

Immunothérapie d'urgence : antivenins de serpent et de scorpion

Jean-Philippe Chippaux

Unité de recherche « Santé de la mère et de l'enfant en milieu tropical », (IRD UR010), Université Paris Descartes, 4 avenue de l'Observatoire, 75270 Paris Cedex 06, France

Auteur correspondant : Jean-Philippe Chippaux, jean-philippe.chippaux@ird.fr

Reçu le 27 juin 2009

Résumé – L'immunothérapie passive, découverte en 1894, est le seul traitement étiologique des envenimations ophidiennes et scorpioniques. Elle est fondée sur l'utilisation d'anticorps produits par un animal hyperimmunisé contre du venin. L'amélioration du sérum antivenimeux complet s'est faite progressivement, d'abord en isolant les anticorps des autres constituants du plasma sanguin, puis en effectuant une digestion enzymatique ménagée des immunoglobulines G et, enfin, par une purification du produit final. L'efficacité, mais surtout la tolérance s'en sont trouvées significativement augmentées. L'administration de l'antivenin doit être effectuée par voie intravasculaire pour une diffusion plus rapide et complète ainsi que pour faciliter la complexion avec le venin. La vente des antivenins, notamment en Afrique, se réduit considérablement depuis une trentaine d'années et n'est plus en adéquation avec les besoins épidémiologiques. Outre le coût élevé des préparations actuelles, les difficultés d'approvisionnement, de stockage et d'utilisation semblent à l'origine de cette désaffection tant par le personnel de santé que par les victimes qui s'adressent massivement à la médecine traditionnelle. Alors que l'OMS rappelle les règles de production et d'emploi des antivenins à l'adresse des producteurs et des responsables de l'enregistrement des médicaments, il apparaît que l'accessibilité des antivenins dépend d'un effort concerté de la part de l'ensemble des acteurs, coordonné par les autorités sanitaires : producteurs, distributeurs, prescripteurs et public. Au-delà de l'amélioration technologique à apporter à l'immunothérapie antivenimeuse, la stratégie à mettre en œuvre doit comprendre une évaluation plus stricte des besoins grâce à des études épidémiologiques appropriées, à la répartition des coûts entre les différents acteurs et à l'optimisation du protocole thérapeutique pour le rendre applicable dans les centres de santé périphériques. La confiance envers l'immunothérapie revenue, la mortalité pourra être significativement réduite.

Mots clés : Immunothérapie / sérum antivenimeux / envenimations / serpents / scorpions

Abstract – Emergency immunotherapy: snake and scorpion antivenoms.

Passive immunotherapy was discovered in 1894. It is the only etiological treatment of envenomations by snakes or scorpions. Immunotherapy is based on administration of antibodies produced by an animal hyperimmunised against venom. Improvement of whole antivenomous sera was obtained, first by separating the antibodies from other components of blood plasma, then by using enzyme digestion of immunoglobulins G and, finally, by purifying the final product. Efficacy and also tolerance were significantly increased. Antivenom administration should be performed through the intravascular route to ensure better diffusion and to facilitate the complexion with the venom. The sale of antivenoms, in particular in Africa, is considerably reduced since about thirty years and is not in adequacy with the epidemiologic needs. In addition to the high cost of the current products, the difficulties of supplying, storage and

use seem at the origin of this rejection by both the health staff and the victims who resort massively to traditional medicine. Whereas WHO reminds the rules of production and use of the antivenoms to producers and authorities in charge of drug regulations, it appears that the accessibility of the antivenoms depends on a concerted effort from all the actors, coordinated by health authorities: producers, distributors, manufacturers and public. Beyond technological improvements necessary in antivenom production, the strategy to be implemented must include the strict evaluation of the needs based on epidemiologic studies, the share of cost recovery between all the actors, and the optimization of the therapeutic protocol to make it applicable in remote health centres. Once confidence towards immunotherapy will be restored, mortality will be significantly reduced.

Key words: Immunotherapy / antivenom / envenomations / snakes / scorpions

Introduction

Les morsures de serpent et les piqûres de scorpion sont responsables de 95 % des envenimations dans le monde et de 99 % des décès qui leur sont imputables. Les premières sont estimées à plusieurs millions chaque année, entraînant jusqu'à 125 000 morts (Chippaux, 1998a; Kasturiratne *et al.*, 2008) et les secondes à plus d'un million d'accidents et 3 000 morts (Chippaux & Goyffon, 2008).

L'immunothérapie antivenimeuse est le seul traitement étiologique. Violamment rejetée par certains praticiens dès les années 70 en raison des risques de choc anaphylactique, elle est aujourd'hui largement acceptée dans le traitement des envenimations ophidiennes. L'efficacité de l'immunothérapie anti-scorpionique, en revanche, reste contestée, notamment dans les pays du Maghreb (Abroug *et al.*, 1999). Il est vrai que, outre les propriétés liées à son mode de fabrication, son utilisation diffère selon l'animal responsable et le contexte sanitaire. Cependant, les arguments toxico- et pharmacocinétiques, ainsi que les observations cliniques s'accordent sur le bénéfice thérapeutique des fragments d'immunoglobulines purifiées aujourd'hui disponibles.

Si les défis technologiques semblent désormais pratiquement tous relevés, l'accessibilité des sérums antivenimeux demeure une gageure économique et commerciale, notamment dans les pays en développement où ils sont les plus nécessaires (Stock *et al.*, 2007).

Historique

L'observation d'une protection naturelle contre un toxique remonte à l'Antiquité. Selon la légende, Mithridate VI, au 2^e siècle avant notre ère, se serait protégé contre le risque d'empoisonnement en absorbant régulièrement des quantités de poisons inférieures au seuil toxique. Sewall (1887) immunise un pigeon contre le venin de *Sistrurus catenatus*, le crotale pygmée nord-américain, par inoculations répétées de venin glycérolé.

