

Étude clinique de la tolérance et de l'efficacité d'un sérum anti-ophidien polyvalent F(ab')₂ pour l'Afrique à Kindia, Guinée*

Clinical study of tolerance and effectiveness of a F(ab')₂ polyvalent antivenom for African snake bites in Kindia, Guinea

M.C. Baldé · J.-P. Chippaux · M.Y. Boiro · R. Stock · A. Massougbdji

Reçu le 29 septembre 2011 ; accepté le 17 janvier 2012
© Société de pathologie exotique et Springer-Verlag France 2012

Résumé Un essai clinique ouvert, pragmatique de phase IV a été entrepris pour mesurer la tolérance et évaluer l'efficacité dans les conditions de terrain de l'Antivipmyn[®] Afrique, un antivenin composé de fragments d'immunoglobulines G de type F(ab')₂ lyophilisés. L'étude s'est déroulée à l'institut Pasteur de Guinée (IPG) du mois d'août 2009 au mois de février 2010. Deux cent vingt-huit victimes de morsures de serpent ont été reçues au centre de traitement de l'IPG pendant cette période dont 150 (65,8 %) envenimations, en majorité des hommes jeunes. Cent vingt-quatre d'entre eux (82,7 %) présentaient une envenimation vipérine et 26 (17,3 %) une envenimation par élapidé. Tous les patients ont reçu un traitement par injection d'Antivipmyn[®] Afrique, en moyenne 1,4 (± 1,0) ampoule, davantage pour les patients présentant une envenimation neurotoxique ($p < 10^{-5}$). Quatre patients (2,7 %), présentant une envenimation de type cobraïque, sont décédés peu de temps après leur arrivée au centre de soins malgré l'administration d'antivenin. Dix patients ont présenté des effets indésirables bénins (prurit

ou éruption), dont cinq (3,3 %) probablement attribuables au traitement. Cette étude confirme l'efficacité et l'excellente tolérance de l'Antivipmyn[®] Afrique.

Mots clés Serpent · Antivipmyn[®] · Envenimation · Consultation · Patient · Antivenin · Kindia · Guinée · Afrique intertropicale

Abstract An open, pragmatic, phase IV clinical trial was undertaken to measure tolerance and assess the effectiveness of Antivipmyn[®] Africa, antivenom composed of lyophilized F(ab')₂ fragments of immunoglobulin G in field conditions. The study was conducted at the Institut Pasteur of Guinea (IPG) from August 2009 to February 2010. Two hundred twenty-eight victims of snakebites presented at the processing center of the IPG during this period, including one hundred fifty (65.8%) envenomations, mostly young men. One hundred twenty-four of them (82.7%) suffered from viper envenomations and 26 (17.3%) from elapid ones. All patients were treated by intravenous Antivipmyn[®] Africa, averaging 1.4 (± 1.0) vials, more in patients with neurotoxic envenomation than others ($P < 10^{-5}$). Four patients (2.7%), showing cobra-like envenomation, died shortly after their arrival at the IPG despite the administration of the antivenom. Ten patients showed mild side effects (rash or pruritus), out of which 5 (3.3%) were probably due to treatment. This study confirms the efficacy and safety of Antivipmyn[®] Africa.

Keywords Snake · Antivipmyn[®] · Envenomation · Consultation · Patient · Antivenom · Guinea · Sub-Saharan Africa

Introduction

L'efficacité de l'immunothérapie et son rôle dans le traitement des envenimations sont bien établis et ne sont pas remis

M.C. Baldé · M.Y. Boiro
Institut Pasteur de Guinée (IPG), Kindia, Guinée

J.-P. Chippaux (✉)
UMR 216 « Mère et enfant face aux infections tropicales »,
IRD et université Paris-Descartes, Cotonou, Bénin
e-mail : jean-philippe.chippaux@ird.fr

R. Stock
Instituto de Biotecnología,
Universidad Nacional Autónoma de México, Cuernavaca,
México

A. Massougbdji
Faculté des sciences de la santé de Cotonou,
université d'Abomey-Calavi, Cotonou, Bénin

*Article présenté lors de la 4^e Conférence internationale sur les envenimations par morsures de serpent et piqûres de scorpion en Afrique : Dakar, 25–29 avril 2011.

en cause, du moins en Afrique [5]. L'accessibilité restreinte des antivenins [6,13,14] a conduit plusieurs fabricants de sérums antivenimeux des pays émergents à proposer leurs services pour pallier ce déficit critique.

