

COMMUNICATION

Place de l'immunothérapie dans le traitement actuel des envenimations ophidiennes

MOTS-CLÉS : MORSURES DE SERPENT. URGENCES. PRISE EN CHARGE PERSONNALISÉE DU PATIENT. SÉRUMS ANTIVENIMEUX. ÉVALUATION DES RISQUES

Role of antivenoms in the treatment of snake envenomation

KEY-WORDS (Index medicus): SNAKE BITES. EMERGENCIES. CASE MANAGEMENT. ANTI-VENINS. RISK ASSESSMENT

L'auteur déclare avoir reçu un financement couvrant une partie des frais de fonctionnement des études cliniques sur les antivenins de la part de Pasteur Mérieux Sérums & Vaccins entre 1994 et 1997, puis de Bioclon entre 2005 et 2008.

Jean-Philippe CHIPPAUX *

RÉSUMÉ

Après une longue période de rejet, la fabrication des sérums antivenimeux jugés peu efficaces, dangereux et d'utilisation difficile, a été significativement améliorée. Les anticorps, portés par les immunoglobulines G, sont désormais fragmentés, purifiés et leur qualité contrôlée, ce qui a permis d'augmenter considérablement leur tolérance et d'en simplifier l'utilisation en médecine d'urgence. L'envenimation se manifeste par des syndromes distincts en fonction de l'espèce de serpent responsable de la morsure : les Viperidae possèdent un venin fortement inflammatoire, hémorragique et nécrosant, les Elapidae entraînent une paralysie respiratoire parfois mortelle. Cependant, il existe des exceptions, le venin de certains Viperidae pouvant conduire à une asphyxie similaire à celle observée en cas de morsure par Elapidae et, inversement, des morsures d'Elapidae se compliquent par des hémorragies ou des nécroses, ce qui égare le diagnostic étiologique. Le traitement symptomatique est complexe, souvent insuffisant, et émaillé d'évènements indésirables. En revanche, neutralisant et accélérant l'élimination du venin, les antivenins — dénomination reflétant leurs nouvelles caractéristiques — constituent le traitement étiologique incontournable des envenimations, notamment dans les formations sanitaires isolées des pays en développement. Les préparations actuelles sont des antivenins polyvalents couvrant les espèces venimeuses d'une région. Le principal handicap reste leur coût élevé ; la priorité

* UMR 216, Institut de Recherche pour le Développement et Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Faculté de Pharmacie, 4 Avenue de l'Observatoire — 75006 Paris ;
e-mail : jean-philippe.chippaux@ird.fr

Tirés à part : Docteur Jean-Philippe CHIPPAUX, IRD, 08 BP 841, Cotonou, Bénin.
Article reçu le 26 janvier 2013, accepté le 18 février 2013

consiste désormais à développer de nouvelles stratégies de prise en charge des morsures de serpent, notamment en garantissant l'accessibilité d'antivenins appropriés, notamment dans les pays en développement où ils sont indispensables.

SUMMARY

The production of antivenoms, which were long deemed ineffective, dangerous and difficult to use, has improved dramatically. These antibodies (immunoglobulin G) are now fragmented, purified and controlled for their quality, leading to significantly better safety and facilitating their emergency use. Envenomation can result in various syndromes depending on the snake species: Viperidae venoms are highly inflammatory, hemorrhagic and necrotising, while Elapidae venoms can cause fatal respiratory paralysis. However, some Viperidae venoms can lead to asphyxiation similar to that observed in Elapidae envenomation while, conversely, Elapidae bites may be complicated by hemorrhage or necrosis, thus complicating etiologic diagnosis. Symptomatic treatment is complex, often insufficient, and frequently associated with adverse events. In contrast, antivenoms neutralize the venom and accelerate its clearance, thus providing an etiological treatment for envenomation, particularly in remote healthcare facilities in developing countries. Current formulations consist of polyvalent antivenoms covering most of the venomous species present in a specific region. The main limitation is their high cost, and the priority should be to develop new treatment strategies, including more affordable antivenoms, especially in developing countries where they are most needed.

INTRODUCTION

Découverte il y a 120 ans simultanément par Phisalix & Bertrand [1] et Calmette [2], l'immunothérapie passive contre les envenimations ophidiennes est le seul traitement étiologique des morsures de serpent. Fondée sur l'acquisition d'une immunité spécifique induite chez un animal après administration répétée de venin, cette propriété est transférée par injection des anticorps à une victime d'envenimation, pour neutraliser le venin.

Après un demi-siècle d'adhésion inconditionnelle, jusqu'à la seconde guerre mondiale, les limites de la sérothérapie sont apparues et ont entraîné une controverse qui se poursuit aujourd'hui. Le rejet presque unanime des sérums antivenimeux, notamment dans la littérature médicale francophone, se fondait sur trois points :

- absence de démonstration de leur efficacité ;
- tolérance médiocre, parfois mauvaise, de la plupart d'entre eux ;
- complexité et diversité des venins, ce qui suggère l'utilisation de sérums antivenimeux monovalents d'indication délicate.

Les venins sont des mélanges de substances biologiques très actives. Leur forte variabilité spécifique [3] explique la grande variété de symptômes observés au cours des envenimations et leur évolution clinique souvent hasardeuse [4]. Le traitement symptomatique est incertain, surtout dans les pays tropicaux où les infrastructures

et les moyens sont insuffisants. Les indications médicales ou chirurgicales sont délicates et peu standardisées, d'autant plus que la persistance du venin dans l'organisme favorise les complications ultérieures, même si l'on exclut les événements indésirables ou iatrogènes. L'immunothérapie constitue donc une réponse ciblée favorisant la neutralisation et l'élimination rapide du venin [5], afin d'optimiser la prise en charge des victimes de morsure de serpent.

Ces dernières décennies, des efforts importants ont été faits pour améliorer les sérums antivenimeux et en normaliser l'emploi. Depuis peu, un consensus semble de nouveau se faire en leur faveur grâce aux modifications considérables apportées dans le processus de leur fabrication et aux résultats favorables des études cliniques récentes, même si peu d'entre elles présentent tous les critères inhérents aux essais cliniques randomisés [6].