La découverte du transfert passif de l'immunité est due aux travaux convergents de plusieurs microbiologistes. Roux & Yersin (1888) ont montré que le sang d'un animal immunisé contre la toxine diphtérique protège un animal naïf, c'est-à-dire non immunisé au préalable, contre la diphtérie. Ils établirent donc que l'immunité apparaît dans le sang de l'animal après l'administration de l'agent pathogène mais qu'il est indépendant de l'organisme qui l'a fabriqué. Behring & Kitasato (1890), deux ans plus tard, ont confirmé cliniquement le transfert passif de l'immunité contre la diphtérie et le tétanos et, de ce fait, ont inventé la sérothérapie. Se fondant sur cette découverte, Phisalix & Bertrand (1894) établirent la propriété antitoxique du sang des animaux vaccinés contre le venin de vipère au moyen d'un venin atténué par la chaleur. Ils confirmèrent que le transfert passif du sang de cet animal à un autre lui conférerait la même protection. Simultanément mais indépendamment de ces deux derniers, Calmette (1994) fit la même découverte. Cependant, il lui revient le mérite d'avoir développé le premier sérum antivenimeux (SAV) à usage médical contre les morsures de cobras asiatiques et de s'être fait le véritable promoteur de la sérothérapie antivenimeuse.

Parce que cette propriété neutralisante est contenue dans le sang débarrassé des éléments figurés après coagulation, c'est-à-dire le sérum sanguin, ce nouvel antidote prit le nom de sérum antivenimeux. Dès le début du 20^e siècle, la préparation d'antivenins basée sur le protocole de Calmette se développera dans le monde entier.

L'immunisation des animaux est toujours effectuée par inoculations répétées de faibles doses de venin, parfois détoxifié ou associé à un adjuvant (Chippaux & Goyffon, 1998).

L'efficacité des premiers SAV, quoique significative, nécessitait des doses relativement importantes, ce qui était à la fois coûteux en produit et dangereux à cause des risques d'intolérance aux protéines de cheval. La précipitation de la fraction globulinique du sérum thérapeutique à l'aide du sulfate d'ammonium allait permettre la concentration du SAV (Felton,

Tableau 1. Évolution de la fabrication des antivenins depuis leur découverte.

| Date | Intervention | Produit obtenu | Apports |
|------|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| 1894 | Décantation/centrifugation | Sérum antivenimeux (1 ^{re} génération) | Traitement étiologique des envenimations |
| 1924 | Complexion avec formaldéhyde | Anavenin | Amélioration de l'immunisation |
| 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 | | Amélioration de la stabilité |
| 2000 | Immunisation avec fractions toxiques ou toxine recombinante | Fragments purifiés (5 ^e génération) | Amélioration de l'immunisation |
| - | Génie génétique | <i>scFv/diabodies</i> , chimérisation des fragments d'IgG (6 ^e génération) | Amélioration de la tolérance |

1932). Le traitement de cette fraction par la pepsine, dont le brevet aux États-Unis remonte à 1936, a conduit dans les années 40 à augmenter encore l'efficacité du SAV – désormais cinq fois plus actif à volume égal que le sérum non purifié – mais aussi à réduire les effets secondaires grâce à l'élimination du fragment Fc de l'immunoglobuline fixant le complément. Porter élucida en 1958 la structure des immunoglobulines, ce qui lui valut le prix Nobel de médecine en 1972.

À partir des années 70, une purification plus poussée, notamment par des techniques de dialyse, d'ultrafiltration et de chromatographie échangeuse d'ions ou d'affinité, à laquelle s'ajoute la réduction du risque infectieux par des procédures de stérilisation microbiologique rigoureuses, renforce considérablement la sécurité d'emploi des immunoglobulines thérapeutiques (Burnouf *et al.*, 2004; Nguyen, 2010). 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 antivenin pour marquer l'évolution technologique des préparations.

De nouvelles améliorations technologiques peuvent encore être obtenues pour parvenir à des antivenins de cinquième génération (tableau 1). L'isolement ou la synthèse des composants toxiques des venins augmente la réponse immunitaire spécifique des animaux et l'efficacité de l'immunothérapie passive. L'Institut Pasteur du Maroc développe actuellement un nouvel antivenin contre les scorpions à partir des fractions toxiques extraites du venin d'*Androctonus mauretanicus* par tamisage moléculaire (Oukkache *et al.*, 2008). Un antivenin contre le venin des araignées

violonistes américaines (*Loxosceles* sp.) a été produit à partir de la sphingomyélinase recombinante, principal antigène toxique du venin (Olvera *et al.*, 2006). L'obtention de fragments d'anticorps plus petits, comme le Fv ou le scFv, par clivage chimique ou par biologie moléculaire, conduirait à une meilleure reconnaissance des antigènes et à une réduction probable des effets secondaires.

Une controverse naquit très vite entre Calmette et la plupart des expérimentateurs, dont Phisalix et Brazil, sur la spécificité des SAV (Hawgood, 1999). Calmette, à tort, crut longtemps que le sérum anticobraïque était également efficace contre les autres espèces de serpents venimeux. Il apparut dès la fin du 19^e siècle que les venins des serpents brésiliens et australiens, notamment, n'étaient pas neutralisés par le sérum de Calmette. Cela justifiait la production locale de SAV et même, jusqu'aux années 70, de SAV monospécifiques, ou plus exactement monogénériques, dénommés improprement « monovalents », car ils étaient préparés avec un mélange de venins provenant de plusieurs espèces du même genre.

