

THÉRAPEUTIQUE

LA SÉROTHÉRAPIE ANTIVENIMEUSE : SES APPLICATIONS, SES LIMITES, SON AVENIR

Par J. P. CHIPPAUX (1) & M. GOYFFON (2) (3)

RÉSUMÉ

Un siècle après sa découverte, les auteurs font une mise au point sur la sérothérapie antivenimeuse.

Quelques remarques sur les besoins en sérum antivenimeux selon les régions géographiques précèdent une revue des principes de fabrication.

La sérothérapie est présentée comme un traitement de grande valeur si l'on en respecte les indications, la posologie et la voie d'administration. Quelques orientations nouvelles dans la modernisation de ce produit trop souvent décrié, doivent permettre d'en augmenter l'efficacité et l'innocuité.

Mots-clés : SÉROTHÉRAPIE, ENVENIMATION.

SUMMARY

Antivenom therapy: implementation, limits and future.

A hundred years after its discovery, authors review the antivenom therapy.

Antivenom manufacture is described and antivenom therapy methods are presented. Indication of antivenom should be reserved to those who are really envenomed. Delay from the bite should not discredit antivenom therapy. Quantity of antivenom should depend on snake species, clinical features and evolution after treatment. Intravenous injections of antivenom should be strongly recommended as the most efficient.

The future of antivenom therapy is emphasized.

Key-words: ANTIVENOM, ENVENOMATION.

INTRODUCTION

Le principe de la sérothérapie antivenimeuse est apparu il y a tout juste un siècle. Cette thérapeutique, après un usage quasi inconditionnel, se heurte

(1) Médecin, Entomologiste médical de l'ORSTOM, Chef du service de Parasitologie, Centre Pasteur du Cameroun, BP 1274, Yaoundé, République du Cameroun.

(2) LERAI, Muséum National d'Histoire Naturelle et CRSSA, 57, rue Cuvier, 75005 Paris.

(3) Manuscrit n° 1113. Accepté le 13 mai 1991.

aujourd'hui à de nombreux détracteurs. Classiquement, les critiques formulées à l'encontre des sérums antivenimeux (SAV) concernent trois types de problèmes :

- les effets secondaires de type allergique;
- le coût, auquel on peut associer le problème de la conservation du sérum antivenimeux;
- l'efficacité inconstante, surtout après un délai important entre la morsure et la mise en route du traitement.

Ces objections ne tiennent généralement pas compte de la grande diversité des SAV commercialisés, ni de la spécificité des situations épidémiologiques ou cliniques rencontrées.

L'objectif de cette revue est de rappeler les principes généraux de la fabrication des SAV, de leurs indications et conditions d'emploi selon les contextes. Enfin, nous évoquerons les techniques récentes qui permettent d'espérer une amélioration de leur mode d'utilisation.

1. Besoins en sérum antivenimeux.

Peu d'études épidémiologiques offrent la possibilité d'évaluer les besoins d'un pays ou d'une région en SAV. Cette lacune décourage probablement les laboratoires de développer ce produit, tant au niveau technique que commercial.

Sans prétendre répondre ici à ce vaste problème, il est certain que la demande est très différente d'une région à l'autre. Son analyse passe par le recensement du nombre de morsures et l'évaluation de la fréquence des envenimations par chacun des différents agresseurs possibles. Dans aucun pays, en dehors de la Birmanie, ces données ne sont accessibles. Même en Europe, l'information épidémiologique dans ce domaine est difficile à interpréter : morsures de serpents, piqûres de guêpes ou d'abeilles, sont classées dans la même rubrique. En outre, la plupart des statistiques confondent morsure et envenimation.

Si l'on considère, par exemple, l'incidence des morsures de serpents en France métropolitaine, le risque, pourtant variable d'une région à l'autre, ne dépasse pas 10 morsures pour 100 000 habitants (CHIPPAUX et GOYFFON, 1989). Ce chiffre correspond à l'incidence des morsures en milieu urbain dans certains pays tropicaux (CHIPPAUX *et al.*, 1981). Dans ces régions, selon les biotopes, l'incidence varie entre 100 et 4 300 morsures pour 100 000 personnes (CHIPPAUX et BRESSY, 1981). Une évaluation faite en 1982, à partir de la littérature et d'observations personnelles, permettait de conclure que 5 millions de morsures annuelles dans le monde provoquaient 150 000 décès géographiquement très inégalement répartis (CHIPPAUX, 1982).

En Europe, l'envenimation ophidienne se limite aux morsures de vipères, dont les quelques espèces possèdent des venins relativement proches. En zone tropicale ou équatoriale, la diversité des venins, aux propriétés pharmacologiques radicalement différentes, s'oppose à la simplicité, voire l'absence, du système hospitalier. Le traitement apparaît donc radicalement différent dans son principe et sa pratique.

On conçoit qu'il soit difficile d'évaluer des besoins spécifiques lorsqu'il manque d'information épidémiologique de base. Mais il est également illusoire d'espérer, quand l'information sera disponible, développer un marché dont la charge financière sera difficilement acceptable pour certaines communautés.

PM 79

29 AVR. 1992

M

ORSTOM Fonds Documentaire

N° : 35.334 exp 1

Cote : B PG IV

2. Fabrication des sérums antivenimeux.

Depuis 1894, date de la découverte de la sérothérapie par CALMETTE, la préparation des SAV ne s'est pas beaucoup modifiée. Le principe de base est d'immuniser un animal dont on utilisera les anticorps pour protéger la victime de l'envenimation.