Après un bref rappel de la diversité clinique de l'envenimation, je préciserai le mode d'action des sérums antivenimeux et les améliorations apportées à l'immunothérapie, puis les raisons qui justifient son recours en cas d'envenimation patente.

HÉTÉROGÉNÉITÉ CLINIQUE ET GRAVITÉ DES ENVENIMATIONS

Selon les estimations récentes [7, 8], il y a chaque année dans le monde plus de 5 millions de morsures de serpent entraînant 100 000 à 150 000 décès et autant de patients souffrant d'invalidité permanente. L'incidence et la mortalité sont plus élevées en Asie et en Afrique [9, 10] où les envenimations constituent un véritable problème de santé publique (Figure 1). En Europe, l'incidence est 50 à 100 fois inférieure et la mortalité près de 1 000 fois moindre en raison d'une faune moins abondante et moins toxique, et d'infrastructures sanitaires plus efficaces [11].

Les venins de serpents sont composés de toxines peptidiques et d'enzymes protéiques. Les premières se fixent sur des récepteurs membranaires spécifiques, perturbant les échanges ioniques transmembranaires ; elles s'y maintiennent plusieurs jours ou semaines, selon leur degré d'affinité, prolongeant les symptômes dont l'intensité est proportionnelle à la quantité de venin injecté (effet dose-dépendant). Les enzymes hydrolysent un substrat déterminé molécule par molécule, ce qui se traduit par des symptômes dont la vitesse d'apparition est proportionnelle à la durée d'action du venin (effet chrono-dépendant).

Classiquement, on oppose les venins d'Elapidae (cobra, mamba, bongare, serpent corail, serpent marin) dont les neurotoxines post-synaptiques curarisantes sont responsables d'une paralysie respiratoire, aux venins de Viperidae (vipère et crotale) qui contiennent essentiellement des enzymes dont l'action est inflammatoire, nécrosante, hémorragique ou thrombotique. Cependant, il existe de nombreuses exceptions. Ainsi, certains Elapidae, notamment australiens, ont un venin hémorragique alors que quelques autres, asiatiques et africains, entraînent des nécroses cutanées ou musculaires [4]. En revanche, certains Viperidae possèdent des phospholipases A₂

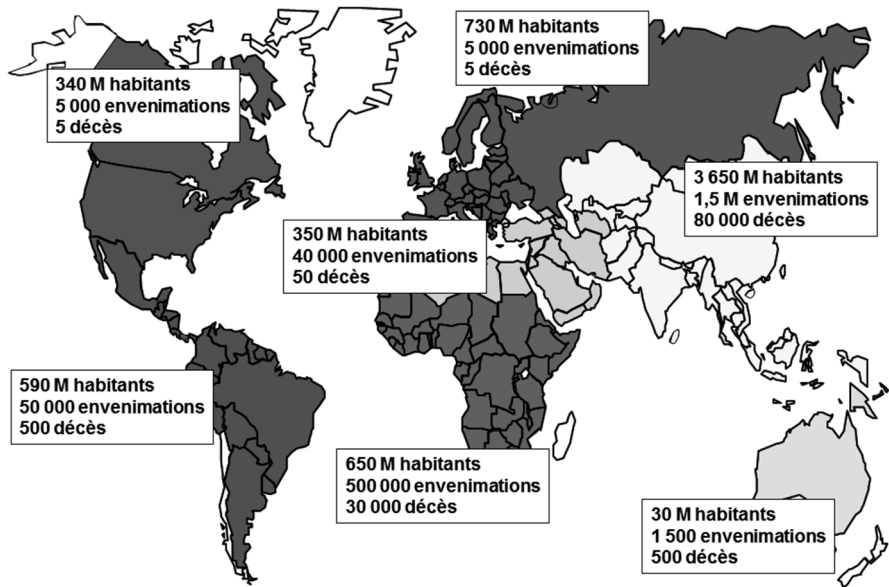


FIG. 1. — Distribution mondiale de l'incidence et de la mortalité par envenimation ophidienne (d'après [7-11])

qui, par leur intervention sur les canaux ioniques de la membrane pré-synaptique, entraînent une paralysie respiratoire similaire à celle des Elapidae [12].

Une morsure de serpent peut être douloureuse, ce qui est le cas de la plupart des morsures de Viperidae et de rares Elapidae, ou au contraire indolore, voire anesthésiante localement, comme fréquemment après la morsure de nombreux Elapidae.

Le syndrome inflammatoire caractéristique de l'envenimation vipérine, se manifeste généralement par une douleur irradiante, souvent rebelle au traitement y compris aux morphiniques, un œdème rapidement extensif, un érythème, une fièvre, une hyperleucocytose. Il est le plus souvent fruste dans les envenimations par Elapidae.

Le venin neurotoxique des Elapidae induit, rapidement après la morsure, des troubles neuromusculaires pathognomoniques. D'abord centripètes — fourmillements, frissons, tremblements des muscles peauciers remontant vers la racine du membre —, ils deviennent centrifuges avec une atteinte successive des paires de nerfs crâniens : acouphènes, phosphènes, dysgueusie, dysarthrie, dyspnées apparaîtront dans les minutes suivant la morsure et se maintiendront quelques heures ou jours, voire semaines. La ptôse palpébrale bilatérale, que l'on observe après envenimation par les Elapidae, mais aussi celles des Viperidae dont le venin est neurotoxique, précède de peu la paralysie des muscles respiratoires et la mort en l'absence d'une ventilation assistée. Toutefois, en cas de guérison, les séquelles sont rares [13].

De nombreuses enzymes agissent sur la coagulation sanguine [14]. Les hémorragines — métalloprotéases détruisant la membrane basale des endothéliums vasculaires — provoquent un saignement en nappe ininterrompu au niveau de la morsure, des muqueuses et des cicatrices récentes. Selon les espèces, les activateurs du facteur V, de la prothrombine et de la thrombine activent la coagulation, ce qui entraîne parfois des thrombus et, plus généralement, la consommation des facteurs de coagulation se traduisant par un syndrome hémorragique proche d'un syndrome de coagulation intravasculaire disséminée [15]. Ce dernier se complique souvent par une insuffisance rénale ou une anémie grave. En outre, plusieurs substances activent l'agrégation plaquettaire alors que les désintégrines l'inhibent [16].