Aujourd'hui, la préparation d'antivenins polyvalents contre les venins d'une région déterminée est privilégiée. Ni l'efficacité, ni la tolérance n'en sont affectées et cela évite d'avoir à identifier l'animal agresseur, ce qui constitue un exercice souvent délicat auquel n'est pas préparé le personnel de santé. Aujourd'hui, le choix des venins entrant dans la composition d'un antivenin est déterminé selon deux stratégies. La première, dite épidémiologique, se fonde sur la fréquence des espèces venimeuses dans la région ou sur l'incidence spécifique des envenimations lorsqu'elle est connue. Plus récemment, l'analyse des paraspecificités

entre les différents venins éligibles a permis d'identifier ceux qui neutralisent un plus grand nombre d'espèces et de les retenir, même s'ils ne proviennent pas des espèces les plus représentées, ni les plus dangereuses (Ramos-Cerrillo *et al.*, 2008; Casasola *et al.*, 2009). Le recul semble montrer que les deux approches parviennent finalement à un résultat assez voisin.

L'existence d'effets indésirables, attribués à la sensibilisation de nombreux patients aux protéines de cheval, ainsi que des considérations culturelles ou économiques ont conduit certains producteurs à proposer différentes espèces animales, soit parmi les équidés (cheval, âne, mulet), soit appartenant à d'autres familles (ovin, caprin, lapin, œuf de poule, dromadaire, lama). Pour l'instant, le cheval et, dans une moindre mesure, le mouton restent les plus utilisés. Le premier allie une réponse immunologique stable avec un excellent rendement et une relative simplicité d'élevage. L'intérêt des camélidés repose sur une réponse immunologique comparable à celle du cheval, la présence d'anticorps de poids moléculaire plus faible et présentant une forte stabilité à la chaleur, ce qui en faciliterait la distribution dans les pays tropicaux où la chaîne de froid est précaire (Harrison *et al.*, 2007).

Curieusement, depuis leur découverte il y a plus d'un siècle, les sérums thérapeutiques n'ont fait l'objet d'aucun essai clinique ni de recherche pharmacologique jusqu'aux années 50. Leur efficacité était jugée satisfaisante malgré les effets secondaires observés, parfois importants, voire mortels. Principalement dus à une intolérance aux protéines de cheval, et alors que les progrès de la réanimation transformaient le traitement des envenimations, ces effets indésirables ont provoqué une défiance des médecins vis-à-vis des SAV. Celle-ci persiste malgré les améliorations considérables obtenues au cours des trente dernières années (tableau 1).

L'action de l'immunothérapie passive repose sur le contact de l'anticorps avec l'antigène correspondant qui peut être modélisé par la rencontre aléatoire des deux molécules dont les concentrations respectives peuvent varier selon les compartiments de l'organisme. Par ailleurs, il faut s'assurer qu'après la rencontre, il y aura bien neutralisation puis élimination du complexe antigène-anticorps. La précipitation de l'antigène ne met pas en jeu les mêmes épitopes que la neutralisation et ne lui est pas strictement corrélée. Celle-ci traduit un changement structurel qui, s'il affecte le site actif, empêche le fonctionnement normal de l'antigène natif.

Après inoculation, le venin diffuse rapidement par voie lymphatico-sanguine dans l'organisme et sa concentration tend à s'équilibrer entre les différents compartiments : sang et organes profonds, notamment. L'élimination du venin administré par voie vei-

neuse se fait en 2 ou 3 jours (Audebert *et al.*, 1994; Rivière *et al.*, 1998), essentiellement par voie rénale, quoique certains composants du venin puissent mettre plus d'une semaine pour disparaître de l'organisme. Au cours de l'envenimation naturelle, il est probable que la présence de venin, inoculé par voie intramusculaire ou sous-cutanée par l'animal, se prolonge davantage et peut même faire l'objet d'une recirculation à partir du siège de la morsure ou d'un compartiment jouant le rôle de réservoir, notamment le système lymphatique.

La vitesse de diffusion et la distribution des anticorps dépendent de leur nature (Rivière *et al.*, 1998; Krifi *et al.*, 2005; Vázquez *et al.*, 2005). Le volume apparent de distribution des IgG est superposable au compartiment vasculaire. Les IgG se distribuent beaucoup plus lentement que le venin dans les tissus et ont une affinité plus forte pour le compartiment sanguin où elles se maintiennent plusieurs jours. La concentration maximale des IgG est atteinte en six heures dans les tissus superficiels et en trente heures dans les tissus profonds. Les F(ab')₂ ont un volume de distribution environ deux fois plus élevé que le volume plasmatique, ce qui suggère une distribution tissulaire discrètement plus étendue que celle des IgG. De plus, ils diffusent plus rapidement que les IgG : en une heure dans les tissus superficiels et six heures dans les tissus profonds. L'affinité des Fab pour les tissus profonds est cinq fois plus forte que celle des IgG et deux fois plus que celle des F(ab')₂. Toutefois, leur vitesse de diffusion est peu différente de celle des F(ab')₂.

