenue plus de 5 jours après la morsure, ce qui laisse à penser qu'il pouvait ne pas être un cas isolé et que tous les touristes mordus en Martinique, qui étaient rentrés chez eux auraient pu avoir une infection que nous n'avions pas pu documenter. Nous pouvions aussi avoir le même raisonnement avec les patients Martiniquais qui auraient pu voir leur médecin traitant sans consulter à l'hôpital.

Les infections après morsure étaient rares mais sévères et le faible nombre d'infections recensées était une source de biais important. Toutes les infections recensées concernaient des patients hospitalisés et cela représentait un biais de sélection. Tous les patients traités en ambulatoire en extrahospitalier n'avaient pas été recensés, ni ceux consultant aussi en clinique.

Enfin, un biais supplémentaire de sélection ne pouvait être exclu du fait de l'absence de dosage sanguin du venin.

Perspectives thérapeutiques

Cette étude est la première menée en Martinique concernant les infections post-morsure de serpent par *Bothrops lanceolatus*. Elle a permis de mettre en évidence des infections dès le grade II, impliquant des bactéries résistantes aux C3G.

L'objectif serait de réadapter le protocole d'antibioprophylaxie déjà établi actuellement en étendant l'indication de l'antibioprophylaxie au grade II et en recommandant un antibiotique de plus large spectre. Ce protocole serait destiné à tous les professionnels de santé médicaux et permettrait d'informer la population médicale des risques et conduites à tenir face à une morsure par *Bothrops lanceolatus*.

CONCLUSIONS

Les complications infectieuses à la suite d'une morsure de *Bothrops lanceolatus* surviennent dans environ 10% des cas, avec une forte prédominance pour le grade III et IV d'envenimation. Les bactéries retrouvées sont résistantes à certaines céphalosporines de troisième génération : ce sont principalement des *Aeromonas hydrophila* et des *Morganella morganii*. Une antibioprofylaxie adaptée à l'écologie bactérienne de la cavité buccale du *Bothrops lanceolatus* est donc fortement recommandée à tous les patients de grade III et IV. Nos résultats confirment aussi que le traitement antibiotique de première intention devrait inclure au minimum une céphalosporine de troisième génération plutôt que de l'amoxicilline/clavulanate chez les patients souffrant d'infections à la suite de morsures de serpent par *Bothrops lanceolatus* en Martinique quel que soit son grade d'envenimation.

REFERENCES

1. Morsures de serpents venimeux [Internet]. World Health Organization. World Health Organization; [cited 2018Dec3]. Available from: <http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/snakebite-envenoming>
2. Wüster W, Thorpe R.S, Salomão M.D.G, Thomas L and Al. **Origin and phylogenetic position of the Lesser Antillean species of Bothrops (Serpentes Viperidae): Biogeographic and medical implications.** *Bull. Nat. Hist. Mus. Lond.(Zool.)* 2002, 68(2) :101–106.
3. Resiere D, Mégarbane B, Valentino R, Mehdaoui H, Thomas L. **Bothrops lanceolatus bites: guidelines for severity assessment and emergent management.** *Toxins (Basel)*. 2010;2(1):163-73.
4. Thomas L, Chausson N, Uzan J, Kaidomar S, Vignes R, Plumelle Y, Bucher B, Smadja D. **Thrombotic stroke following snake bites by the "Fer-de-Lance" Bothrops lanceolatus in Martinique despite antivenom treatment: a report of three recent cases.** *Toxicon*. 2006 ; 48(1):23-8.
5. Resiere D, Hossein M, Megarbane B. **Snake Bites by Bothrops lanceolatus in Martinique.** *Med Sante Trop*. 2018 ; 28(1):37-43.
6. Thomas L, Tyburn B, Ketterlé J, Biao T and Al. **Prognostic significance of clinical grading of patients envenomed by Bothrops lanceolatus in Martinique. Members of the Research Group on Snake Bite in Martinique.** *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1998;92(5):542-5.
7. Resiere D, Arias AS, Villalta M and Al. **Preclinical evaluation of the neutralizing ability of a monospecific antivenom for the treatment of envenomings by Bothrops lanceolatus in Martinique.** *Toxicon*. 2018;148:50-55.
8. Gutiérrez, J.M, Rucavado. A. **Snake venom metalloproteinases: Their role in the pathogenesis of local tissue damage.** *Biochimie* 2000, 82, 841–845.
9. Gutiérrez, J.M.; Sanz, L.; Escolano, J.; Fernández, J.; Lomonte, B.; Angulo, Y.; Rucavado, A.; Warrell, D.A.; Calvete, J.J. **Snake venomomics of the Lesser Antillean pit vipers *Bothrops caribbaeus* and *Bothrops lanceolatus*: correlation with toxicological activities and immunoreactivity of a heterologous antivenom.** *J. Proteome Res*. 2008, 7, 4396-4408.
10. Chomono V et al. **Efficacité et tolerance du traitement par Bothrofav dans les envenimations par morsure de serpent en Martinique** [thèse] *Université des Antilles et de la guyane: faculté de médecine Hyacinthe Bastaraud*;2014
11. Thomas L, Tyburn B and the Research Group on Snake Bite in Martinique. **Bothrops lanceolatus bites in Martinique: clinical aspects and treatment.** In: Bon C, Goyffon M, editors. *Envenomings and their Treatments*. Lyon: Fondation Marcel Mérieux,
12. Resiere D, Olive C, Hatem K, Cabié A and Al. **Oral microbiota of the snake Bothrops Lanceolatus in Martinique.** *Int J Environ Res Public health*.2018; 15(10)