L'hypotension, voire le choc hypovolémique, est la résultante de nombreux facteurs intriqués : activation de la bradykinine [17], inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I [18], intervention directe du venin sur la fonction cardio-vasculaire et extravasation plasmatique due au syndrome hémorragique [4].

La digestion progressive des tissus cutanés, musculaires ou osseux se traduit en quelques heures ou quelques jours par des nécroses plus ou moins étendues, aggravées parfois par une gangrène due aux manœuvres locales, particulièrement fréquentes dans les pays en développement (garrot, cautérisation thermique ou chimique, application de topiques traditionnels), qui entraînent anoxie, surinfection et gangrène. La sanction chirurgicale est souvent incontournable conduisant à des amputations plus ou moins larges.

Compte tenu de la forte variabilité des venins [3], la diversité et la complexité des symptômes sont de nature à dérouter des praticiens mal formés à la prise en charge des envenimations, surtout dans les pays tropicaux où plusieurs dizaines d'espèces peuvent coexister [19]. Les traitements symptomatiques préconisés, souvent contradictoires, rarement validés, s'avèrent décevants [20]. C'est, notamment, le cas de la chirurgie dont l'indication reste controversée [21] et de l'héparinothérapie à laquelle la plupart des venins de serpent sont réfractaires [22] ou de la transfusion sanguine qui ne fait qu'introduire dans l'organisme des facteurs de coagulation rapidement détruits par le venin encore en circulation [23].

FABRICATION ET MODE D'ACTION DES ANTIVENINS

L'injection répétée de doses croissantes de venin à un animal entraîne chez ce dernier le développement d'une immunité protectrice spécifique [1, 2] portée par les immunoglobulines G (IgG). Jusqu'à la seconde guerre mondiale, les sérums antivenimeux furent utilisés sans autre procédé de purification que la décantation des éléments figurés du sang. Progressivement, les améliorations technologiques apportées aux sérums thérapeutiques ont permis d'augmenter leur efficacité et

leur tolérance (Tableau 1). Felton [24] montra que l'on pouvait concentrer les sérums thérapeutiques en précipitant la fraction globulinique à l'aide du sulfate d'ammonium, ce qui permet d'éliminer l'albumine. Ultérieurement, la digestion des IgG par des enzymes protéolytiques a permis d'augmenter significativement le rendement de l'immunothérapie passive tout en réduisant les effets secondaires grâce à la suppression du fragment constant (Fc) fixant le complément (Figure 2). Tout d'abord la pepsine, dont le brevet remonte à 1936, qui génère les $F(ab')_2$, puis la papaïne qui produit les Fab, ont été utilisées pour obtenir des fragments d'IgG thérapeutiques. Entre 1975 et 1995, des techniques plus poussées de purification, notamment par dialyse, ultrafiltration et chromatographie, à laquelle s'ajoute la réduction du risque infectieux par sélection des animaux d'immunisation et utilisation de procédures rigoureuses de stérilisation microbiologique, renforcèrent considérablement la sécurité d'emploi des IgG thérapeutiques [25-27]. La sérothérapie tend alors à changer de dénomination pour prendre celle d'immunothérapie passive ou immunothérapie antivenimeuse, de même que le terme de sérum antivenimeux est remplacé par celui d'antivenin pour marquer l'évolution technologique des nouvelles préparations [28].

L'efficacité de l'immunothérapie passive repose sur la mise en contact de l'anticorps avec l'antigène correspondant. Après inoculation, le venin diffuse rapidement par voie lymphatico-sanguine [29] dans les différents compartiments de l'organisme où s'établit un équilibre de concentration pour lequel le compartiment vasculaire joue un rôle central [30, 31]. L'épuration du venin se fait en quelques jours, essentiellement par voie rénale [30]. À l'opposé, les IgG et $F(ab')_2$ se maintiennent dans le compartiment vasculaire [32], alors que les Fab se distribuent dans tous les compartiments [32, 33]. Administrés par voie veineuse, les anticorps forment avec les antigènes dans le compartiment vasculaire, un complexe immun. Ce dernier est rapidement détruit par le système immunitaire lorsqu'il est composé d'IgG complètes ou fragmentées en $F(ab')_2$ [34]. En revanche, formé avec les fragments Fab, il est excrété par voie rénale où il est susceptible de provoquer des lésions [34]. Quoiqu'il en soit, la disparition du venin du secteur vasculaire provoque un transfert du venin présent dans les compartiments tissulaires vers le sang où, de nouveau, un complexe antigènes-anticorps se formera avec l'antivenin [33, 34]. En conséquence, la posologie des antivenins est uniquement conditionnée par la quantité de venin circulant dans l'organisme de la victime, estimée par l'intensité et la rapidité d'apparition des symptômes, et la capacité de neutralisation des anticorps [5].

L'administration intraveineuse des IgG ou de ses fragments permet d'optimiser la rencontre des anticorps et des antigènes dans le compartiment vasculaire, puis l'élimination rapide du complexe antigène-anticorps. La stabilité des $F(ab')_2$ dans le compartiment vasculaire favorise la formation du complexe immun et la destruction de ce dernier par les cellules immunocompétentes, ce qui les fait généralement préférer aux Fab, dont la demi-vie très courte rend indispensable des administrations itératives.