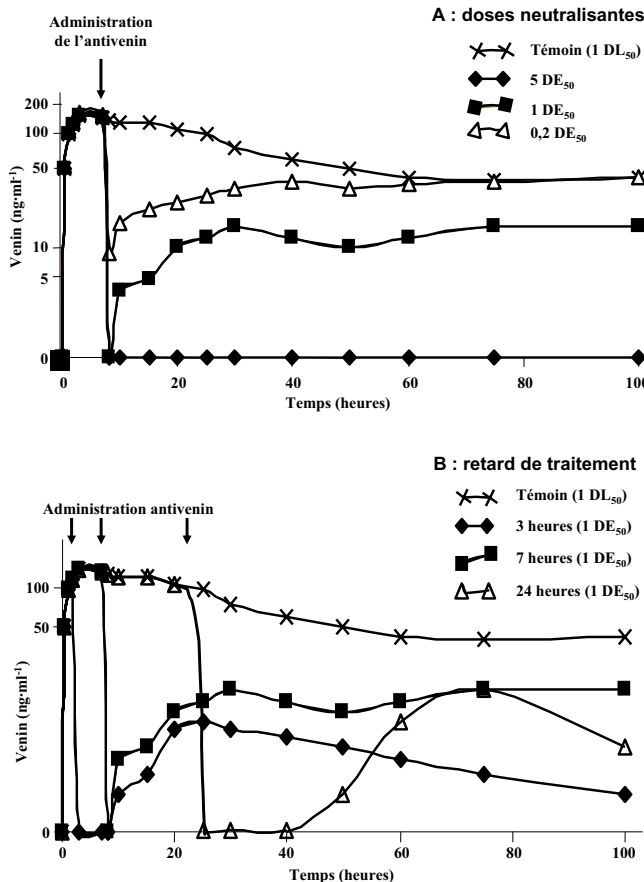
La présence d'anticorps dans le compartiment vasculaire provoque un transfert du venin à partir des compartiments tissulaires vers le sang où ils forment avec eux le complexe antigène-anticorps (Rivière *et al.*, 1997, 1998). Lorsque les anticorps sont administrés en faible quantité, la concentration sanguine du venin baisse temporairement. Administrés en excès, les anticorps se maintiennent dans le compartiment vasculaire et se complexifient avec le venin dont la concentration s'annule définitivement (figure 1A). L'allongement du délai séparant les inoculations de venin et d'anticorps ne semble pas altérer ce processus (figure 1B).

Le complexe immun est détruit par le système immunitaire lorsqu'il est composé d'IgG complètes ou de fragments F(ab')₂. En revanche, formé avec les fragments Fab, il est éliminé par voie rénale, où il peut éventuellement provoquer des lésions.

Bien que la découverte du SAV date de 1894 et que les premières utilisations aient été faites chez l'homme dès 1896, les études cliniques effectuées pour évaluer l'efficacité ou la tolérance des SAV remontent à moins de 50 ans. Le plus ancien essai clinique randomisé publié concernait la validation d'un SAV associé ou non à de la prednisolone contre l'envenimation par

Tableau 2. Incidence des effets indésirables imputables aux différents types d'anticorps utilisés.

| Anticorps | Incidence effets indésirables | Incidence effets sévères |
|------------------------|-------------------------------|--------------------------|
| Sérum complet | > 50 % | 25-35 % |
| IgG mal purifiées | 40-50 % | 15-25 % |
| IgG purifiées | 20-30 % | 5-10 % |
| Fragments mal purifiés | 15-20 % | 5 % |
| Fragments purifiés | < 10 % | < 0,1 % |


Fig. 1. Pharmacocinétique des antivenins en fonction de la dose neutralisante (A) et du retard de traitement (B).

Calloselasma rhodostoma en Malaisie (Reid *et al.*, 1963).

Les études cliniques sont désormais indispensables pour l'enregistrement d'un antivenin avant sa commercialisation ou pour améliorer son utilisation s'il est déjà sur le marché. Leurs objectifs sont variables selon le produit et son statut, notamment s'il est déjà commercialisé. Généralement, ces études cherchent à documenter l'efficacité, la tolérance et la posologie. D'autres buts peuvent être envisagés comme les modalités et la voie d'administration ou la pharmacocinétique.

Une revue récente montre que moins de 10 % des essais cliniques randomisés concernant les antivenins remplissent les conditions nécessaires pour en valider le résultat (Chippaux *et al.*, soumis). Il faut souligner que la fiabilité de ce dernier dépend strictement de la comparabilité des groupes avant l'intervention (grâce à la randomisation), pendant celle-ci (ce qui résulte des tests en aveugle et du respect de procédures identiques entre les deux groupes, à l'exception de l'intervention elle-même) et après l'étude qui doit faire l'objet d'une analyse statistique rigoureuse.

Utilisation pratique de l'immunothérapie passive sur le terrain

L'analyse de l'utilisation de l'immunothérapie passive au cours des 30 dernières années montre les difficultés conceptuelles et pratiques, logistiques notamment, qui sont rencontrées en particulier dans les pays tropicaux.

La méconnaissance des propriétés des antivenins par le public et de ses modalités d'administration par le personnel de santé sont à l'origine d'une désaffection, voire d'un rejet, d'autant moins justifié que les progrès technologiques obtenus ont fait disparaître la plupart des défauts dénoncés par les médecins (tableau 2).

Les antivenins hautement purifiés d'aujourd'hui ont éliminé les effets indésirables graves, notamment le choc anaphylactique qui, de toute façon, s'avérait moins difficile à traiter que les complications hématologiques des envenimations ophidiennes ou cardio-respiratoires des envenimations scorpioniques. L'incidence des effets indésirables imputables aux fragments d'IgG purifiés est voisine de 5 %, et ils sont considérés comme bénins (Chippaux *et al.*, 1998, 1999, 2007).

Les indications se sont donc élargies, surtout chez l'enfant et la femme enceinte, chez qui l'antivenin doit être administré pour toute envenimation même bénigne en apparence, en raison des risques de complication rapide. À cet égard, il est nécessaire de faire une distinction entre l'immunothérapie anti-ophidienne, de moins en moins contestée, et l'anti-scorpionique pour laquelle le consensus est loin d'être acquis. L'efficacité de cette dernière dépend en effet, d'une part

du délai de prise en charge – une immunothérapie administrée moins d'une heure après la piqûre est significativement plus efficace (Krifi *et al.*, 2005) – et d'autre part, de la capacité de neutralisation de l'antivenin. Les doses à administrer et le délai de traitement doivent donc être adaptés en fonction du titre de neutralisation, ce qui n'est que rarement le cas, le sous-dosage étant la règle.