Le premier problème, qui, paradoxalement, n'est apparu que vers 1970, tient à l'approvisionnement en venin. Quantité, qualité et identité du venin sont devenus un souci essentiel du producteur de SAV. La variabilité des venins de serpents appartenant à une même espèce, en fonction de l'origine géographique notamment, a amené plusieurs propositions pour normaliser la qualité des venins utilisés. La constitution de mélanges de venins d'origines définies (BOCHE *et al.*, 1981) et la mise en place d'une banque de venins de référence (OMS, 1981; THEAKSTON, 1986) représentent des solutions minimales acceptées par la plupart des fabricants de SAV.

C'est, en général, le cheval qui est utilisé comme animal d'immunisation. La quantité de sérum recueilli est la raison principale de ce choix. D'autres animaux ont été proposés (vache, chèvre, mouton notamment) soit lorsque l'élevage du cheval était difficile, soit pour fournir un SAV susceptible d'être administré à des personnes allergiques au sérum de cheval.

L'immunisation de l'animal est progressive, à partir d'un venin détoxifié. Les procédés de détoxification ont changé avec le temps. La chaleur, l'hypochlorite, les savons, l'eau oxygénée et, plus récemment, les radiations ionisantes ont été abandonnées au profit du formol (RAMON, 1924) ou du tanin (OKONOGI *et al.*, 1979) encore utilisés de nos jours.

Un SAV monovalent est obtenu après l'immunisation d'un animal par le venin d'une seule espèce. Un SAV polyvalent provient d'un animal immunisé par du venin de plusieurs espèces distinctes de serpent. De nombreuses considérations président au choix de l'un ou l'autre type de SAV. En principe, un SAV monovalent est plus efficace pour traiter une envenimation par l'espèce correspondante. En revanche, certaines espèces plus rares, ou pour lesquelles il n'existe pas de SAV, partagent des antigènes toxiques avec plusieurs espèces voisines et l'envenimation bénéficiera largement d'une sérothérapie polyvalente dont la diversité d'anticorps spécifiques est plus grande. Enfin, l'immunisation de l'animal peut être renforcée par le mélange simultané, ou différé dans le temps, de venins de serpents appartenant à des espèces différentes. Tout se passe comme si les antigènes, identiques ou simplement proches, s'associaient pour produire une synergie entraînant une meilleure réponse immunologique. Une illustration particulièrement démonstrative est donnée par CHRISTENSEN (1968). Comparant l'efficacité de SAV monovalent et polyvalent sur le venin de *Dendroaspis angusticeps*, il conclut à un pouvoir protecteur du SAV polyvalent significativement plus grand que celui du SAV monovalent homologue.

La purification du sérum a pour objet d'augmenter l'efficacité du SAV et d'éliminer les substances susceptibles d'entraîner des effets indésirables. Le sérum est débarrassé des cellules par centrifugation. Les protéines dépourvues d'activité immunologique sont séparées des immunoglobulines. Le sulfate d'ammonium, encore très souvent utilisé, permet d'obtenir une précipitation des globulines, qui

sont ensuite resolubilisées. La digestion enzymatique assure la séparation des fragments $F(ab')_2$, thermostables et porteurs de l'activité d'anticorps, de l'immunoglobuline native. En utilisant l'acide caprylique, Dos SANGOS *et al.* (1989) parviennent à purifier des fragments $F(ab')_2$ avec un excellent rendement, par précipitation sélective de tous les autres peptides. Sans augmenter notablement le titre protecteur du SAV, la digestion pepsique et la purification des fragments $F(ab')_2$, limitent la fréquence et la gravité des réactions secondaires.

Les contrôles bactériologiques, biologiques et toxicologiques suivent des normes de qualité nationales et internationales. La recherche de bactéries ou de substances pyrogènes est, en principe, systématique chez tous les producteurs. En revanche, le contrôle du pouvoir protecteur du SAV ne répond pas à des normes communément définies. La vérification du titre du SAV, indiquant son pouvoir protecteur, est faite sur une ou plusieurs espèces animales ou *in vitro* en utilisant une propriété toxique ou pharmacologique particulière du venin d'origine (SILVA et BIER, 1982; THEAKSTON, 1986; GUTIERREZ *et al.*, 1987). Le principe, dans les deux cas, est de mesurer la baisse des effets toxiques du venin (mortalité chez l'animal ou activité biologique *in vitro*) en présence de concentrations croissantes de SAV. L'une des critiques fondamentales faites à l'encontre de ces tests est que le mélange du venin et du SAV est effectué en tube avant l'inoculation à l'animal ou au système biologique de référence. Dans la nature, le SAV est administré après le venin et leur rencontre dans l'organisme est différée. Cette objection est de moindre valeur dans le cas d'une toxicité liée à la présence d'une toxine. Mais, lorsque le processus toxique dépend d'enzymes, comme dans les venins de *Viperidae*, l'évaluation du pouvoir protecteur fondée sur ces techniques perd de sa signification. Les troubles pharmacologiques rencontrés chez la victime peuvent être associés à la mise en circulation de peptides biologiquement actifs formés sous l'action des enzymes du venin à partir de protéines propres à l'organisme envenimé. Bien que toxiques, ces peptides ne sont pas reconnus par le SAV comme des antigènes et seules les régulations physiologiques de la victime pourront en contrôler les effets. Le SAV aura pour rôle de limiter la production des peptides en neutralisant les enzymes du venin.