TABEAU 1. — Évolution de la fabrication des antivenins depuis leur découverte (d'après Chippaux [47])

| Date | Intervention | Produit obtenu | Bénéfices |
|------|---|---|--|
| 1894 | Décantation/centrifugation | Sérum antivenimeux (1 ^{re} génération) | Traitement étiologique des envenimations |
| 1930 | Précipitation par le sulfate d'ammonium | IgG totale (2 ^e génération) | Concentration du principe actif |
| 1936 | Digestion enzymatique | Fragments d'IgG (3 ^e génération) | Amélioration de la tolérance |
| 1970 | Ultrafiltration – dialyse | Fragments purifiés (4 ^e génération) | Amélioration de la tolérance |
| 1990 | Lyophilisation | Fragments purifiés (4 ^e génération) | Amélioration de la stabilité et de la conservation |
| 2000 | Immunisation avec fractions toxiques ou toxines recombinantes | Fragments purifiés (5 ^e génération) | Amélioration de l'immunisation |

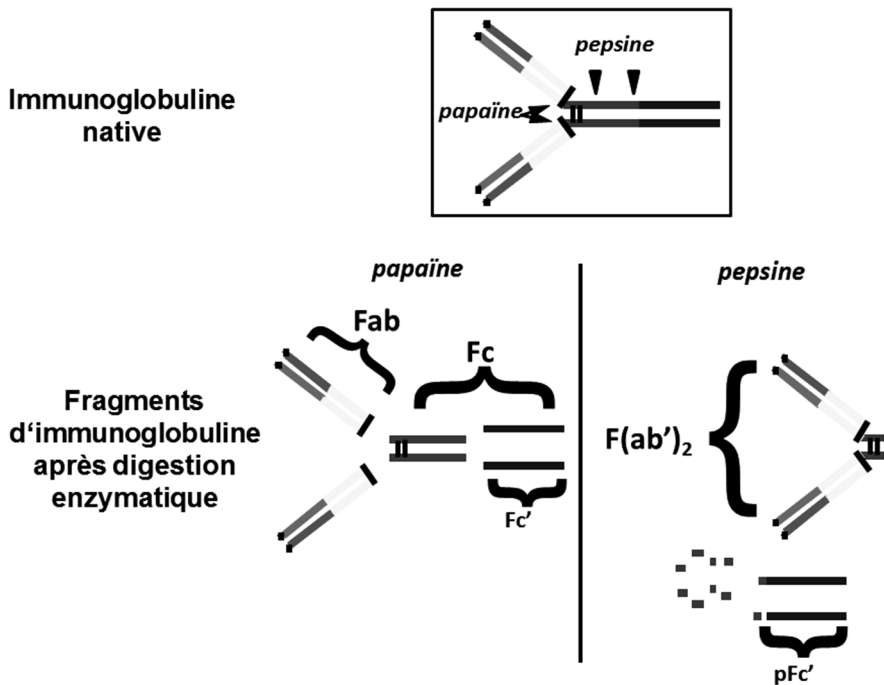


FIG. 2. — Structure des immunoglobulines et des fragments générés par la digestion enzymatique (d'après [5])

APPORTS DE L'IMMUNOTHÉRAPIE PASSIVE DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'ENVENIMATION

Les critiques qui s'élevaient contre les sérums antivenimeux sont aujourd'hui obsolètes. La production de fragments d'IgG hautement purifiés et contrôlés [26, 27] a profondément modifié les propriétés des antivenins, tant en termes d'efficacité que de tolérance.

La neutralisation des venins par un antivenin spécifique est confirmée expérimentalement [5, 33, 34] : son administration réduit significativement la létalité des animaux envenimés, même lorsqu'ils sont traités plusieurs heures après l'inoculation du venin. L'administration de F(ab')₂ chez un patient envenimé montre une élimination rapide du venin (Figure 3), un arrêt des symptômes, notamment le syndrome hémorragique qui s'interrompt en moins d'une heure chez la majorité des patients (Figure 4) [35-37]. La comparaison avec des groupes de patients recevant un traitement symptomatique sans antivenin, bien que non randomisée, montre un bénéfice certain, aussi bien au niveau de la mortalité [36, 37] que de la durée de l'hospitalisation (3,3 jours en moyenne chez les patients traités par l'antivenin contre 8,7 jours chez ceux recevant le seul traitement symptomatique) ou de l'incidence des complications et des séquelles (respectivement 4 % contre 21 % et 0 contre 14 %) [35]. Les travaux de l'équipe de C. Bon à l'Institut Pasteur de Paris ont montré que l'injection retardée de l'antivenin ne modifiait pas la courbe de neutralisation du venin [33, 34], ce qui a été confirmé par les études cliniques [36, 38], même si les complications intervenant avant la prise en charge tempèrent l'efficacité du traitement [37, 39].

Chacune des améliorations apportées à la fabrication des sérums antivenimeux s'est traduite par une augmentation significative de la tolérance (Tableau 2). Aujourd'hui, la sécurité d'emploi obtenue avec les F(ab')₂ hautement purifiés [40] en permet l'utilisation dans les centres de santé isolés et non médicalisés des pays en développement pour répondre à leurs besoins spécifiques [36, 37]. La prise en charge des patients envenimés est ainsi à la fois plus rapide, plus efficace et simplifiée.

TABLEAU 2. — Incidence des événements indésirables imputables à la composition des antivenins (d'après Chippaux [47])

| Composition des antivenins | Incidence événements indésirables | Incidence événements sévères |
|----------------------------|-----------------------------------|------------------------------|
| Sérum complet | > 50 % | 23-35 % |
| IgG mal purifiées | 40-50 % | 15-25 % |
| IgG purifiées | 20-30 % | 5-10 % |
| Fragments mal purifiés | 15-20 % | 1-5 % |
| Fragments purifiés | 5-10 % | < 0,1 % |