13. Talan DA, Citron DM, Overturf GD, Singer B, Froman P, Goldstein EJC. **Antibacterial activity of crotalid venoms against oral snake flora.** *J Infect Dis.* 1991;164:195-8
14. Lam KK, Crow P, Ng KH, Shek KC and Al. **A cross-sectional survey of snake oral bacterial flora from Hong Kong, SAR, China.** *Emerg Med J.* 2011;28(2):107-14.
15. Gold, W. L. & Salit, I. E. **Aeromonas hydrophila infections of skin and soft tissue: report of 11 cases and review.** *Clinical Infectious Diseases* 1993; 16: 69-74.
16. Jorge MT, Ribeiro LA, da Silva ML, Kusano EJ, de Mendonça JS. **Microbiological studies of abscesses complicating Bothrops snakebite in humans: a prospective study.** *Toxicon.* 1994 ; 32(6):743-8.
17. Nishioka Sde A, Silveira PV. **Bacteriology of abscesses complicating bites of lance-headed vipers.** *Ann Trop Med Parasitol.* 1992;86(1):89-9
18. Jorge MT, de Mendonça JS, Ribeiro LA, da Silva ML, Kusano EJ, Cordeiro CL. **Bacterial flora of the oral cavity, fangs and venom of Bothrops jararaca: possible source of infection at the site of bite.** *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 1990;32(1):6-10
19. Fonseca MG, Moreira WMQ, Counha KC, Ribeiro ACMG, Almeida MTG. **Oral microbiota of Brazilian captive snakes.** *J venom Anim Toxins Incl Trop Dis.* 2009;15:54-60.
20. Clark RF, Selden BS, Furbee B. **The incidence of wound infection following crotalid envenomation.** *J Emerg Med.* 1993;11(5):583-6.
21. Blaylock RS. **Antibiotic use and infection in snakebite victims.** *S Afr Med J.* 1999;89(8):874-6.
22. Shek KC, Tsui KL, Lam KK, Crow P and Al. **Oral bacterial flora of the Chinese cobra (Naja atra) and bamboo pit viper (Trimeresurus albolabris) in Hong Kong SAR, China.** *Hong Kong Med J,* 2009.15: 183–190
23. Jorge MT, Malaque C, Ribeiro LA and Al. **Failure of chloramphenicol prophylaxis to reduce the frequency of abscess formation as a complication of envenoming by Bothrops snakes in Brazil: a double-blind randomized controlled trial.** *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2004;98 (9):529-34.
24. Sachett JAG, da Silva IM, Alves EC and Al. **Poor efficacy of preemptive amoxicillin clavulanate for preventing secondary infection from Bothrops snakebites in the Brazilian Amazon: A randomized controlled clinical trial.** *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11(7):e0005745.
25. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Infectious Diseases Society of America and Al. **Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft-Tissue Infections.** *Clin Infect Dis* 2005;41:1373-406.
26. Jorge MT, Nishioka Sde A, De Oliveira RB, Ribeiro LA, Silveira PV. **Aeromonas hydrophila soft-tissue infection as a complication of snake bite: report of three cases.** *Ann Trop Med Parasitol.* 1998;92(2):213-7.