Deux essais cliniques menés au Nord-Cameroun, entre 1993 et 1996, ont confirmé la bonne tolérance des F(ab')₂ administrés par voie veineuse aussi bien en perfusion [9] qu'en injection intraveineuse directe [10]. Par ailleurs, ces essais ont permis d'identifier divers critères cliniques (œdème, saignements) et biologiques (test de coagulation sur tube sec [TCTS]), tant pour préciser l'indication de l'immunothérapie que pour sa surveillance [7,8]. Ces travaux servent de base à d'autres études cliniques afin de valider de nouvelles préparations de F(ab')₂.

En 2005–2006, un essai clinique utilisant l'Antivipmyn® Afrique, dont les résultats ont été jugés excellents, s'est déroulé au Bénin [11]. Cependant, cet essai clinique a concerné essentiellement les envenimations par Viperidae, notamment *Echis ocellatus*, espèce largement prédominante dans les savanes d'Afrique de l'Ouest. Une étude menée ailleurs, où d'autres espèces de Viperidae et surtout d'Elapidae sont présentes, apparaissait donc justifiée. Le choix de Kindia (Guinée) a été dicté par la forte incidence des morsures d'Elapidae [1–3] et la présence de l'institut Pasteur de Guinée (IPG).

Matériel et méthode

L'étude s'est déroulée à l'IPG à Kindia dont l'expérience en termes de traitement des envenimations, malgré des difficultés logistiques bien identifiées, est ancienne [1–3]. L'étude a reçu l'autorisation du ministère de la Santé le 13 mars 2007 et l'aval du comité d'éthique national le 28 juillet 2009.

Toutes les victimes de morsure de serpent présentant des symptômes physiques d'envenimation (œdème, saignement et/ou symptômes neurologiques) et ayant signé le consentement éclairé ont été incluses dans l'étude. En cas d'incapacité physique ou légale de signer le consentement, celui du tuteur légal était obtenu.

Outre un examen clinique orienté selon la symptomatologie liée aux envenimations ophidiennes en Afrique subsaharienne et selon un protocole décrit par ailleurs [9–11], un (TCTS) a été immédiatement pratiqué. Ce test consiste à prélever quelques millilitres de sang et à observer la formation du caillot au cours des 30 minutes suivant le prélèvement [7,8].

La gravité de l'envenimation a été évaluée à l'aide de scores : œdème coté de 0 à 5, nécrose de 0 à 3 et saignements de 0 à 4 selon des échelles détaillées par ailleurs [9–11]. Le syndrome cobraïque, qui correspond à une symptomatologie neuromusculaire, a fait l'objet d'une échelle originale spécifique (Tableau 1).

Tableau 1 Évaluation de la gravité des troubles neurologiques et gradation du syndrome cobraïque / *Assessment of neurological disorder severity and gradation of neurological syndrome.*

Stade	Symptômes cliniques
0	Pas de signe neurologique évoqué par le patient ; examen normal
1	Paresthésies ou dyskinésie locorégionale (anesthésie, fourmillements, crampes, tremblements musculaires)
2	Hypersudation, hypersialorrhée, crampe épigastrique, nausée, vomissement
3	Troubles fonctionnels des paires crâniennes : acouphènes, phosphènes ou troubles de la vision, dysgueusie, dysphonie, dysphagie
4	Troubles physiques des paires crâniennes : ptose palpébrale, paralysie faciale
5	Dyspnée, trouble de la conscience
6	Paralysie de muscles squelettiques, paralysie respiratoire, score de Glasgow < 8

Le traitement a consisté en l'injection par voie veineuse directe et lente d'Antivipmyn® Afrique sous surveillance médicale : une ampoule en l'absence de saignement et/ou de TCTS normal et/ou de symptômes neurologiques, deux ampoules dans le cas contraire. L'Antivipmyn® Afrique, produit par Bioclon Silanes (Mexique), est composé de fragments d'immunoglobulines G de type F(ab')₂ hautement purifiés et lyophilisés [12]. Il est fabriqué par immunisation de chevaux avec du venin de *Bitis gabonica*, de *Bitis arietans*, d'*E. ocellatus*, d'*Echis leucogaster*, d'*Echis pyramidum*, de *Naja haje*, de *Naja melanoleuca*, de *Naja nigricollis*, de *Naja pallida* et de *Dendroaspis polylepsis*.

L'imputabilité des effets indésirables a été fondée sur :

- la vraisemblance clinique ;
- le délai d'apparition des symptômes ;
- leur inexistence avant l'injection de l'Antivipmyn® Afrique selon des modalités détaillées par ailleurs [11].