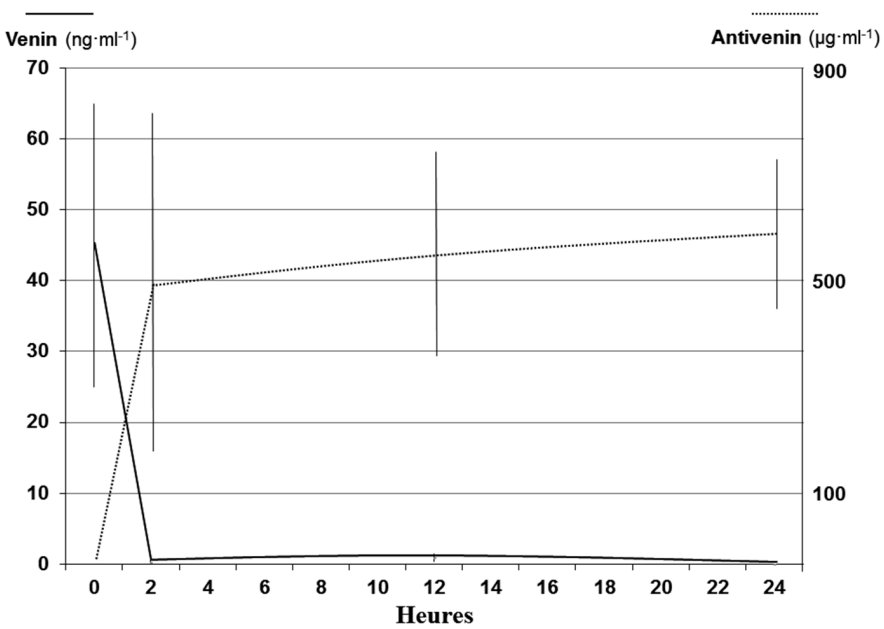


FIG. 3. — Courbes d'élimination du venin (trait plein) et de distribution de l'antivenin (trait pointillé) dans le compartiment vasculaire chez 8 patients envenimés par *Echis ocellatus* au Bénin (d'après [37])

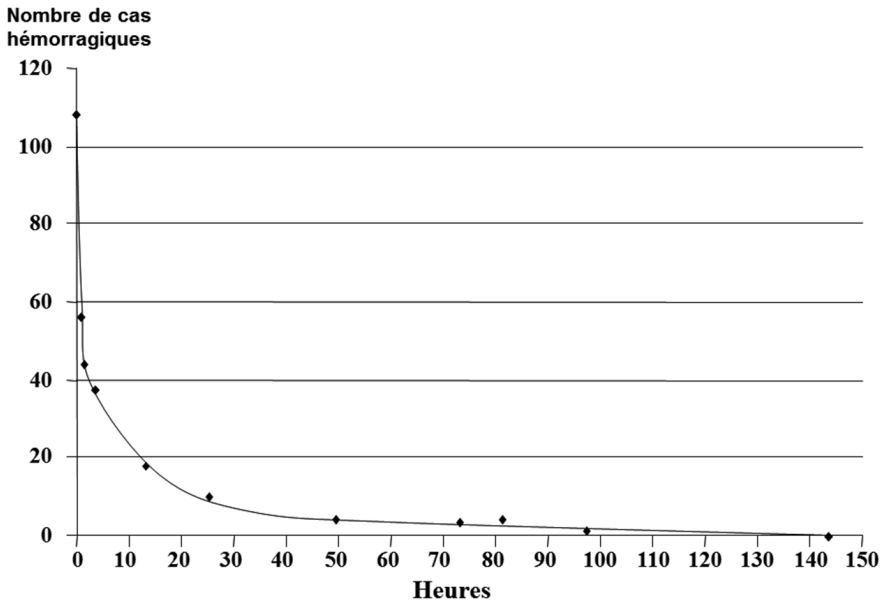


FIG. 4. — Évolution du syndrome hémorragique chez 108 patients béninois traités par un antivenin polyvalent composé de F(ab')₂ (d'après [37])

Jusqu'à la fin des années 80, l'utilisation de sérum antivenimeux monovalent était recommandée. L'efficacité était considérée comme meilleure, ce qui favorisait une réduction des doses, donc des évènements indésirables. Le principal inconvénient de cette démarche était que, pour choisir l'antivenin approprié, il fallait auparavant identifier le serpent agresseur. Outre que ce dernier est exceptionnellement apporté par la victime, les connaissances du personnel de santé permettent rarement de parvenir à une détermination précise de l'animal, surtout lorsque plusieurs dizaines d'espèces coexistent, ce qui est fréquent en région tropicale. En conséquence, les antivenins polyvalents représentent un intérêt primordial. Les recherches s'orientent vers l'étude des parasécificités qui optimisent désormais la fabrication d'antivenins régionaux, couvrant la plupart des espèces d'une zone géographique donnée [41-43]. Parmi les dizaines de protéines que contient chaque venin, certaines présentent une parenté antigénique liée à des structures moléculaires voisines. Ainsi, un venin peut générer des anticorps capables de reconnaître et neutraliser des antigènes communs à d'autres espèces de serpent. Appelés « parasécifiques », ces anticorps présentent une efficacité similaire, parfois même supérieure grâce à leur potentialisation, à celle d'un antivenin monovalent. Cela permet de réduire la posologie des antivenins. Leur tolérance est également excellente en raison de la faible teneur en protéines que la purification des fragments d'IgG autorise. Le récent développement de l'« antivenomique », ouvre la voie à la simplification de leur préparation et l'amélioration de leur efficacité [44]. Si la venomique s'attache à définir l'ensemble des protéines qui composent un venin en utilisant diverses techniques d'analyse biochimique, l'antivenomique établit à partir de techniques d'immunoaffinité, une relation entre les anticorps d'un antivenin et les antigènes d'un venin. Cette approche facilite l'identification des fractions du venin reconnues par les anticorps d'un antivenin.

Le principal handicap de ces nouveaux outils thérapeutiques réside dans leur coût élevé, expliqué par les procédés technologiques mis en œuvre, ce qui fait baisser les ventes. Dans les pays à haut niveau de vie où l'incidence est généralement faible, la prise en charge du traitement par les assurances sociales ou les mutuelles occulte le problème [11]. En revanche, dans les pays en développement, le plus souvent dépourvus de prise en charge financière des soins de santé, la hausse du coût des antivenins entraîne leur abandon. Ainsi, alors que 150 000 à 200 000 ampoules étaient distribuées annuellement en Afrique au cours des années 80, la consommation actuelle n'excède pas 30 000 doses [45], malgré une incidence constante des morsures de serpent [9]. Mécaniquement, pour compenser la mévente, les fabricants augmentent le prix d'un facteur 10 à 100 selon les régions. Ce cercle vicieux conduit à l'interruption de la fabrication des antivenins devenus non rentables et sans avenir industriel, malgré leur bénéfice thérapeutique indiscutable [46]. Le nombre de producteurs a ainsi baissé de 25 % en 20 ans [47]. Cette situation n'est pas sans favoriser l'apparition de produits de substitution inutiles ou dangereux [48] : contre-façons dépourvues d'immunoglobulines ou antivenins destinés à une autre région et ne contenant pas les anticorps appropriés [49].