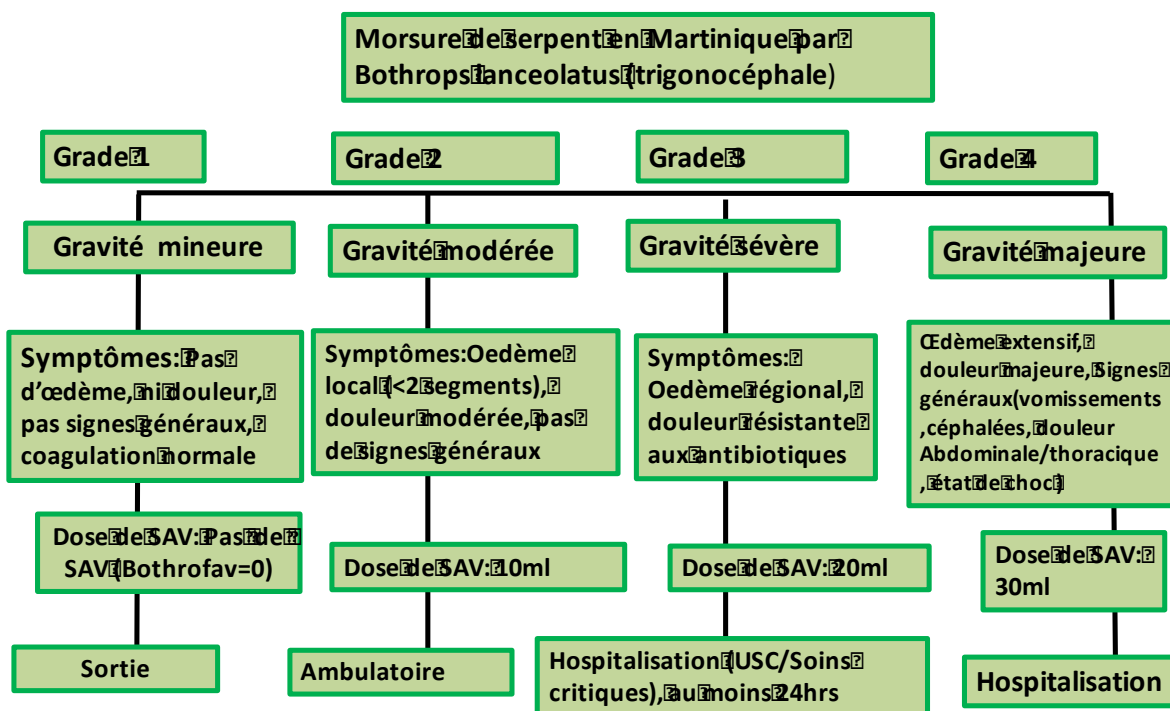
27. Minnaganti VR, Patel PJ, Iancu D, Schoch PE, Cunha BA. **Necrotizing fasciitis caused by *Aeromonas hydrophila***. *Heart Lung*. 2000;29:306-8
28. Mao YC, Liu PY, Hung DZ, Lai WC, Huang ST, Hung YM, Yang CC. **Bacteriology of *Naja atra* Snakebite Wound and Its Implications for Antibiotic Therapy**. *Am J Trop Med Hyg*. 2016;94(5):1129-35.
29. Chen CM, Wu KG, Chen CJ, Wang CM. **Bacterial infection in association with snakebite: a 10-year experience in a northern Taiwan medical center**. *J Microbiol Immunol Infect*. 2011;44(6):456-60.
30. Malbranque S, Piercecchi-Marti MD, Thomas L, Barbey C and Al. **Fatal diffuse thrombotic microangiopathy after a bite by the "Fer-de-Lance" pit viper (*Bothrops lanceolatus*) of Martinique**. *Am J Trop Med Hyg*. 2008;78(6):856-61.
31. Pardal PP, Souza SM, Monteiro MR, Fan HW and Al. **Clinical trial of two antivenoms for the treatment of *Bothrops* and *Lachesis* bites in the north eastern Amazon region of Brazil**. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2004;98(1):28-42.
32. Bastos HM, Lopes LFL, Gattamorta MA, Matushima ER. **Prevalence of enterobacteria in *Bothrops jararaca* in São Paulo State: microbiological survey and antimicrobial resistance standards**. *Acta Sci Biol Sci*. 2008;30:321-6.
33. Abrahamian FM, Goldstein EJ. **Microbiology of animal bite wound infections**. *Clin Microbiol Rev*, 2011.24: 231–246.