La conservation du SAV est un problème important en région tropicale où la chaîne du froid connaît de nombreuses ruptures dans le temps et l'espace. En pratique, la plupart des SAV ont une stabilité permettant la conservation à température « raisonnable », de l'ordre de 25° C, pendant plusieurs mois. ROJAS *et al.* (1990) ont montré que le titre d'un SAV restait stable malgré une exposition à 37° C pendant un an. Ni développement bactérien, ni modification chimique sensible n'ont été observés. En revanche, les auteurs ont noté la formation d'un trouble apparaissant après neuf mois d'exposition à 23° C, quatre mois à 30° C et trois mois à 37° C. Cette turbidité du SAV est due à l'aggrégation de protéines hétérogènes de haut poids moléculaire. Bien que n'altérant pas les propriétés antivenimeuses du SAV, l'existence d'un tel précipité contre-indique l'utilisation du SAV qui risque d'entraîner une activation brutale du complément.

Les propriétés des différents SAV commercialisés dans le monde ont été décrites dans une revue détaillant également l'histoire et les différentes étapes de leur fabrication (CHIPPAUX et GOYFFON, 1991).

3. Sérothérapie.

Le traitement des envenimations ophidiennes se pose diversement selon les pays et les circonstances. En Europe, la toxicité des venins de vipères et l'environnement médical limitent les risques d'évolution fatale. Pourtant, chaque année en Europe, une dizaine de décès sont signalés à la suite de morsures de vipères autochtones. Dans les pays tropicaux, la gravité habituelle des envenimations, la fréquence des morsures et la pauvreté du réseau de soins modifient considérablement les données du problème.

Bien que controversée, la sérothérapie reste à nos yeux le traitement de choix de l'envenimation ophidienne, tout particulièrement lorsque les possibilités de traitement associé sont restreintes. De nombreux essais thérapeutiques ont montré la valeur indiscutable des SAV et le bénéfice que l'on pouvait attendre de certaines améliorations techniques (REID, 1962; MANN, 1978; THOMAS et JACOB, 1985; WARRELL *et al.*, 1986; DAUDU et THEAKSTON, 1988).

Il est probable que les raisons de sa récente désaffection soient liées à une mauvaise utilisation (indication incorrecte, voie d'administration inappropriée, posologie insuffisante, précautions d'emploi non respectées). L'objection des risques de choc anaphylactique devient elle-même de valeur limitée. La plupart des SAV sont de meilleure qualité, donc moins riches en fragments protéiques allergisants. La sérothérapie, seule capable d'entraîner une sensibilisation au sérum de cheval, devient exceptionnelle avec la généralisation de la vaccination antitétanique, même en région défavorisée où la consommation de sérum thérapeutique diminue au profit de la vaccination. Enfin, le traitement du choc allergique, à condition de ne pas être pris au dépourvu, a fait de considérables progrès, ce qui est moins vrai du traitement symptomatique de l'envenimation.

L'indication de la sérothérapie ne devrait être discutée que devant une envenimation patente. En Europe, le SAV se conçoit chez l'enfant lorsque l'envenimation est certaine et chez l'adulte si elle est sévère ou accompagnée de manifestations hématologiques. Dans les régions tropicales, l'indication sera plus large, en particulier chez l'enfant et la femme enceinte. Les signes précurseurs de l'envenimation apparaissent rapidement après la morsure. Les signes fonctionnels (douleurs, fourmillements, anesthésie ou paresthésies) sont le plus souvent immédiats, mais inconstants et toujours sujets à caution chez une victime dont l'angoisse est légitime. Les signes physiques surviennent progressivement au cours de la première heure de l'envenimation (BLAYLOCK, 1983). Leur précocité est, en général, signe de gravité. Il faut donc savoir les rechercher et les reconnaître : ils permettent le choix du SAV et déterminent la posologie (RUSSELL, 1980; CHIPPAUX et GOYFFON, 1989).

Le SAV apparaît aujourd'hui, pour de nombreux auteurs, comme un traitement de l'envenimation dans son intégralité, et non plus seulement comme une antidote empêchant le décès de la victime. HOMMA et TU (1970), RUSSELL (1980), REID (1980), GUTIERREZ *et al.*, 1981 et GARFIN *et al.* (1985) ont montré l'effet protecteur du SAV sur le développement des complications locales. STAHEL *et al.* (1985) ont observé une réduction sensible du temps d'hospitalisation chez les sujets traités par sérothérapie. Cette conception a conduit à élargir ses indications. Elle a également modifié les conditions d'utilisation du SAV sur deux points principaux : la voie d'administration et la posologie.

L'infiltration de SAV autour de la morsure doit être définitivement proscrite car inefficace, douloureuse et induisant des complications locales (CHIPPAUX, 1982). La voie intramusculaire, choix pusillanime, n'évite pas les effets secondaires et reste de moindre efficacité (DOUCET, 1975). La voie veineuse est actuellement recommandée par la plupart des auteurs selon deux modalités : la perfusion lente (RUSSELL, 1980; REID et THEAKSTON, 1983) ou l'injection directe permettant de réduire les quantités administrées de plus de moitié (SREEHARAN et GANESHA-MOORTHY, 1985) et de mieux surveiller l'apparition d'effets secondaires immédiats (WARRELL *et al.*, 1977).