Seule la voie veineuse est aujourd'hui recommandée. Les injections sous-cutanées ou intramusculaires ont fait la preuve expérimentale et clinique de leur inefficacité (Krifi *et al.*, 2005; Isbister *et al.*, 2008). L'immunothérapie passive peut être administrée en perfusion, ce qui a pour avantage de mieux contrôler l'apparition d'effets secondaires immédiats ou précoces lorsque l'on administre des IgG ou des fragments d'IgG insuffisamment purifiés. Cependant, l'injection intraveineuse directe lente est plus rapidement efficace et permet de réduire les quantités injectées.

La posologie se fonde sur la symptomatologie initiale, le délai de mise en route de l'immunothérapie, l'évolution clinique, le titre de l'antivenin et l'environnement médical, notamment les traitements adjuvants. C'est, sans doute, l'un des principaux aspects qui reste à documenter, d'autant plus que l'accessibilité des antivenins est fortement compromise.

La crise de l'immunothérapie antivenimeuse

L'analyse des ventes et de la disponibilité des antivenins dans le monde a montré un déficit croissant, dénoncé il y a une dizaine d'années (Chippaux, 1998b; Theakston & Warrell, 2000). Ainsi, des 64 producteurs qui fabriquaient 158 SAV contre les serpents dans les années 70 (Chippaux & Goyffon, 1983), il n'en restait plus que 49 en 1991, commercialisant 114 antivenins (Chippaux & Goyffon, 1991) et, en 2000, 22 laboratoires totalisant 73 antivenins (Chippaux & Goyffon, 2000). Certes, la généralisation des antivenins polyvalents en remplacement des monovalents n'est pas étrangère à la diminution du nombre de spécialités, mais elle n'explique pas tout. Ainsi, au Cameroun, la vente d'antivenins est passée de 10 000 ampoules par an en moyenne au cours des années 70 à moins de 2 000 au début des années 90 et quelques centaines aujourd'hui (Diffo *et al.*, 2005). Il en est de même dans la plupart des pays africains où, lorsqu'il est possible de trouver un antivenin, l'approvisionnement est non seulement insuffisant mais limité à quelques grandes villes, voire la seule capitale, alors qu'il serait indispensable de ravitailler les centres de santé périphériques où consultent la majorité des victimes de morsures de serpent ou piqûres de scor-

pion (Chippaux & Kambewasso, 2002; Bokata, 2005; Chippaux *et al.*, 2005; Diffo *et al.*, 2005).

La carence en antivenins ouvre la voie à de dangereuses dérives comme la distribution d'antivenins dont la purification est insuffisante, voire des contrefaçons totalement dépourvues d'immunoglobulines (Visser *et al.*, 2008; Warrell, 2008). Dans de nombreux pays africains, les seuls antivenins disponibles sont des produits indiens fabriqués à partir de venins de serpents asiatiques appartenant à des genres communs à l'Afrique et à l'Asie. Ainsi, on trouve des antivenins préparés contre le venin d'*Echis carinatus*, espèce du sud de l'Inde et du Sri Lanka et qui a longtemps été confondue avec *E. pyramidum* (Afrique de l'Est), *E. leucogaster* (Afrique sahélienne et Afrique du Nord) ou *E. ocellatus* (Afrique occidentale et centrale) dont les venins sont très différents (Dzikouk *et al.*, 2001) ou contre les venins de *Naja naja* et *N. kaouthia*, tous deux absents d'Afrique, et dont les venins sont très différents des espèces africaines *N. melanoleuca* ou celles appartenant au complexe *N. nigricollis* dont la paraspecificité est elle-même très variable (Casasola *et al.*, 2009).

Les raisons du déficit en antivenins, tout particulièrement en Afrique, sont multiples et mettent en cause l'ensemble des acteurs : producteurs, distributeurs (grossistes et détaillants), prescripteurs et patients. Les autorités sanitaires portent la responsabilité de la validation et de l'enregistrement du produit en vue de sa mise sur le marché ainsi que celle de son accessibilité. Un cercle vicieux a pu être décrit, condamnant inexorablement l'immunothérapie antivenimeuse en Afrique (Chippaux, 2002).

Le producteur, contrairement à ce qui est observé habituellement dans la distribution pharmaceutique, fait preuve d'une excessive prudence dans la distribution de son produit en faisant, en France par exemple, le choix délibéré d'une accessibilité restreinte (vente hospitalière exclusive ou autorisation temporaire d'utilisation) malgré l'absence de contre-indication, la simplicité d'emploi et le faible risque d'effets indésirables. Il souligne le coût élevé de production des fragments d'immunoglobulines antivenimeuses hautement purifiées et les incertitudes d'un marché restreint et/ou non solvable. Les difficultés à appréhender les besoins du marché ont conduit la plupart des producteurs à abandonner ce type de produits ou à en réduire considérablement la production pour s'adapter à une demande en nette régression et imprévisible. À cela, il faut ajouter que, si le producteur connaît bien son produit, il n'en contrôle pas la distribution.

Les distributeurs insistent sur la complexité de constituer des stocks sans pouvoir anticiper les flux. La péremption relativement rapide du produit (3 ans) et l'organisation d'une chaîne de froid tout le long du

Tableau 3. Méthodes et apports des enquêtes épidémiologiques.

| Types d'enquête | Principe | Avantages | Inconvénients | Connaissances attendues | Bénéfice |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hospitalière rétrospective | Exploitation des registres des centres de santé | Rapidité ; peu coûteux | Données manquantes et lacunes ; non prise en compte des patients hospitalisés | Morbidité et létalité hospitalière | Évaluation des besoins thérapeutiques immédiats |
| Hospitalière prospective | Questionnaire applicable aux patients des centres de santé | Informations standardisées déterminées par l'investigateur | Long ; relativement coûteux ; non prise en compte des patients non hospitalisés | Morbidité et létalité hospitalière ; évaluation thérapeutique ; identification de la population à risque | Amélioration de la prise en charge thérapeutique |
| Enquête auprès des ménages | Questionnaire applicable à la population générale | Rapide | Relativement coûteux | Incidence et mortalité ; identification de la population et des comportements à risque ; identification du parcours thérapeutique | Approfondissement des connaissances épidémiologique ; relativisation et extension des résultats des enquêtes hospitalières |

circuit de distribution, particulièrement dans les pays en développement dont le climat est parfois extrême, constituent des handicaps certains.