Il n'a pas été possible de tenir compte de leur disparition en cas d'arrêt du traitement compte tenu du déroulement du protocole.

Résultats et discussion

Au cours des six mois de l'étude, il a été enregistré 228 morsures de serpent avec 150 (65,7 %) envenimations (Fig. 1). L'âge moyen des patients est de 28,6 ± 2,8 (IC 95 %) ans et l'âge médian de 24,5 ans (extrêmes : 1–86). Les enfants de moins de 15 ans représentent 26,7 % des patients, sex-ratio : 1,4 (87 sujets masculins et 63 féminins). La morsure s'est

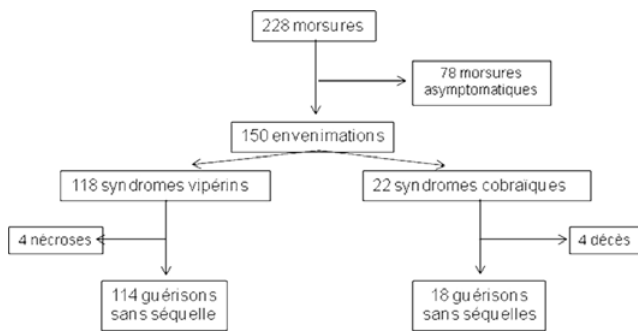


Fig. 1 Schéma d'inclusion et d'évolution des patients traités (voir la définition des syndromes dans le texte) / *Diagram of inclusion and outcome of treated patients (see definition of syndromes in the text)*

produite dans un champ de cultures pour 63 patients (42%), au cours d'un déplacement pour 50 (33,3 %), à domicile pour 16 (10,7 %) et dans d'autres circonstances pour les 21 restants (14 %). La majorité des morsures (132 cas : 88 %) sont localisées aux membres inférieurs, alors que la main ou le bras sont atteints chez 16 (10,7 %) patients et la tête chez les trois derniers (2 %).

Le retard de consultation médian est de 13 heures 50 (extrêmes : 0 heure 35–359 heures 10). Le délai médian de prise en charge après l'arrivée au centre est de dix minutes (extrêmes : 0 heure 5–13 heures 15). Le retard médian de consultation des patients atteints d'un syndrome cobraïque est de 6 heures 05 (extrêmes : 1 heure 50–48 heures 25), alors que celui des patients présentant un syndrome vipérin est de 13 heures 30 (0 heure 20–359 heures 10).

Les symptômes observés sont détaillés dans le Tableau 2.

Le syndrome vipérin (douleur et œdème et/ou hémorragie et/ou nécrose) est observé chez 124 patients (82,7 %). Le TCTS n'a été que rarement anormal, contrairement à ce que l'on observe dans les envenimations survenant en savane [7–11]. De plus, il n'a pas été associé à des hémorragies cliniques. Les saignements locaux, les phlyctènes ou les ecchymoses n'étaient jamais accompagnés d'hémorragie systémique.

Le syndrome cobraïque (symptômes neurologiques variés associant au moins deux des signes suivants : paresthésies, troubles de la conscience, ptose palpébrale, dyspnée, hyper-sécrétion) a été diagnostiqué à 26 reprises (17,3 %). La ptose palpébrale a été associée cinq fois à une dyspnée et à des troubles de la conscience, cinq autres fois à une dyspnée et une fois à des troubles de la conscience.

Les 150 patients ont reçu, au total, 212 ampoules d'Antivipmyn® Afrique, soit une moyenne de $1,2 \pm 0,1$ (IC 95 %) ampoule par patient : 120 n'ont reçu qu'une seule ampoule, 15 en ont reçu deux et les 15 derniers, trois ou davantage. Les patients ayant reçu plus de deux ampoules sont en général ceux présentant un syndrome cobraïque (nombre moyen

Tableau 2 Prévalence des symptômes à l'arrivée / *Prevalence of symptoms at the arrival.*

Symptômes	Nombre (%)
État de choc	1 (0,7)
Douleur	146 (97,3)
Œdème	109 (72,7)
Saignements locaux	17 (11,3)
Phlyctènes	12 (8,0)
Ecchymoses	2 (1,3)
TCTS anormal	2 (1,3)
Nécrose	10 (6,7)
Paresthésie	19 (12,7)
Troubles de la conscience	8 (5,3)
Dyspnée	13 (8,7)
Ptose palpébrale	18 (12,0)
Autres troubles neurologiques	24 (16,0)

d'ampoules $2,6 \pm 0,6$ [IC 95 %]). Le détail de l'évolution des syndromes cobraïques est présenté dans le Tableau 3.