La posologie se fonde sur l'évolution clinique, le délai qui a séparé la morsure du traitement, l'identité du serpent agresseur, le titre du SAV et l'environnement médical. Le principe fondamental de la sérothérapie est une stratégie de cible. Ceci a été bien illustré par DELORI *et al.* (1977). L'antigène, dont la quantité en circulation est inconnue, doit être capturé par l'anticorps. Le complexe antigène-anticorps, association moléculaire, sera éliminé de l'organisme. On conçoit la nécessité d'un excès d'anticorps par rapport à l'antigène, pour parvenir à ce résultat. Ce phénomène a été particulièrement bien montré par BOULAIN et MENEZ (1982) et par MENEZ *et al.* (1984) avec les neurotoxines d'*Elapidae* : fixées sur leur récepteur post-synaptique, les neurotoxines, dont les épitopes sont distincts du site actif, peuvent être arrachées du récepteur par les anticorps spécifiques. Ce résultat expérimental, obtenu avec un anticorps monoclonal, pourrait avoir de nombreuses conséquences thérapeutiques. Des observations cliniques indiquent qu'avec des anticorps polyclonaux, le déplacement d'une toxine de son récepteur est possible (CHIPPAUX *et al.*, 1977; WARRELL, 1986; THEAKSTON, 1989). Un retard de traitement ne doit donc pas faire abandonner la sérothérapie, puisqu'il est possible d'inverser l'évolution de l'envenimation. Il peut, toutefois, advenir que la formation d'immun-complexes n'empêche pas totalement certains effets toxiques, le site actif restant libre malgré la fixation de l'anticorps. C'est l'une des hypothèses pouvant expliquer l'échec de la sérothérapie dans certaines envenimations cobraïques, notamment en Asie (WATTS *et al.*, 1989) ou en Nouvelle-Guinée (CAMPBELL, 1984). Un tel mécanisme pourrait également participer à certaines complications rénales constatées lors d'envenimations crotalines (AMARAL *et al.*, 1985) ou vipérines (MYINT-LWIN *et al.*, 1985).

Il est illogique d'adapter la posologie au poids de la victime. La capacité glandulaire moyenne du serpent agresseur demeure le meilleur indicateur *a priori* de la posologie initiale. Mais la clinique, ou certains tests biologiques, doivent optimiser la sérothérapie (WINSON, 1976; CHIPPAUX, 1989). Chez *Vipera aspis*, en Europe, des volumes de 0,1 ml de venin sont exceptionnels, tandis que chez *Bitis gabonica*, en Afrique intertropicale, il est possible de recueillir jusqu'à 5 ml de venin frais. A titre d'exemple, GANTHAVORN (1971), à la suite d'une envenimation par *Ophiophagus hannah* a dû injecter 1 150 ml de SAV (soit 115 ampoules) avant d'obtenir au bout de trois jours une guérison sans séquelle. Dans la plupart des cas, une posologie inférieure suffit. 450 ml sont parfois nécessaires pour une envenimation par *Naja kaouthia* (Asie du Sud-est) et 50 ml pour celle d'*Echis ocellatus* (Afrique de l'Ouest). L'insuffisance quantitative de la sérothérapie est probablement à l'origine de bien des échecs. En considérant le titre du SAV utilisé par WATTS *et al.* (1989) et la quantité moyenne de venin contenu dans les glandes

de *Naja naja philippinensis*, on peut penser que c'est une autre des causes possibles de l'absence de réponse du SAV. Un minimum de 9 ampoules sont nécessaires *in vitro*, c'est-à-dire lorsque l'on inocule simultanément venin et SAV, après les avoir mis en contact pendant 30 minutes, pour neutraliser l'action neurotoxique du venin. On conçoit que, *in vivo*, lorsque le SAV est injecté 24,5 heures en moyenne après la morsure, comme dans les observations décrites par WATTS *et al.*, 1989, l'efficacité thérapeutique soit faible.

Un long délai entre la morsure et la mise en route du traitement, phénomène courant en région tropicale, ne doit jamais dissuader d'utiliser la sérothérapie. Bien que son efficacité s'amenuise avec le temps, surtout dans le cas d'une envenimation cobraïque (REID, 1964), la sérothérapie semble pouvoir déplacer des toxines déjà fixées et éliminer les antigènes en circulation dans l'organisme. Plusieurs auteurs ont rapporté des guérisons sans séquelle de sujets envenimés par des vipéridés, pourtant traités avec des retards de plusieurs heures ou jours, ce qui est fréquent en région tropicale (CHAPMAN, 1968; RUSSELL, 1980; REID et THEAKSTON, 1983). Il semble impossible de fixer une limite de temps au-delà de laquelle la sérothérapie n'est plus active sur l'envenimation. La posologie doit tenir compte du retard mis dans l'administration du traitement et être ajustée en fonction de l'état clinique.

Il est évident que dans de telles conditions, la sérothérapie relève d'une équipe médicale expérimentée et doit être associée à un traitement symptomatique vigoureux, dont certains ont fait leur preuve.

Les principaux effets secondaires de la sérothérapie, de type allergique, apparaissent chez des sujets sensibilisés, c'est-à-dire ayant déjà reçu une sérothérapie antivenimeuse ou antitoxinique. La fréquence de telles réactions est diversement appréciée par les auteurs (EBISAWA, 1973; CORRIGAN *et al.*, 1976; SUTHERLAND et LOVERING, 1979; SAWAI, 1980; LAGRAULET et PAYS, 1984; MALASIT *et al.*, 1986). Pour ces auteurs, le choc anaphylactique authentique, mettant en jeu le pronostic vital, reste exceptionnel, en général bien inférieur à 1 % des traitements utilisant un SAV. La variation d'incidence des manifestations allergiques de 5 à 30 % des cas traités, est à mettre sur le compte de la grande différence de qualité des SAV commercialisés. La présence d'une forte proportion de fragments Fc des immunoglobulines G, dépourvus d'activité anticorps, active le complément et peut entraîner un syndrome similaire à celui d'un choc anaphylactique, quand ce dernier n'est pas induit par le venin lui-même (PUGH et THEAKSTON, 1987).

