

LA SÉROTHÉRAPIE ANTIVENIMEUSE EN AFRIQUE, CENT ANS APRÈS CALMETTE

*BAH
W. J. P.*
J.P. CHIPPAUX*

RESUME

En Afrique, l'utilisation de sérum antivenimeux (SAV) est dix fois plus faible que ne l'exigeraient les besoins réels. Cette situation paradoxale, qui tend à s'accroître, tient à plusieurs causes. La principale est, sans doute, le coût trop élevé du SAV. Une autre raison est l'insuffisance des protocoles thérapeutiques utilisés en cas de morsures de serpents. La conduite à tenir imprécise se traduit par une attitude généralement inadaptée. Le mode d'emploi des SAV reste empirique. Quelques études expérimentales et de trop rares essais cliniques ont toutefois permis de confirmer l'efficacité des SAV. La tolérance, longtemps sujet de controverses, est bonne avec les SAV purifiés utilisés actuellement et qui sont constitués de F(ab')₂ pour la plupart.

L'indication de la sérothérapie sera posée devant une envenimation patente : œdème extensif, troubles de la coagulation ou troubles neuro-musculaires. Le SAV doit être administré en perfusion à raison de deux ampoules diluées dans 250 ml de sérum physiologique ou glucosé. Le débit sera fonction de la gravité de l'envenimation, entre 30 et 60 minutes. Après quatre heures d'observation, un nouvel examen clinique et biologique permettra d'apprécier l'état du patient : en l'absence d'amélioration nette, le traitement sera renouvelé dans les mêmes conditions, toutes les quatre à six heures au cours des 24 heures suivant l'admission, puis toutes les huit à douze heures au cours des 48 heures suivantes.

La posologie du SAV dépend uniquement de la quantité de venin inoculé par le serpent, laquelle est corrélée aux troubles cliniques observés. Des essais cliniques sont en cours pour tenter de préciser les protocoles d'utilisation des SAV. Celui qui est proposé aujourd'hui est donc appelé à évoluer rapidement dans l'avenir. En particulier, les traitements symptomatiques associés devraient permettre d'augmenter l'efficacité de la sérothérapie antivenimeuse et de réduire les quantités nécessaires.

Mots-clés : envenimation, sérothérapie, morsures de serpent, Afrique.

SUMMARY

Antivenoms in Africa, one hundred years after Calmette.

In Africa, the use of antivenom (AV) is ten times weaker than would be real needed. This paradoxical situation, which tends to increase, is due to several causes. The principal is, probably, the high cost of AV. An other reason is the poor therapeutic protocol used in case of snake bite. This leads to an unsuitable therapeutical attitude. Nevertheless, some experimental studies and some too rare clinic tests have confirmed the AV efficiency. The tolerance, subject to controversies, is now very good because used AV are purified and, for most of them, constituted with F(ab')₂.

AV should be administered in all patients bitten by a snake and showing : extensive œdema, coagulation defects or neuromuscular troubles. The AV has to be administered in drip infusion (2 vials in 250 ml saline or glucose solution). The time of infusion depends on the severity of the envenomation and lasts between 30 and 60 minutes. After a four hour observation, repeated clinic and biological examinations allow to appreciate the evolution : if no improvement appears, an identical treatment should be renewed, every four to six hours during the first 24 hours, then every eight to twelve hours during the next 48 hours.

The AV posology depends solely on the quantity of venom inoculated by the snake, which can be evaluated by the intensity of observed clinical troubles. Trials are in progress to define protocols of AV utilisation. The protocol which is proposed here is therefore supposed to change in the next future. Especially, associated symptomatic treatments could increase the efficiency of the antivenom therapy and reduce posology of AV.

Key-words : Envenomation, antivenom, snake bite, Africa.

* Chargé de Recherche à l'ORSTOM, CERMES/OCCGE, BP 10887, Niamey.



INTRODUCTION

La fréquence des morsures de serpents en Afrique est largement méconnue. Toutefois, il est généralement admis que l'incidence des morsures de serpent est de l'ordre de 10 pour 100.000 habitants en milieu urbain et peut attein-

dre 400 morsures pour 100.000 habitants en milieu rural. Certains plantations connaissent des incidences annuelles cinq à dix fois supérieures (4). Ainsi, dans beaucoup de dispensaires et hôpitaux périphériques, les envenimations ophidiennes constituent de 5 à 10 % du total des consultations ou des hospitalisations (Tableau I).