CONCLUSION

L'immunothérapie passive constitue le traitement privilégié des envenimations. Elle neutralise le venin et en facilite l'élimination rapide optimisant les traitements symptomatiques qui accélèrent la guérison et diminuent les complications ou les risques de séquelles. Grâce au fractionnement et à la purification des anticorps, dont la tolérance est améliorée sans perte d'efficacité, un produit simple d'utilisation est disponible, notamment dans les régions peu médicalisées et dépourvues de moyens sanitaires. Malgré les atouts désormais reconnus des antivenins dans le traitement de l'envenimation, leur sous-utilisation devient préoccupante, en particulier dans les pays en développement.

En conséquence, de nouvelles stratégies de prise en charge des envenimations doivent être développées. Des enquêtes épidémiologiques appropriées — ou la déclaration obligatoire des cas d'envenimation — dans les pays où l'incidence est élevée, identifieront les besoins en vue d'une réponse adaptée. La formation du personnel de santé, en réintroduisant l'enseignement du diagnostic et du traitement des envenimations dans les écoles d'infirmiers et les facultés de médecine et de pharmacie dont on l'a progressivement retiré, reste une priorité, notamment dans les pays tropicaux. L'information du public sur les propriétés des nouveaux antivenins et la nécessité de les administrer précocement, incitera les victimes à consulter plus rapidement. Enfin, il est indispensable d'améliorer l'accessibilité des antivenins adéquats, en assurant une péréquation de leur financement et en soutenant le contrôle de qualité et la pharmacovigilance des produits de santé dans les pays en développement [27, 48].

BIBLIOGRAPHIE

- [1] PHISALIX C., BERTRAND G. — Sur la propriété antitoxique du sang des animaux vacciné contre le venin de vipère. *C. R. Soc. Biol.*, 1894, 46, 111-113.
- [2] CALMETTE A. — L'immunisation artificielle des animaux contre le venin des serpents, et la thérapeutique expérimentale des morsures venimeuses. *C. R. Soc. Biol.*, 1894, 46, 120-124.
- [3] CHIPPAUX J.-P., WILLIAMS V., WHITE J. — Snake venom variability: methods of study, results and interpretation. *Toxicon*, 1991, 29, 1279-1303.
- [4] WARRELL D.A. — Snake bite. *Lancet*, 2010, 375, 77-88.
- [5] CHIPPAUX J.-P., GOYFFON M. — Venoms, antivenoms and immunotherapy. *Toxicon*, 1998, 36, 823-846.
- [6] CHIPPAUX J.-P., STOCK R.P., MASSOUGBODJI A. — Methodology of clinical studies dealing with the treatment of envenomation. *Toxicon*, 2010, 55, 1195-1212.
- [7] CHIPPAUX J.-P. — Snake-bites: appraisal of the global situation. *Bull. World Health Organ.*, 1998, 76, 515-524.

- [8] KASTURIRATNE A., WICKREMASINGHE A.R., DE SILVA N. *et al.* — The Global Burden of Snakebite: A Literature Analysis and Modelling Based on Regional Estimates of Envenoming and Deaths. *PLoS Med.*, 2008, 5, e218.
- [9] CHIPPAUX J.-P. — Estimate of the burden of snakebites in sub-Saharan Africa: A meta-analytic approach. *Toxicon*, 2011, 57, 586-599.
- [10] MOHAPATRA B., WARRELL D.A., SURAWEERA W. *et al.* — Snakebite mortality in India: a nationally representative mortality survey. *PLoS Negl. Trop. Dis.*, 2011, 5(4), e1018.
- [11] CHIPPAUX J.-P. — Epidemiology of snakebites in Europe: a systematic review of the literature. *Toxicon*, 2012, 59, 86-99.
- [12] BON C. — Les neurotoxines phospholipases A₂ de venins de serpents. *Ann. IP/Actualités*, 1992, 3, 45-54.
- [13] BELL D.J., WIJEGUNASINGHE D., SAMARAKOON S. *et al.* — Neurophysiological findings in patients 1 year after snake bite induced neurotoxicity in Sri Lanka. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 2010, 104, 351-356.
- [14] LU Q., CLEMETSON J.M., CLEMETSON K.J. — Snake venoms and hemostasis. *J. Thromb. Haemost.*, 2005, 3, 1791-1799.
- [15] MARKLAND F.S. JR. — Snake venoms and the hemostatic system. *Toxicon*, 1998, 36, 1749-1800.
- [16] KINI R.M., EVANS H.J. — 1990. Effects of snake venom proteins on blood platelets. *Toxicon*, 1990, 28, 1387-1422.
- [17] HAMBERG U., ROCHA E., SILVA M. — On the release of bradykinin by trypsin and snake venoms. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 1957, 110, 222-238.
- [18] HAYASHI M.A., CAMARGO A.C. — The Bradykinin-potentiating peptides from venom gland and brain of *Bothrops jararaca* contain highly site specific inhibitors of the somatic angiotensin-converting enzyme. *Toxicon*, 2005, 45, 1163-1170.
- [19] KYELEM C.G., YAMÉOGO T.M., OUÉDRAOGO S.M. *et al.* — Snakebite in Bobo-Dioulasso, Burkina Faso: illustration of realities and challenges for care based on a clinical case. *J. Ven. An. Tox. incl. Trop. Dis.*, 2012, 18, 483-485.
- [20] BOELS D., HAMEL J.F., BRETAUDEAU DEGUIGNE M. *et al.* — European viper envenomings: Assessment of Viperfav [dT] and other symptomatic treatments. *Clin. Toxicol. (Phila.)*, 2012, 50, 189-196.
- [21] GRAS S., PLANTEFÈVE G., BAUD F., *et al.* — Snakebite on the hand: lessons from two clinical cases illustrating difficulties of surgical indication. *J. Ven. An. Tox. incl. Trop. Dis.*, 2012, 18, 467-477.
- [22] WARRELL D.A., POPE H.M., PRENTICE C.R. — Disseminated intravascular coagulation caused by the carpet viper (*Echis carinatus*): trial of heparin. *Br. J. Haematol.*, 1976, 33, 335-342.
- [23] LARRECHE S., MION G., GOYFFON M. — Troubles de l'hémostase induits par les venins de serpents. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.*, 2008, 27, 302-309.
- [24] FELTON L.D. — Dissociation of the specific protein precipitate of antipneumococcus horse serum, and a comparison with a protein isolated by chemical means from this immune serum. *J. Immunol.*, 1932, 22, 453-467.
- [25] BURNOUF T., GRIFFITHS E., PADILLA A. *et al.* — Assessment of the viral safety of antivenoms fractionated from equine plasma. *Biologicals*, 2004, 32, 115-128.
- [26] NGUYEN L. — Principes de production d'immunoglobulines thérapeutiques hautement purifiées. *Biol. Aujourd'hui*, 2010, 204, 55-59.
- [27] CHIPPAUX J.-P. — Recommandations pour la production, le contrôle et l'enregistrement des immunoglobulines antivenimeuses. *Biol. Aujourd'hui*, 2010, 204, 87-91.