À côté des phénomènes allergiques consécutifs à une sensibilisation au sérum de cheval, la maladie sérique apparaît une semaine après une première injection de SAV. Fièvre, éruption, arthralgies et protéinurie transitoire sont les manifestations cliniques les plus courantes. Les formes sévères, notamment une glomérulonéphrite aiguë avec vascularite et neuropathie sont exceptionnelles. En règle, l'évolution se fait vers la guérison sans séquelle. La maladie sérique est associée aux immun-complexes circulants constitués par les protéines du sérum hétérologue et les anticorps formés contre eux par le patient. L'intensité de la maladie est proportionnelle à la quantité de SAV injectée et des doses supérieures à 40 ml semblent nécessaires pour induire une maladie sérique.

Une préparation plus rigoureuse des SAV, justifiée notamment par les posologies et la voie d'administration proposées, devrait limiter le nombre et la gravité

de ce type d'accident. Un test de sensibilité au SAV positif ne dispense pas d'une sérothérapie si l'indication de cette dernière a été correctement posée. Il n'y a d'ailleurs pas de stricte corrélation entre la positivité des tests cutanés et la survenue d'une réaction anaphylactique. Enfin, les méthodes de désensibilisation ont montré leur relative inefficacité et font perdre du temps sans apporter une réelle sécurité (WARRELL, 1985 et 1986; MALASIT *et al.*, 1986).

4. Avenir de la sérothérapie.

La modernisation des SAV peut provenir de quatre orientations non exclusives :

— Le venin, sujet à variations d'une source à l'autre, devra posséder des propriétés rigoureusement sélectionnées en exigeant, en particulier, une forte proportion de composés toxiques. Récemment, la possibilité de produire du venin *in vitro* à partir de culture cellulaire de glande à venin a été expérimentée par SÉLLS *et al.*, 1989. La purification de toxine peut aussi être une solution pour « compléter » des venins pauvres en toxine, voire pour se substituer intégralement au venin naturel. Le clonage récent de toxines d'*Hydrophidae* ou de *Crotalidae* permet d'envisager la production de protéines isolées utilisables aux mêmes fins (DUCANCEL *et al.*, 1985).

— L'immunisation de l'animal peut être obtenue avec un bien meilleur rendement à l'aide d'injection de liposomes contenant le venin (NEW *et al.*, 1984). Le venin est incorporé à une émulsion de sphingomyéline et de cholestérol stabilisée sous forme de membrane. L'administration de telles préparations, y compris *per os* (NEW *et al.*, 1985; LAING *et al.*, 1988), est suivie d'une rapide augmentation des anticorps spécifiques. Il est même possible d'envisager une vaccination antivenimeuse.

— Les techniques de purification des SAV se fondant sur la digestion enzymatique et la séparation par chromatographie d'affinité des fractions porteuses de l'activité immunologique remplaceront avantageusement la précipitation sélective des globulines. Ainsi, l'isolement de grandes quantités de protéines homologues par chromatographie d'affinité à partir du venin total devient envisageable à coût réduit (RUSSEL *et al.*, 1985). L'efficacité des SAV et leur innocuité seront encore renforcées (OMS, 1981).

— L'utilisation d'anticorps monoclonaux en thérapeutique humaine n'est pas possible dans la mesure où ils proviennent de cellules tumorales. En revanche, ils peuvent autoriser de nouvelles orientations de la recherche. L'analyse chimique de l'épitope peut conduire à la synthèse de molécules fortement immunogènes totalement dénuées de toxicité (MENEZ, 1985; THEAKSTON, 1989).

— Enfin, l'utilisation d'anticorps polyclonaux ou monoclonaux en technique ELISA permet de suivre aussi bien la diffusion et la concentration sérique du venin que celles du SAV. L'ajustement du traitement se trouve grandement facilité (LABROUSSE *et al.*, 1988).

CONCLUSION

Les effets secondaires de la sérothérapie ou ses éventuels échecs ne doivent pas inciter les praticiens à refuser ou retarder sa mise en route. Restreindre l'utili-

sation du SAV aux victimes d'envenimation, en milieu médical informé, paraît préférable à un emploi systématique. Le délai séparant la morsure de l'administration du SAV ne doit pas être générateur d'hésitations. La posologie dépend essentiellement du serpent agresseur, de l'état de la victime et de l'évolution clinique ou biologique. Des doses élevées peuvent être nécessaires.

La voie veineuse est la plus logique et la plus efficace. Elle ne modifie pas sensiblement le risque de choc anaphylactique qu'il convient de toute façon de prévoir.