ANNEXES

Annexe 1



Echelle de gravité clinique des envenimations par *Bothrops lanceolatus* et posologies correspondantes du Bothrofav® à perfuser



Annexe 2

Antibiogramme des bactéries buccales du *Bothrops lanceolatus* :

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 bif fermentans</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

Annexe 3 Bothrops lancéolatus, communément appelé trigonocéphale.



Annexe 4 Protocole de prise en charge en Martinique d'une morsure ou envenimation par

Bothrops lanceolatus

Calmer et rassurer la victime, immobilisation du membre mordu, pas de garrot, pas d'incision

Transfert aux SAUV du CHU de Martinique (si adulte) ou aux urgences pédiatriques de la Maison de la Femme de la Mère et de l'Enfant (si enfant de <15 ans), après avis du référent toxicologue du CHU de Martinique [DECK 1935, 1918]

Prise en charge médicale pré-hospitalière

Mise en place d'une voie veineuse périphérique

Réanimation : Oxygénation, intubation, remplissage, amines

Traitement antalgique : Paracétamol, morphine par titration

Transfert médicalisé par équipe SMUR recommandé si :

- Détresse vitale
- Femme enceinte et enfant de moins de 15 ans
- Douleur thoracique ou de signes de localisation neurologique
- Eloignement géographique

Dans ces cas, débiter le traitement sur place, selon le protocole de prise en charge établi

[3 ampoules de Bothrofav® à récupérer au SAUV et transporter en respectant les consignes de conservation]

Dans tous les autres cas, prise en charge pré-hospitalière par les sapeurs-pompiers recommandée

Prise en charge hospitalière au SAUV

Sérum anti-venin Bothrofav[®] administré selon le protocole de prise en charge établi

Monitoring continu de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque.

Surveillance: extension de l'œdème, signes de nécrose, examen neurologique et cardiaque répétés.

Patients à risque : enfants, femmes enceintes, personnes âgées, patients avec lourdes comorbidités

Bilan initial : ECG, bilan de coagulation, bilan cardiaque, NFS, créatinine, CPK, CRP

Bilan complémentaire : demande d'une IRM cérébrale et d'une échographie doppler du membre mordu

Traitements adjuvants :

- Antalgique oral ou IV : paracétamol en 1^e intention puis de palier II ou III (néfopam, nalbuphine ou morphine) en l'absence d'amélioration
- Désinfection de la plaie avec un antiseptique (Bétadine[®], Biseptine[®])
- Avis chirurgical en cas d'œdème compressif.
- Vérification du statut antitétanique et rappel de vaccin et/ou dose de gammaglobuline si requis
- Antibio prophylaxie par céfotaxime/gentamicine/métronidazole si grade IV ou infection confirmée

Traitement ambulatoire possible mais après surveillance d'au moins 6 heures au SAUV

Hospitalisation de tout patient présentant des signes généraux, des signes de mauvaise tolérance de la sérothérapie, des signes d'aggravation clinique (extension de l'œdème, nécrose, signes généraux, signes de localisation neurologique ou cardiaques) ou biologique (coagulopathie, thrombopénie)

Consultation systématique par un toxicologue à J5, J10 et au 6^e mois pour surveillance de l'évolution clinique et de la tolérance thérapeutique.