Les autorités sanitaires ne disposent pas des informations épidémiologiques nécessaires à l'orientation du marché. L'incidence des envenimations est méconnue, toujours sous-estimée, et la localisation des accidents reste imprécise. Il leur est donc impossible de guider les producteurs et distributeurs sur les quantités d'antivenins à prévoir et leurs lieux de dépôts.

Le prescripteur doit faire face à un double problème : l'immunothérapie passive lui est généralement inaccessible en raison d'un approvisionnement defectueux et, faute de formation, il n'en maîtrise pas l'emploi : indication, voie d'administration, posologie, surveillance thérapeutique et critères d'évolution. De plus, il subit généralement la mauvaise réputation d'un traitement qu'il croit mal toléré et dont l'efficacité ne lui semble pas avérée.

Le patient constate la carence du système, à commencer par l'absence d'antivenin au centre de santé, et l'accueil peu encourageant du personnel de santé angoissé par sa propre impuissance. Au demeurant, si l'antivenin est disponible, son coût apparaît vite dissuasif. Représentant plusieurs mois de revenu, l'achat de l'antivenin nécessite de mobiliser une épargne dont le statut (volaille, petit élevage, stock alimentaire) apparaît peu adapté au contexte d'urgence dans lequel le patient se trouve.

En conséquence, chaque acteur trouvera une alternative conforme à ses exigences : hausse du prix

pour le producteur ou le distributeur (souvent les deux cumulés), traitement symptomatique, souvent pas mieux maîtrisé mais plus accessible, pour le prescripteur et médecine traditionnelle pour le patient, de qui il n'exige pas une guérison mais attend un soulagement, voire un simple réconfort.

Inverser le processus pour entrer dans une spirale vertueuse est un défi qui doit engager simultanément tous les acteurs.

Les autorités sanitaires doivent prendre conscience que les envenimations ne constituent pas plus une fatalité que les accidents de la circulation et qu'une stratégie de limitation volontariste et intégrée doit se développer. Au demeurant, la comparaison peut paraître pertinente. Au Bénin, par exemple, l'incidence et la mortalité annuelles des accidents de la circulation sont respectivement de 3 700 blessés et 600 décès (Vitodegni, 2007), ce qui est comparable aux 4 300 morsures de serpent traitées dans les formations sanitaires (Fayomi *et al.*, 2002) occasionnant une centaine de morts déclarées et probablement 300 à 400 décès effectifs en l'absence de traitement. Tout en informant l'ensemble des protagonistes, y compris le public, les autorités sanitaires doivent intervenir dans la détermination des besoins au moyen d'enquêtes épidémiologiques précisant l'incidence des morsures de serpent, la gravité des envenimations et leur localisation géographique (tableau 3), et assurer la formation du personnel de santé à l'utilisation de l'immunothérapie.

Producteurs et distributeurs doivent s'entendre sur la régularité de la production et sa répartition en fonction des informations obtenues des autorités sanitaires. Ils peuvent également participer à la formation du personnel de santé en diffusant une information appropriée sur leurs produits. En outre, la fabrication d'antivenins lyophilisés peut simplifier leur conservation et prolonger leur durée d'utilisation.

Le prescripteur améliorera la prise en charge en suivant un protocole thérapeutique rigoureux dont on sait à présent qu'il peut permettre de diminuer significativement la posologie, donc le coût, sans modifier l'efficacité du traitement. En outre, l'association de traitements adjuvants potentialisant l'immunothérapie passive, constitue un enjeu thérapeutique majeur.

Enfin, le patient en se rendant rapidement et directement au centre de santé recevra plus précocement l'antivenin, ce qui permet d'en réduire la dose tout en augmentant son efficacité, notamment en ce qui concerne le sérum anti-scorpionique.

On peut espérer que ces actions combinées amélioreront la prise en charge des victimes d'envenimation et ajusteront la consommation d'antivenins aux besoins réels, ce qui aura pour effet de d'augmenter les ventes et donc, mécaniquement, d'en baisser le prix. Il n'en sera pas moins indispensable de développer des dispositifs économiques permettant de répartir plus équitablement le coût du traitement : inscription des antivenins sur les listes des médicaments essentiels et orphelins, participation financière de l'état, prix forfaitaire du traitement, création d'assurances et de mutuelles, etc.

Conclusion

Découverte il y a 115 ans, l'immunothérapie passive reste le seul traitement étiologique des envenimations, notamment ophidiennes et scorpioniques. L'amélioration apportée depuis les débuts de l'utilisation clinique concerne essentiellement la sécurité d'emploi qui est désormais considérée comme très bonne. Les indications se sont donc élargies et les modalités d'utilisation précisées. Administrée par voie veineuse, l'immunothérapie bénéficie également des traitements adjuvants modernes, notamment de la réanimation.

Cependant, depuis quelques années, l'accessibilité des antivenins semble se réduire considérablement. La cause est multifactorielle et on doit donc chercher une solution auprès de l'ensemble des acteurs concernés.