BIBLIOGRAPHIE

- AMARAL (C. S. F.), DA SILVA (O. A.), GODOY (P.) & MIRANDA (D.). — Renal cortical necrosis following *Bothrops jararaca* and *B. jararacussu* snake bite. *Toxicon*, 1985, 23 (6), 877-885.
- BLAYLOCK (R. S.). — Time of onset of clinical envenomation following snakebite. *S. Afr. Med. J.*, 1983, 64 (10), 357-360.
- BOCHE (J.), CHIPPAUX (J. P.) & COURTOIS (B.). — Contribution à l'étude des variations biochimiques des venins de serpents d'Afrique de l'ouest. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1981, 74 (3), 356.
- BOULAIN (J. C.) & MENEZ (A.). — Neurotoxin specific immunoglobulins accelerate dissociation of the neurotoxin-acetylcholine receptor complex. *Science*, 1982, 217, 732-733.
- CALMETTE (A.). — Contribution à l'étude du venin de serpents. Immunisation des animaux et traitement de l'envenimation. *Ann. Inst. Pasteur Lille*, 1894, 8, 275-297.
- CAMPBELL (C. H.). — Venomous snake bite in Papua and its treatment with tracheotomy, artificial respiration and antivenene. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1968, 58 (2), 263-273.
- CHAPMAN (D. S.). — The symptomatology, pathology and treatment of the bites of venomous snakes of Central and Southern Africa. In: *Venomous animals I*, W. Bucherl, E. Buckley & V. Deulofeu, ed. Acad. Press, 1968, 463-527.
- CHIPPAUX (J. P.). — Complications locales des morsures de serpents. *Méd. Trop.*, 1982, 42 (2), 177-183.
- CHIPPAUX (J. P.). — Intérêt des techniques diagnostiques pour le pronostic des envenimations ophidiennes : conséquences thérapeutiques. In: *Serpents, venins, envenimations*, SHF, éd. Fondation Marcel Mérieux, Lyon, 1989, 201-227.
- CHIPPAUX (J. P.) & BRESSY (C.). — L'endémie ophidienne des plantations de Côte-d'Ivoire. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1981, 74 (4), 458-467.
- CHIPPAUX (J. P.), COURTOIS (B.), ROUMET (D.) & EYEBIYU (A.). — Envenimation par morsure de mamba (*Dendroaspis viridis*). A propos d'une observation à évolution favorable. *Méd. Trop.*, 1977, 37, 545-549.
- CHIPPAUX (J. P.), DIAKITE (D.), RANQUE (P.) & ROMAN (B.). — Morsures de serpents en Afrique de l'ouest. Épidémiologie. *Études Médicales*, 1981, 2, 89-137.
- CHIPPAUX (J. P.) & GOYFFON (M.). — Les morsures accidentelles de serpent en France métropolitaine. *Presse Méd.*, 1989, 18, 794-795.
- CHIPPAUX (J. P.) & GOYFFON (M.). — Les morsures par serpent non autochtone en France. *Presse Méd.*, 1989, 18, 859-863.
- CHIPPAUX (J. P.) & GOYFFON (M.). — Production and use of snake antivenom. In: *Reptile and Amphibian Venoms*, Handbook of Natural Toxins, A. T. Tu, éd. M. Dekker, Inc., vol. 5, 1991, 529-555.
- CHRISTENSEN (P. A.). — The venoms of Central and South African snakes. In: *Venomous Animals I*, W. Bucherl, E. Buckley & V. Deulofeu, ed. Acad. Press, 1968, 437-461.
- CORRIGAN (P.), RUSSELL (F. E.) & WAINSCHEL (J.). — Clinical reactions to antivenin. In: *Toxins, Animal, Plant and Microbial*, P. Rosenberg, ed. Pergamon Press, 1978, 457-465.
- DAUDU (I.) & THEAKSTON (R. D. G.). — Preliminary trial of a new polyspecific antivenom in Nigeria. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 1988, 82 (3), 311-313.
- DELORI (P.), VAN RIETSCHOTEN (J.), ROCHAT (H.) & MIRANDA (F.). — Theoretical considerations on antivenomous serotherapy: some basic principles. *Bull. Inst. Pasteur*, 1977, 74 (1), 125-130.
- DOS SANTOS (M. C.), D'IMPERIO LIMA (M. R.), FURTADO (G. C.), COLLETO (G. M. D. D.), KIPNIS (T. L.) & DIAS DA SILVA (W.). — Purification of F(ab')₂ anti-snake venom by caprylic acid: a fast method for obtaining IgG fragments with high neutralization activity, purity and yield. *Toxicon*, 1989, 27 (3), 297-303.
- DOUCET (J.). — Au sujet du traitement des morsures de serpents. *Concours Médical*, 1975, 26, 4395-4396.
- DUCANCEL (F.), GUIGNERY-FRELAT (G.), TAMIYA (T.), BOULAIN (J. C.) & MENEZ (A.). — Postsynaptically-acting toxins and proteins with phospholipase structure from snake venoms: complete amino acid sequences deduced from cDNAs and production of a toxin with staphylococcal protein A gene fusion vector. In: *Natural toxins*, C. L. Ownby & G. V. Odell, ed. Pergamon Press, 1985, 79-83.
- EBISAWA (I.). — Serum accidents reactions following administration of antitoxin. *Snake*, 1973, 5, 151-155.
- GANTHAVORN (S.). — A case of king cobra bite. *Toxicon*, 1971, 9, 293-294.
- GARFÍN (S. R.), CASTILONIA (R. R.), MUBARAK (S. J.), HARGENS (A. R.), AKESON (W. H.) & RUSSELL (F. E.). — The effect of antivenin on intramuscular pressure elevations induced by rattlesnake venom. *Toxicon*, 1985, 23 (4), 677-680.
- GUTIERREZ (J. M.), CHAVES (F.), BOLANOS (R.), CERDAS (L.), ROJAS (E.), ARROYO (O.) & PORTILLA (E.). — Neutralización de los efectos locales del veneno de (*Bothrops asper*) por un antiveneno polivalente. *Toxicon*, 1981, 19 (4), 493-500.
- GUTIERREZ (J. M.), ROJAS (E.) & CERDAS (L.). — Ability of a polyvalent antivenom to neutralize the venom of *Lachesis muta melanocephala*, a new Costa Rican subspecies of the bushmaster. *Toxicon*, 1987, 25, 713-720.
- HOMMA (M.) & TU (A. T.). — Antivenin for the treatment of local tissue damage due to envenomation by Southeast Asian snakes. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1970, 19 (5), 880-884.
- LABROUSSE (H.), NISHIKAWA (A. J.), BON (C.) & AVRAMEAS (S.). — Development of a rapid and sensitive enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for measuring venom antigens after an experimental snake bite. *Toxicon*, 1988, 26, 1157-1167.
- LAGRAULET (J.) & PAYS (J. F.). — Problèmes posés par le traitement des morsures de vipères en France. *Bull. Mém. Soc. Méd. Paris*, 1984, 4, 103-108.
- LAING (G.), THEAKSTON (R. D. G.) & NEW (R. R. C.). — Use of liposomes incorporating immunostimulant for parenteral and oral immunization against snake venom. In: *Progress in Venom and Toxin Research*, P. Gopalakrishnakone & C. K. Tan, ed. Fac. Med., Univ. of Singapore, 1988, 283-295.
- MALASIT (P.), WARRELL (D. A.), CHANTHAVANICH (P.), VIRAVAN (C.), MONGKULSPAYA (J.), SINGHTHONG (B.) & SUPICH (C.). — Prediction, prevention and mechanism of early (anaphylactic) antivenom reactions in victims of snake bites. *Br. Med. J.*, 1986, 292, 17-20.
- MANN (G.). — *Echis colorata* bites in Israel: an evaluation of specific antiserum use on the base of 21 cases of snake bite. *Toxicol. Eur. Res.*, 1978, 1 (6), 365-369.
- MENEZ (A.). — Molecular immunology of snake toxins. *Pharmac. Ther.*, 1985, 30, 91-113.
- MENEZ (A.), BOULAIN (J. C.), BOUET (F.), COUDERC (J.), FAUR (G.), ROUSSELET (A.), TREMEAU (O.), GATINEAU (E.) & FROMAGEOT (P.). — On the molecular mechanisms of neutralization of a cobra neurotoxin by specific antibodies. *J. Physiol., Paris*, 1984, 79, 196-206.
- MYINT-LWIN, WARRELL (D. A.), PHILLIPS (R. E.), TIN-NU-SWE, TUN-PE & MAUNG-MAUNG-LAY. — Bites by Russell's viper (*Vipera russelli siamensis*) in Burma: haemostatic, vascular and renal disturbances and response to treatment. *Lancet*, 1985, ii, 1259-1264.
- NEW (R. R. C.), THEAKSTON (R. D. G.), ZUMBUEHL (O.), IDDON (D.) & FRIEND (J.). — Immunization against snake venoms. *New Engl. J. Med.*, 1984, 311, 56-57.
- NEW (R. R. C.), THEAKSTON (R. D. G.), ZUMBUEHL (O.), IDDON (D.) & FRIEND (J.). — Liposomal immunization against snake venom. *Toxicon*, 1985, 23, 215-219.