SERMENT D'HIPPOCRATE

UFR SCIENCES MEDICALES HYACINTHE BASTARAUD

Au moment d'être admis à exercer la médecine, en présence des maîtres de cette école et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité qui la régissent.

Mon premier souci sera, de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous les éléments physiques et mentaux, individuels collectifs et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients de décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai influencer ni par la recherche du gain ni par la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers. Et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances, sans acharnement. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Que je sois modéré en tout, mais insatiable de mon amour de la science. Je n'entreprendrai rien qui ne dépasse mes compétences ; je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, Que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque

BEAUDOIN Adeline

Complications infectieuses après morsure de serpent par *Bothrops lanceolatus* en Martinique. A propos de 170 cas

Thèse de Médecine-Université des Antilles-Année 2018

RÉSUMÉ :

Introduction : Les morsures de serpent par *Bothrops lanceolatus* en Martinique, représentent 30 cas en moyenne par an. Toute morsure par ce serpent, unique en Martinique, peut être à l'origine de complications thrombotiques graves à type d'infarctus cérébral, pulmonaire ou myocardique, mettant en jeu le pronostic vital ou fonctionnel. La composition du venin et les mécanismes lésionnels sont à ce jour en cours d'évaluation. Une immunothérapie antivenimeuse spécifique, le Bothrofav2, disponible depuis 2012, a permis une réduction significative de la morbi-mortalité, et des cas d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques induits par l'envenimation. Néanmoins, d'autres complications, de type infectieuses, existent et peuvent être tout aussi sévères. L'objectif de cette étude était d'étudier les complications infectieuses des envenimations par morsures de *Bothrops lanceolatus*. **Méthode** : Étude descriptive, rétrospective, portant sur une période de 7 ans, allant du 1er février 2011 au 4 septembre 2018, incluant tous les patients admis aux urgences et en réanimation au CHU de Martinique pour morsure de serpent par *Bothrops lanceolatus*. Les données ont été complétées via les dossiers médicaux à l'aide des logiciels des urgences, Dx Care, x-plore et cyberlab. Les données cliniques et biologiques ont été rapportées et analysées. **Résultats** : Cent soixante-dix patients (121 hommes et 49 femmes) ont été inclus et 76 ont été exclus. Dix-sept patients (10%) ont été infectés dont 18% présentaient une douleur majorée, 4% un abcès, 11% un érythème, 3% une cellulite, 3% une nécrose et 1% une fasciite nécrosante. Cinq patients avaient une envenimation de grade II, 8 de grade III et 4 de grade IV. Aucun des patients de grade II n'avait reçu d'antibioprophylaxie, 5 des 8 patients de grade III et 3 des 4 patients de grade IV en avaient reçue. Les bactéries retrouvées étaient *Aeromonas hydrophila* dans 3 cas, *Morganella morganii* dans 2 cas, streptocoque du groupe A, streptocoque du groupe B, et *Klebsielle pneumoniae* dans un cas chacun. **Conclusion**: Les complications infectieuses par morsure de *Bothrops lanceolatus* surviennent chez environ 10% des patients envenimés, avec une forte prédominance pour les grades III et IV. Une antibiothérapie adaptée à l'écologie bactérienne de la cavité buccale du *Bothrops lanceolatus* devrait donc être recommandée de façon préventive à tous les patients de grade III et IV ainsi qu'à tout patient présentant une infection documentée quel que soit le grade d'envenimation.

Jury : Président : Mr le Professeur CABIE André

Mr le Professeur	ROUDIE Jean
Mr le Professeur	ROQUES François
Mr le Docteur	FLORENTIN Jonathan
Mr le Docteur	KALLEL Hatem
Mr le Docteur	BROUSTE Yannick (Directeur de thèse)
Mr le Docteur	RESIERE Dabor (Co-Directeur)