La réponse que l'on peut apporter au problème des envenimations ophidiennes et scorpioniques n'est pas seulement technologique, même si l'on peut encore espérer des avancées de ce côté-là. Deux problèmes apparaissent comme majeurs : l'indisponibilité de

l'antivenin et l'absence de rationalisation du protocole thérapeutique. La responsabilité de l'accessibilité des antivenins est partagée entre le producteur, le distributeur, le prescripteur et le bénéficiaire. Une meilleure connaissance des besoins, estimés par des enquêtes épidémiologiques appropriées, est un préalable indispensable qu'il faut compléter par une répartition équitable des coûts de l'immunothérapie passive dont le prix reste dissuasif. L'objectif est d'assurer la présence – et l'utilisation – des antivenins dans les centres de santé périphériques où ils sont le plus nécessaires. Simultanément, la standardisation du protocole thérapeutique et la formation du personnel médical à l'utilisation de l'immunothérapie passive devrait abaisser significativement la mortalité.

Par ailleurs, il faut garantir la qualité et l'adéquation des antivenins avec la faune locale. À cet égard, l'OMS (WHO, 2009) vient de publier des recommandations pour l'amélioration de la production, du contrôle de qualité, de la validation clinique et de l'enregistrement des antivenins destinées aux producteurs d'antivenins et aux autorités sanitaires chargées de l'enregistrement des médicaments.

References

- Abroug F., Elatrous S., Nouira S., Haguiga H., Touzi N., Bouchoucha S., Serotherapy in scorpion envenomation: a randomised controlled trial. *Lancet*, 1999, 354, 906-909.
- Audebert F., Urtizberea M., Sabouraud A., Scherrmann J.M., Bon C., Pharmacokinetics of *Vipera aspis* venom after experimental envenoming in rabbits. *J Pharmacol Exp Ther*, 1994, 268, 1512-1517.
- Behring E.A., Kitasato S., Über das Zustandekommen der Diphtherie-Immunität und der Tetanus-Immunität bei Thieren. *Deutsch Medizinisch Wochenschrift*, 1890, 49, 113-1145.
- Bokata S., Epidémiologie et prise en charge des morsures de serpent dans la province de Bas-Congo (République Démocratique du Congo). *Bull Soc Pathol Exot*, 2005, 98, 307-309.
- Burnouf T., Griffiths E., Padilla A., Seddik S., Stephano M.A., Gutiérrez J.M., Assessment of the viral safety of antivenoms fractionated from equine plasma. *Biologicals*, 2004, 32, 115-28.
- Calmette A., L'immunisation artificielle des animaux contre le venin des serpents, et la thérapeutique expérimentale des morsures venimeuses. *CR Soc Biol*, 1894, 46, 120-124.
- Casasola A., Ramos-Cerrillo B., de Roodt A.R., Carbajal Socedo A., Chippaux J.-P., Alagón A., Stock R.P., 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.
- Chippaux J.-P., Snake-bites: appraisal of the global situation. *Bull WHO*, 1998a, 76, 515-524.
- Chippaux J.-P., The development and use of immunotherapy in Africa. *Toxicon*, 1998b, 36, 1503-1506.
- Chippaux J.-P., The treatment of snake bites: analysis of requirements and assessment of therapeutic efficacy in tropical Africa. A. Ménez A. (Ed.). *Perspectives in molecular toxinology*, 2002, John Wiley & Sons, Chichester, pp. 457-72.
- Chippaux J.-P., Goyffon M., Producers of antivenomous sera. *Toxicon*, 1983, 21, 739-752.
- Chippaux J.-P., Goyffon M., Production and use of snake antivenom. In A.T. Tu (Ed.). *Reptiles and Amphibian Venoms*, 1991, Dekker Inc., New York, 5, pp. 529-555.
- Chippaux J.-P., Goyffon M., Venoms, antivenoms and immunotherapy, *Toxicon*, 1998, 36, 823-846.
- Chippaux J.-P., Goyffon M., Availability of the commercial antivenoms. 13th I.S.T. World Congress on Animal, Plant, Microbial Toxins, Paris (France), 18-22 septembre 2000.
- Chippaux J.-P., Goyffon M., Epidemiology of scorpionism: a global appraisal. *Acta Tropica* 2008, 107, 71-79.
- Chippaux, J.P., Kambewasso A., Morsures de serpent et disponibilité en sérum antivenimeux dans la communauté urbaine de Niamey, Niger. *Bull Soc Pathol Exot*, 2002, 95, 181-183.
- Chippaux J.-P., Lang J., Amadi Eddine S., Fagot P., Rage V., Le Mener V., Clinical safety and efficacy of a polyvalent F(ab')₂ equine antivenom in 223 African snake envenomations: a field trial in Cameroon. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1998, 92, 657-662.
- Chippaux J.-P., Lang J., Amadi-Eddine S., Fagot P., Le Mener V., Treatment of snake envenomation by a new polyvalent antivenom composed of highly purified F(ab')₂: results of a clinical trial in Northern Cameroon. *Am J Trop Med Hyg*, 1999, 61, 1017-1018.
- Chippaux J.-P., Vieillefosse S., Sall O., Mafouta R., Diallo A., Evaluation de l'incidence des morsures de serpent au Sénégal. *Bull Soc Pathol Exot*, 2005, 98, 277-282.
- Chippaux J.-P., Massougbdji A., Stock R.P., Alagon A., Clinical trial of a F(ab')₂ polyvalent equine antivenom for African snakebites in Benin. *Am J Trop Med Hyg* 2007, 77, 538-546.
- Chippaux J.-P., Stock R., Massougbdji A., Review: Methodology of clinical studies dealing with the treatment of envenomation. *Toxicon*, 2009, soumis.
- Diffo J.L.D., Dzikouk G., LeBreton M., Ngoa L.E., Chirio L., Moyou R.S., Distribution des sérums antivenimeux au Cameroun. *Bull Soc Pathol Exot*, 2005, 98, 302-303.
- Dzikouk G.D., Etoundi Ngoa L.S., Thonnon J., Dongmo A.B., Rakotonirina V.S., Rakotonirina A., Chippaux J.-P. Titrage comparatif de trois sérums antivenimeux d'Afrique sub-saharienne. *Bull Soc Pathol Exot*, 2002, 95, 144-147.
- Fayomi B., Massougbdji A., Chobli M., Données épidémiologiques sur les cas de morsures de serpent déclarés au Bénin de 1994 à 2000. *Bull Soc Pathol Exot*, 2002, 95, 178-180.
- 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 Immun*, 1932, 22, 453-467.
- Harrison R.A., Hasson S.S., Harmsen M., Laing G.D., Conrath K., Theakston R.D., Neutralisation of venom-induced haemorrhage by IgG from camels and llamas immunised with viper venom and also by endogenous, non-IgG components in camelid sera. *Toxicon*, 2006, 47, 364-368.
- Hawgood B.J., Doctor Albert Calmette 1863-1933: founder of antivenomous serotherapy and of antituberculous BCG vaccination. *Toxicon*, 1999, 37, 1241-1258.
- Isbister G.K., O'Leary M., Miller M., Brown S.G., Ramasamy S., James R., Schneider J.S., A comparison of serum antivenom concentrations after intravenous and intramuscular administration of redback (widow) spider antivenom. *Br J Clin Pharmacol*, 2008, 65, 139-143.
- Kasturiratne A., Wickremasinghe A.R., de Silva N., Gunawardena N.K., Pathmeswaran A., Premaratna R., Savioli L., Lalloo D.G., de Silva H.J., The global burden of snakebite: A literature analysis and modelling based on regional estimates of envenoming and deaths. *PLoS Med* 2008, 5, e218
- Krifi M.N., Savin S., Debray M., Bon C., El Ayeb M., Choumet V., Pharmacokinetic studies of scorpion venom before and after antivenom immunotherapy. *Toxicon*, 2005, 45, 187-198.
- Nguyen L., Principes de production d'immunoglobulines thérapeutiques hautement purifiées. *Biologie Aujourd'hui*, 2010, 204, 55-59.
- Olvera A., Ramos-Cerrillo B., Estévez J., Clement H., de Roodt A., Paniagua-Solis J., North and South American *Loxosceles* spiders: development of a polyvalent antivenom with recombinant sphingomyelinases D as antigens. *Toxicon*, 2006, 48, 64-74.
- Oukkache N., Rosso J.P., Alami M., Ghalim N., Saïle R., Hassar M., Bougis P.E., Martin-Eauclaire M.-F., New analysis of the toxic compounds from the *Androctonus mauretanicus mauretanicus* scorpion venom. *Toxicon*, 2008, 51, 835-852.
- Phisalix C., Bertrand G., Sur la propriété antitoxique du sang des animaux vaccinés contre le venin de vipère. *CR Soc Biol*, 1894, 46, 111-113.
- Porter R.R., Separation and isolation of fractions of rabbit gamma-globulin containing the antibody and antigenic combining sites. *Nature*, 1958, 182, 670-671.