- OKONOGI (T.), HATTORI (Z.), OGISO (A.) & MITSUI (S.). — Detoxification by persimmon tannin of snake venoms and bacterial toxins. *Toxicon*, 1979, 17, 524-529.
- OMS. — Caractérisation des venins et standardisation des sérums antivenimeux : progrès réalisés. Publ. offset n° 58, 1981, 49 p.
- PUGH (R. N. H.) & THEAKSTON (R. D. G.). — Antivenom reactions and complement depletion in snakebite. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 1987, 81 (1), 73-75.
- RAMON (G.). — Des anatoxines. *C. R. Acad. Sci. (Paris)*, 1924, 178, 1436-1439.
- REID (H. A.). — Sea snake antivenene: successful trial. *Brit. Med. J.*, 1962, 576-579.
- REID (H. A.). — Cobra-bites. *Brit. Med. J.*, 1964, ii, 540-545.
- REID (H. A.). — Antivenoms reactions and efficacy. *Lancet*, 1980, i, 1024-1025.
- REID (H. A.) & THEAKSTON (R. D. G.). — The management of snake bite. *Bull. OMS*, 1983, 61 (6), 885-895.
- ROJAS (G.), ESPINOZA (M.), LOMONTE (B.) & GUTIERREZ (J. M.). — Effect of storage temperature on the stability of the liquid polyvalent antivenom produced in Costa Rica. *Toxicon*, 1990, 28, 101-105.
- RUSSELL (F. E.). — *Snake venom poisoning*. J. B. Lippincott Comp. Philadelphia, 1^{re} ed., 1980, 562 p.
- RUSSELL (F. E.), SULLIVAN (J. B.), EGAN (N. B.), MARKLAND (F. S.), WINGERT (W. A.) & BAR-OR (D.). — Preparation of a new antivenom by affinity chromatography. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1985, 34, 141-150.
- SAWAI (Y.). — Serum sickness. *Snake*, 1980, 12, 187-188.
- SELLS (P. G.), HOMMEL (M.) & THEAKSTON (R. D. G.). — Venom production in snake venom gland cells cultured *in vitro*. *Toxicon*, 1989, 27 (11), 1245-1249.
- SILVA (M. H. DA) & BIER (O. G.). — Titration of antiserum to South American rattlesnake (*Crotalus durissus terrificus*) venom by measuring inhibition of phospholipase A2 activity. *Toxicon*, 1982, 20 (3), 563-569.
- SREEHARAN (N.) & GANESHAMOORTHY (J.). — Management of envenomised snake bites with low dose antivenom. *Toxicon*, 1985, 23 (4), 625-626.
- STAHEL (E. R.), WELLAUER (R.) & FREYVOGEL (T. A.). — Vergiftungen durch einheimische Vipern (*Vipera berus* und *Vipera aspis*). *Schweiz. med. Wschr.*, 1985, 115, 890-896.
- SUTHERLAND (S. K.) & LOVERING (K. E.). — Antivenoms: use and adverse reaction over a 12 month period in Australia and Papua New Guinea. *Med. J. Aust.*, 1979, 2, 671.
- THEAKSTON (R. D. G.). — Characterization of venoms and standardization of antivenoms. In: *Natural Toxins, Animal, Plant and Microbial*, J. B. Harris, ed. Oxford Univ. Press, 1986, 287-303.
- THEAKSTON (R. D. G.). — New techniques in antivenom production and active immunization against snake venoms. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1989, 83, 433-435.
- THOMAS (P. P.) & JACOB (J.). — Randomised trial of antivenom in snake envenomation with prolonged clotting time. *Br. Med. J.*, 1985, 291, 177-178.
- WARRELL (D. A.). — Early (anaphylactoid) antivenom reactions: absence of complement activation and immune complex formation in human patients. *Toxicon*, 1985, 23 (4), 628.
- WARRELL (D. A.). — Tropical snake bite: clinical studies in south-east Asia. In: *Natural Toxins, Animal, Plant and Microbial*, J. B. Harris, ed. Oxford Univ. Press, 1986, 25-45.
- WARRELL (D. A.), LOOAREESUWAN (S.), THEAKSTON (R. D. G.), PHILLIPS (R. E.), CHANTHAVANICH (P.), VIRIVAN (C.), SUPANARANOND (W.), KARBWANG (J.), HO (M.), HUTTON (R. A.) & VEJCHO (S.). — Randomised comparative trial of three monospecific antivenoms for bites by the malayan pit viper (*Calloselasma rhodostoma*) in Southern Thailand: clinical and laboratory correlations. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1986, 35, 1235-1247.
- WATTS (G.), MEADE (B. D.), THEAKSTON (R. D. G.), PADRE (L. P.), TUAZON (M. L.), CALUBAQUID (C.), SANTIAGO (E.) & RANO (C. P.). — Comparison of Tensilon® and antivenom for the treatment of cobra-bite paralysis. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1989, 83 (4), 570-573.
- WINSON (C.). — Control of Antivenom treatment in *Echis carinatus* (Carpet Viper) poisoning. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1976, 70 (1), 85-87.