Tableau I : Incidence et gravité des morsures de serpent en Afrique tropicale

Pays	Incidence (/100.000 h)	Morbidité (/100.000 h)	Létalité hospitalière (%)	Références
Bénin	216 à 652	100 à 315	3,4	3, 8
Burkina Faso		40 à 70	5 à 11,7	11, 16, 17
Congo	125 à 430	20	1 à 6,6	1
Cameroun		75 à 170	5 à 10	12 - Chippaux, 1995, rés. non publ.
Côte d'Ivoire Savane Forêt		10 (Abidjan) 130 à 190 180 à 400	1 (Abidjan) 1 à 28 (moy. = 3) 1 à 17 (moy. = 2)	5, 6 Chippaux et al., 1980, rés. non publ.
Ghana		21 (forêt)		19
Liberia	420	170		18
Nigeria	48 à 497	100 à 120	2,1 à 16	9, 10, 14, 15, 20
Tchad		10 (ville)		13

Les travaux agricoles représentent un risque majeur, surtout dans certaines plantations extensives qui parfois créent un biotope favorable à certaines espèces de serpents (5). Toutefois, ces activités ne sont à l'origine que de la moitié des accidents. Beaucoup d'autres circonstances peuvent entraîner une morsure, les serpents étant abondants dans tous les milieux.

En région forestière, de nombreuses espèces sont susceptibles d'occasionner des accidents d'envenimation. Deux espèces d'Elapidae, *Naja melanoleuca* et *Dendroaspis viridis*, sont fréquentes dans les plantations et les jardins possédant de nombreux grands arbres. Leur venin est essentiellement neurotoxique, les réactions inflammatoires locales étant possibles mais relativement rares et bénignes. Parmi les Viperidae, le genre *Bitis* est bien représenté et responsable de morsures sévères. Le venin des *Bitis* provoquent des nécroses et des troubles hémorragiques. Dans les lieux humides, les *Causus* provoquent jusqu'à 50 % des accidents, notamment dans les bananeraies. Leur venin est peu toxique et induit une inflammation loco-régionale doulou-

reuse sans trouble hémorragique ni nécrose.

En savane, bien que localement on puisse rencontrer des *Naja*, *Elapidea* dont le venin est neurotoxique et des *Bitis* ariens, *Viperidae* au venin hémotoxique, l'espèce venimeuse la plus fréquente est *Echis*, *E. Acellatus* ou *E. leucogaster* selon les régions. Le venin des *Echis* est hémotoxique et induit des syndromes hémorragiques particulièrement graves. Dans certains centres de santé, plus de 90 % des envenimations relèvent d'espèces appartenant au genre *Echis*.

DIAGNOSTIC ET CLINIQUE DES ENVENIMATIONS

Le diagnostic d'une envenimation conditionne la suite du traitement. Il repose essentiellement sur la clinique. Schématiquement, on oppose les envenimations cobraïques et vipérines.

Les morsures d'Elapidae (*Naja*, *Dendroaspis*) sont indolores ou peu douloureuses et ne s'accompagnent que d'une

inflammation tardive et réduite. L'apparition de troubles neurologiques, d'abord locaux, puis régionaux et enfin généraux est caractéristique. Pathognomoniques sont le syndrome muscarinique (hypersialorrhée, hypersudation, crampes épigastriques, trismus, myosis) et la ptôse palpébrale bilatérale. Celle-ci donne un faciès aisément reconnaissable : les paupières tombent spontanément. progressivement, la paralysie gagne tous les muscles striés jusqu'à l'atteinte des muscles respiratoires qui entraîne la mort par asphyxie.

Les morsures de Viperidae sont particulièrement douloureuses. Elles sont suivies presque immédiatement d'inflammations extensives évoluant vers la nécrose ou la gangrène. Les troubles hémorragiques apparaissent rapidement sous la forme d'une hémorragie locale au point de morsure ou diffuse, au niveau des muqueuses (gingivorragies, épistaxis) et de la peau (purpura, phlyctènes).