- Ramos-Cerrillo B., de Roodt A.R., Chippaux J.-P., Olguín L., Casasola A., Guzmán G., Paniagua-Solís J., Alagón A., Stock R.P., Characterization of a new polyvalent antivenom (*Antivipmyn* Africa) against African vipers and elapids. *Toxicon*, 2008, 52, 881-888.
- Reid H.A., Thean P.C., Martin W.J., Specific antivenene and prednisone in viper-bite poisoning: controlled trial. *Br Med J*, 1963, 2, 1378-1380.
- Rivière G., Choumet V., Audebert F., Sabouraud A., Debray M., Scherrmann J.-M., Bon C., Effect of antivenom on venom pharmacokinetics in experimentally envenomed rabbits: Towards an optimization of antivenom therapy. *J Pharmacol Exp Ther*, 1997, 281, 1-8.
- Rivière G., Choumet V., Saliou B., Debray M., Bon C., Absorption and elimination of viper venom after antivenom administration. *J Pharmacol Exp Ther*, 1998, 285, 490-495.
- Roux P., Yersin A., Contribution à l'étude de la diphtérie. *Ann Inst Pasteur*, 1888, 2, 629-49.
- Sewall H., Experiments on the preventive inoculation of rattlesnake venom. *J Physiol*, London, 1887, 8, 203-210.
- Stock R.P., Massougbodji A., Alagón A., Chippaux J.-P., Bringing antivenom to Sub-Saharan Africa. *Nature Biotechnol*, 2007, 25, 173-177.
- Theakston R.D., Warrell D.A., Crisis in snake antivenom supply for Africa. *Lancet*, 2000, 356, 2104.
- Vázquez H., Chávez-Haro A., García-Ubbelohde W., Mancilla-Nava R., Paniagua-Solís J., Alagón A., Sevcik C., Pharmacokinetics of a F(ab')₂ scorpion antivenom in healthy human volunteers. *Toxicon*, 2005, 46, 797-805.
- Visser L.E., Kyei-Faried S., Belcher D.W., Geelhoed D.W., Schagen van Leeuwen J., van Roosmalen J., 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.
- Vitodegni N., Les accidents de la circulation et les traumatismes. La gestion des données. Expérience du Bénin. Conférence africaine sur la sécurité routière, 05-07 février 2007, Accra, Ghana. <http://www4.worldbank.org/afr/ssatp/Open.aspx?id=747> accédé le 13 mai 2009.
- 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.
- WHO, Guidelines on Production, Control and Regulation of snake antivenom immunoglobulins, OMS, Genève, sous presse.