Commentaires en séance : 10 avril 1991

M. PAYET. — Il faut être prudent en présence d'une morsure de serpent car les manifestations du mordu ou du piqué ne sont pas forcément en rapport avec l'action du venin. Les piqûres de scorpion sont extrêmement douloureuses et agitées.

Ne demande pas de réponse.

M. PÈNE. — M. PÈNE demande à M. GOYFFON combien fait-on de sérothérapies contre les morsures de vipères en France, par an.

Réponse de M. GOYFFON. — Je n'ai aucune idée sur le nombre de sérothérapies appliquées en France chaque année à l'occasion de morsures de vipères. Certains centres antipoisons, de moins en moins fréquemment, récusent toute sérothérapie. En pratique médicale courante, on ne dispose d'aucun renseignement. Enfin, certaines sociétés (EDF, SNCF) disposent de trousse de secours avec du sérum antivenimeux.

Réponse de Mme LÉGER à la question de M. PÈNE relative au nombre d'injections de sérum effectuées en France.

L'enquête est difficile à mener car la vente des sérums ne correspond pas à l'emploi, la plupart des sérums étant considérés comme rapidement périmés et automatiquement renouvelés.

M. BOURGEADE. — Beaucoup de voyageurs tropicaux sont préoccupés par le risque d'envenimation. Or les modalités d'utilisation des sérums antivenimeux excluent leur usage en auto-traitement. Dans ces conditions, que leur dire? Sait-on si les accidents d'envenimation ont été observés chez les voyageurs tropicaux?

Réponse de M. GOYFFON. — Pour les voyageurs tropicaux en groupe, le risque venimeux est très faible. D'autre part, l'injection de sérum antivenimeux est un geste médical, et on doit disposer d'un sérum conservé dans de bonnes conditions. Au total, je ne conseille d'emporter du sérum antivenimeux que dans des circonstances précises : petit groupe bien organisé, médicalisé, offrant par son activité un risque particulier d'exposition aux piqûres ou morsures venimeuses.

M. TALLEYRAND. — Méthodes thérapeutiques vis-à-vis des lésions oculaires causées par le venin du serpent cracheur?

Réponse de M. GOYFFON. — La projection sur le globe oculaire de venin de cobra cracheur est un épisode douloureux aigu, sans gravité réelle, ni générale (il n'y a pas d'envenimation systémique), ni locale. La restauration *ad integrum* demande une semaine environ, après une réaction de conjonctivite aiguë très douloureuse, intense, qui demande à être calmée par des décongestifs et des antibiotiques locaux.

Mlle G. BROUSSE. — Que penser de l'utilisation des appareils d'aspiration (Aspivenin) ou de centralisation pour la chaleur?

Les appareils d'aspiration n'ont pas d'intérêt en cas de morsure de serpents.

Les appareils délivrant une source de chaleur à appliquer sur le point de morsure n'ont pas d'intérêt en cas de morsure de serpent.

Réponse de M. GOYFFON. — Très faible aspiration par la seringue étant donné la profondeur d'inoculation du venin.

— Intérêt de la chaleur surtout pour les venins de vive. Peu d'intérêt pour les morsures de serpent et piqûres de scorpion.