Dans l'ensemble, les principaux symptômes neurologiques et hémorragiques se sont rapidement améliorés avec le traitement. En revanche, l'œdème a été plus long à se résorber. Les nécroses, qui ont nécessité pour quatre d'entre elles un traitement chirurgical, n'ont jamais nécessité d'exérèse invalidante.

Quatre décès (2,7 %) ont été déplorés pendant l'étude, tous attribués à une morsure par élapidé. Deux sont arrivés à l'IPG plus de 12 heures après la morsure et deux présentaient un stade neurologique de 6. Le centre de santé de l'institut Pasteur de Kindia est dépourvu de matériel de réanimation et l'évacuation vers le centre hospitalier régional n'a pas pu être réalisée. À l'inverse, sur 14 patients arrivés avec une envenimation cobraïque patente (stade neurologique ≥ 4 à l'entrée), 11 ont connu une évolution favorable en moins de 24 heures et un en moins de 48 heures après traitement par l'Antivipmyn® Afrique. Il est possible que l'antivenin ait une efficacité réduite après que les neurotoxines se sont fixées sur les récepteurs neuromusculaires, ce qui survient au cours des toutes premières heures après la morsure [4]. En tout état de cause, plusieurs facteurs sont à considérer : le délai de prise en charge, l'espèce en cause, la quantité de venin injectée et d'éventuels traitements traditionnels pouvant impacter la neurotoxicité du venin et/ou l'efficacité du traitement. Ces 2,7 % de létalité sont, en outre, à mettre en perspective avec ceux qui ont été observés, d'une part, au Cameroun avec le FAV Afrique [9,10] ou au Bénin avec l'Antivipmyn® Afrique [11] et, d'autre part, lors des études précédentes effectuées à l'IPG [1–3]. Au cours de ces dernières, le traitement antivenimeux a été très variable, notamment en fonction de la disponibilité des antivenins, et la létalité comprise entre 1,5 et 18,2 %.

Tableau 3 Évolution des cas présentant un syndrome cobraïque / *Progression of neurological cases.*

N° du patient	Retard de consultation	Stade clinique	Serpent	Dose d'antivenin (ampoules)	Signes associés	Évolution
8	3	4	<i>D. viridis</i>	2		Guérison 6 h
16	21	5	<i>D. viridis</i>	4		Guérison 6 h
17	11	3		1		Guérison 6 h
19	18	6	<i>D. polylepis</i>	4	Œdème	Décès 7 h
20	48	2		1		Guérison 3 h
26	5	5	<i>D. viridis</i>	4		Guérison 6 h
27	6	6		4	Saignement	Guérison 6 h
29	2	6		2	Saignement	Décès 1 h
33	47	2		1		Guérison 3 h
37	2	1		2		Guérison 3 h
38	13	3		1	Œdème	Guérison 3 h
53	15	1		1	Saignement + œdème	Guérison 3 h
59	4	4		2	Saignement	Guérison 3 h
71	10	4		4	Œdème	Guérison 6 h
77	20	3	<i>D. viridis</i> ^a	2	Œdème	Guérison 3 h
87	7	5	<i>D. viridis</i>	6		Guérison 48 h
88	4	5		4		Guérison 24 h
119	3	5	<i>D. viridis</i>	2		Guérison 24 h
123	3	4		1		Guérison 6 h
124	10	5		2		Guérison 24 h
130	3	1		2	Saignement	Guérison 6 h
134	14	3	<i>Naja sp.</i>	4	Œdème	Décès 4 h
138	4	2		3		Guérison 6 h
141	2	2	<i>D. polylepis</i>	6		Décès 7 h
148	6	4	<i>Naja sp.</i>	2	Œdème	Guérison 12 h
149	1	2	<i>N. melanoleuca</i> ^a	1	Saignement	Guérison 6 h

^a Serpent conservé (*snake preserved*) ; h : heure.

Dix patients ont présenté des effets indésirables (prurit, éruption, urticaire, toux, diarrhée) dans des délais variables après l'administration de l'antivenin : cinq cas ont été attribués à une réaction précoce au traitement alors que les cinq autres sont survenus quelques jours plus tard (Tableau 4). Les dix cas ont été traités par de la prométhazine et rapidement résolutifs.