- [28] GOYFFON M. — L'immunothérapie passive aujourd'hui : bref historique. *Biol. Aujourd'hui*, 2010, 204, 51-54.
- [29] BARNES J.M., TRUETA J. — Absorption of bacteria, toxins and snake venoms from the tissues. Importance of the lymphatic circulation. *Lancet*, 1941, 237, 623-626.
- [30] ISMAIL M., ALY M.H.M., ABD-ELSALAM M.A. *et al.* — A three-compartment open pharmacokinetic model can explain variable toxicities of cobra venoms and their toxins. *Toxicon.*, 1996, 34, 1011-1026.
- [31] AUDEBERT F., URTIZBEREA M., SABOURAUD A. *et al.* — Pharmacokinetics of *Vipera aspis* venom after experimental envenoming in rabbits. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1994, 268, 1512-1517.
- [32] SEVICK C., SALAZAR V., DÍAZ P. *et al.* — Initial volume of a drug before it reaches the volume of distribution: Pharmacokinetics of F(ab')₂ antivenoms and other drugs. *Toxicon.*, 2007, 50, 653-665.
- [33] RIVIÈRE G., CHOUMET V., SALIOU B. *et al.* — Absorption and elimination of viper venom after antivenom administration. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1998, 285, 490-495.
- [34] RIVIÈRE G., CHOUMET V., AUDEBERT F. *et al.* — Effect of antivenom on venom pharmacokinetics in experimentally envenomed rabbits: Towards an optimization of antivenom therapy. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1997, 281, 1-8.
- [35] HARRY P., DE HARO L., ASFAR P. *et al.* — Evaluation de l'immunothérapie anti-vipérine par fragments F(ab')₂ purifiés (Viperfav[®]) par voie veineuse. *Presse Méd.*, 1999, 28, 1929-1934.
- [36] CHIPPAYX J.-P., LANG J., AMADI EDDINE S. *et al.* — Clinical safety of a polyvalent F(ab')₂ equine antivenom in 223 African snake envenomations: a field trial in Cameroon. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1998, 92, 657-662.
- [37] CHIPPAUX J.-P., MASSOUBODJI A., STOCK R.P. *et al.* — Clinical trial of a F(ab')₂ polyvalent equine antivenom for African snakebites in Benin. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2007, 77, 538-546.
- [38] LARRÉCHÉ S., MION G., MAYET A. *et al.* — Antivenin remains effective against African Viperidae bites despite a delayed treatment. *Am. J. Emerg. Med.*, 2011, 29, 155-161.
- [39] HABIB A.G., ABUBAKAR S.B. — Factors affecting snakebite mortality in north-eastern Nigeria. *Intern. Health*, 2011, 3, 50-55.
- [40] DE HARO L., LANG L., BÉDRY R. *et al.* — Envenimations par vipères européennes. Étude multicentrique de tolérance du Viperfav[®], nouvel antivenin par voie intraveineuse. *Ann. Fr. Anesth. Réanim.*, 1998, 17, 681-687.
- [41] CASASOLA A., RAMOS-CERRILLO B., DE ROODT A.R., *et al.* — Paraspecific neutralization of the venom of African species of cobra by an equine antiserum against *Naja melanoleuca*: A comparative study. *Toxicon.*, 2009, 53, 602-608.
- [42] ARCHUNDIA I.G., DE ROODT A.R., RAMOS-CERRILLO B. *et al.* — Neutralization of *Vipera* and *Macrovipera* venoms by two experimental polyvalent antisera: A study of paraspecificity. *Toxicon.*, 2011, 57, 1049-1056.
- [43] DE ROODT A.R., LANARI L.C., DE OLIVEIRA V.C. *et al.* — Neutralization of *Bothrops alternatus* regional venom pools and individual venoms by antivenoms: A systematic comparison. *Toxicon.*, 2011, 57, 1049-1056.
- [44] GUTIÉRREZ J.M., SOLANO G., PLA D. *et al.* — Assessing the preclinical efficacy of antivenoms: From the lethality neutralization assay to antivenomics. *Toxicon.*, 2013, 69, 168-79.
- [45] CHIPPAUX J.-P. — The development and use of immunotherapy in Africa. *Toxicon.*, 1998, 36, 1503-1506.
- [46] STOCK R.P., MASSOUBODJI A., ALAGÓN A. *et al.* — Bringing antivenom to Sub-Saharan Africa. *Nature Biotechnol.*, 2007, 25, 173-177.