Conclusion

La réalisation de cette étude à l'IPG, avec un protocole clairement rédigé et un stock de 400 flacons d'Antivipmy[®] Afrique, a montré la simplicité d'emploi et l'efficacité de ce produit. En effet, avec seulement 2,7 % de décès, ces résultats sont comparables à ceux obtenus avec FAV Afrique

Tableau 4 Survenue des effets indésirables / *Occurrence of side effects.*

Numéro du patient	Symptômes	Délai d'apparition
16	Prurit	20 minutes
40	Prurit	8 jours
55	Prurit	6 jours
65	Prurit, éruption	5 minutes
73	Prurit	4 jours
75	Prurit, urticaire, toux	8 jours
104	Prurit	3 jours
106	Prurit, éruption, diarrhée	45 minutes
123	Prurit, urticaire, toux	60 minutes
133	Prurit	40 minutes

et IPSER-Afrique au Cameroun, au Bénin et en Guinée. De même, son excellente tolérance a été largement confirmée.

Conflit d'intérêt : les auteurs n'ont reçu aucune rémunération ni indemnité de la part de Bioclon Silanes, sponsor de cette étude clinique. M.C. Baldé, J.-P. Chippaux, R. Stock et A. Massougbdji ont bénéficié d'une prise en charge de la part du sponsor pour présenter les résultats au 9th International Meeting of Experts in Venomous Animal Poisonings (Mexique) et à la 4^e conférence internationale sur les envenimations en Afrique (Sénégal).

Références

- Baldé MC, Camara AMB, Koivogui A, Camara SK (2005) Les envenimations de la préfecture de Kindia traitées à l'Institut Pasteur de Guinée durant un an (2003–2004). *Bull Soc Pathol Exot* 98(4):285–6 [http://www.pathexo.fr/documents/articles-bull/T98-4-2752-3-2p.pdf]
- Baldé MC, Dieng B, Kondé K (2000) Quelques cas de morsures de serpents reçus à l'IRBAG (1980–1990). *Ann IRBAG* 3:6–12
- Baldé MC, Dieng B, Inapogui AP, et al (2002) Problématique des envenimations en Guinée. *Bull Soc Pathol Exot* 95(3):157–9 [http://www.pathexo.fr/documents/articles-bull/T95-3-Env7.pdf]
- Boullain JC, Ménez A (1982) Neurotoxin-specific immunoglobulins accelerate dissociation of the neurotoxin-acetylcholine receptor complex. *Science* 217(4561):732–3
- Chippaux JP (1998) The development and use of immunotherapy in Africa. *Toxicon* 36(11):1503–6
- Chippaux JP (2002) The treatment of snake bites: analysis of requirements and assessment of therapeutic efficacy in tropical Africa. In: *Perspectives in molecular toxicology*. A Ménez (ed) John Wiley & Sons, Ltd Chichester, pp 457–72
- Chippaux JP, Amadi-Eddine S, Fagot P (1998) Validité d'un test de diagnostic et de surveillance du syndrome hémorragique lors des envenimations vipérines en Afrique sub-saharienne. *Med Trop* 58:369–71
- Chippaux JP, Amadi-Eddine S, Fagot P (1999) Diagnostic et surveillance des hémorragies dues aux envenimations vipérines en savane africaine. *Bull Soc Pathol Exot* 92(2):109–13
- Chippaux JP, Lang J, Amadi-Eddine S, et al (1998) Clinical safety of a polyvalent F(ab')₂ equine antivenom in 223 African snake envenomations: a field trial in Cameroon. *VAO (Venin Afrique de l'Ouest) Investigators. Trans R Soc Trop Med Hyg* 92(6):657–62
- Chippaux JP, Lang J, Amadi-Eddine S, et al (1999) Short report: treatment of snake envenomations 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* 61(6):1017–8
- Chippaux JP, Massougbdji A, Stock RP, et al (2007) Clinical trial of a F(ab')₂ polyvalent equine antivenom for African snake bites in Benin. *Am J Trop Med Hyg* 77(3):538–46
- Ramos-Cerrillo B, de Roodt AR, Chippaux JP, et al (2008) Characterization of a new polyvalent antivenom (Antivipmyn® Africa) against African vipers and elapids. *Toxicon* 52(8):881–8. Epub 2008 Sep 27
- Stock RP, Massougbdji A, Alagón A, Chippaux JP (2007) Bringing antivenom to Sub-Saharan Africa. *Nat Biotechnol* 25(2):173–7
- Theakston RD, Warrell DA, Griffiths E (2003) Report of a WHO workshop on the standardization and control of antivenoms. *Toxicon* 41(5):541–57