- [47] CHIPPAUX J.-P. — Immunothérapie d'urgence : antivenins de serpent et scorpion. *Biol. Aujourd'hui*, 2010, 204, 61-70.
- [48] WARRELL D.A. — Unscrupulous marketing of snake bite antivenoms in Africa and Papua New Guinea: choosing the right product — “what’s in a name?”. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 2008, 102, 397-399.
- [49] VISSER L.E., KYEI-FARIED S., BELCHER D.W. *et al.* — Failure of a new antivenom to treat *Echis ocellatus* snake bite in rural Ghana: the importance of quality surveillance. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 2008, 102, 445-450.

DISCUSSION

M. François-Bernard MICHEL

Ce sérum antivenimeux est-il trop onéreux pour être largement diffusé en Afrique subsaharienne ?

Le prix moyen des antivenins correspond à plusieurs mois de revenus d'une famille de paysans africains. Cependant, les patients achètent le produit, lorsqu'il est disponible, grâce à l'épargne traditionnelle (vente d'animaux, tontine, etc.). Nous cherchons à développer la mutualisation des ressources grâce à une péréquation financière (contribution de l'État, subvention des collectivités locales et achats en gros par les entreprises privées implantées localement). Si le coût des antivenins constitue un frein à leur diffusion, d'autres causes sont également responsables de leur faible accessibilité : information insuffisante des pouvoirs publics et de la population, manque de formation du personnel de santé, pusillanimité des fabricants et distributeurs d'antivenins.

M. Jean-Louis CHAUSSAIN

Les corticoïdes doivent-ils être associés à la sérothérapie ?

Plusieurs études cliniques randomisées ont montré l'absence de bénéfice de cette association, notamment pour contrôler le risque d'effets indésirables des antivenins. Quelques études ont rappelé leur effet anti-inflammatoire potentiellement intéressant au cours des envenimations vipérines, mais d'autres ont souligné les risques d'aggravation du syndrome hémorragique.

Actuellement, les corticoïdes ne sont plus recommandés dans la prise en charge des envenimations ophidiennes.

M. Dominique RICHARD-LENOBLE

À partir de votre expérience au Bénin ; quel est le nombre approximatif de sujets mordus par des serpents et envenimés ?

Chaque année au Bénin (8 millions d'habitants), environ 4 000 envenimations (soit 60 % des morsures de serpent survenant réellement) et plus d'une centaine de décès sont recensés par le service de santé. Pour toute l'Afrique subsaharienne (650 millions d'habitants), une récente étude mentionne plus de 300 000 envenimations et près de

10 000 morts par envenimation annuellement. Ces chiffres sont certainement sous-estimés (probablement de moitié, selon plusieurs études communautaires) car ils ne tiennent pas compte des patients ne parvenant pas au centre de santé ou à l'hôpital.

Devant le problème que vous évoquez sur l'accessibilité aux soins dans les pays en développement, que pensez-vous de l'intérêt de la paraspécificité des antivenins ?

Actuellement, la plupart des antivenins sont polyvalents et neutralisent le venin des principales espèces d'une région donnée. Ainsi en Afrique sub-saharienne, les deux principaux antivenins, respectivement français (FAV-Afrique®, Sanofi Pasteur) et mexicain (Inoserp® Pan-Africain, Inosan Biopharma), couvrent une douzaine d'espèces venimeuses présentes au sud du Sahara et sont efficaces contre plus de 95 % des envenimations.

M. Jacques BATTIN

À Djanet au sud de l'Algérie, un enfant meurt par mois de piqûre de scorpion. Y a-t-il un sérum antivenimeux ?

Schématiquement, au nord du Sahara sévit le « scorpionisme » et au sud l'« ophidisme » dont les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques sont différentes. Les antivenins anti- scorpioniques sont plus difficiles à fabriquer mais il en existe deux efficaces et bien tolérés utilisables en Afrique du Nord et aux Proche- et Moyen-Orient (Scorpi-FAV®, Sanofi Pasteur et Inoscorpi®, Inosan Biopharma).

Lors de parcours au Sahara, au Tassili des Ajjer et à l'Akakus libyen, l'obsession est d'être mordu par la vipère à cornes. Dans les années 80 le sérum antivenimeux était considéré inefficace et il était recommandé de combattre par l'héparine pour lutter contre la coagulopathie de consommation. Qu'en est-il aujourd'hui ?

Plusieurs antivenins contre les serpents du bassin méditerranéen (incluant le Proche- et Moyen-Orient) sont désormais efficaces contre le venin de *Cerastes cerastes*, la vipère à cornes du désert (Favirept®, Sanofi Pasteur, Inoserp® MENA, Inosan Biopharma ou Polyvalent Snake Antivenom, NAVPC, Arabie Saoudite). En revanche, l'héparine n'est plus indiquée dans la plupart des envenimations vipérines comme elle le fut à partir des années 70. Cette stratégie thérapeutique avait été adoptée par analogie avec le traitement de la coagulation intravasculaire disséminée. Cependant, l'antithrombine activée par l'héparine ne neutralise pas les enzymes pro-coagulantes des venins de serpent, ce qui rend inefficace l'héparine dans le contrôle des syndromes hémorragiques observés après morsure de vipère.

M. Jacques MILLIEZ

Peut-on imaginer une vaccination ?

La vaccination contre l'envenimation vipérine a existé, notamment chez les ouvriers agricoles du sud du Japon, il y a une quarantaine d'années. L'immunisation active se justifiait par l'incidence élevée des envenimations et la médiocre tolérance des antivenins de l'époque. Cependant, d'une part, l'immunité était de courte durée (1 à 2 ans, nécessitant des rappels réguliers) et, d'autre part, les réactions locales au point d'injection (ecchymose, abcès, cicatrice) étaient fréquentes. Cette stratégie, moins justifiée depuis les

antivenins de nouvelle génération, a été remplacée par des mesures de protection utilisant des fossés ou des filets électriques contre les serpents autour des plantations.

Par ailleurs, nous manquons de données épidémiologiques précisant, notamment, la population à risque pour justifier le coût du développement d'un vaccin.