Devant toute morsure de serpent et quelle que soit la symptomatologie, il sera systématiquement pratiqué un test de coagulation sur tube sec. Un prélèvement veineux est pratiqué au pli du coude et le sang est recueilli dans un tube propre, correctement rincé et parfaitement sec, sans aucun ajout, en particulier sans anticoagulant (un tube neuf, non siliconé serait la meilleure solution). Le tube est posé droit sur une paillasse pendant 30 minutes. Le caillot est alors observé en renversant doucement le tube bouché : un caillot solide et pris en masse est normal ; lorsque le sang reste totalement ou en partie liquide, le test est alors déclaré anormal. L'absence de coagulation traduit une envenimation vipérine et le début d'un syndrome hémorragique, même si aucun signe clinique ne confirme le résultat biologique : une aggravation clinique est à craindre dans les heures ou les jours suivants ce qui impose une sérothérapie en urgence.

Le pronostic d'une envenimation est difficile à formuler dans la mesure où il dépend essentiellement de la quantité de venin inoculée. Toutefois, la rapidité de l'évolution des signes évoqués plus haut et leur sévérité permet, avec une certaine expérience de s'en faire une idée. A priori, les envenimations cobraïques sont d'évolution rapide, en cas de décès, il survient entre 3 et 12 heures après la morsure. Les envenimations vipérines sont en général d'évolution plus lente quoique les morsures de Bitis puissent entraîner un décès en 3 à 6 heures. Les syndromes hémorragiques

dus au venin d'Echis évoluent sur plusieurs jours, les décès survenant en moyenne entre le quatrième et le sixième jour.

TRAITEMENT ET SURVEILLANCE

Le traitement d'une morsure de serpent relève d'une sérothérapie qui doit être entreprise le plus tôt possible, mais dans des conditions qui exigent un environnement médical minimum (7).

Les premiers secours seront donc limités :

- . au nettoyage rapide de la plaie,
- . à une compression légère par un bandage du membre mordu,
- . à l'immobilisation du membre mordu,
- . à un traitement antalgique et sédatif peu agressif,
- . à l'évacuation vers un centre de santé.

Au centre de santé, il sera institué le plus tôt possible une sérothérapie par voie veineuse. L'efficacité et la tolérance du sérum antivenimeux Ipser Afrique® administré en perfusion dilué à 8 ou 10 % dans du sérum glucosé ou salé a été montré au cours d'une étude récente portant sur 223 patients (Chippaux et al. non publié). Au cours de cette étude, deux ampoules de sérum antivenimeux (SAV) diluées dans 250 ml de sérum salé ou glucosé étaient administrées en 1 heure, puis renouvelées une heure plus tard, en fonction de l'état du sujet. Une troisième administration était prévue une heure après la fin de la seconde si l'état du patient ne s'était pas amélioré. Le renouvellement de la sérothérapie, selon la même posologie et la même procédure était effectué quatre heures après la fin de la perfusion précédente jusqu'à disparition de signes hémorragiques.

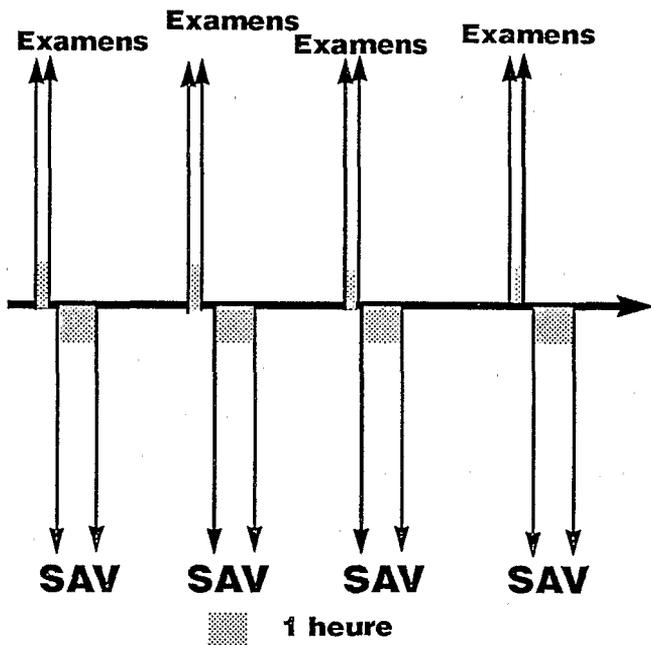
Les quantités de sérums à administrer restent importantes ce qui n'est pas sans poser de sérieux problèmes dans le contexte économique actuel. C'est pourquoi nous proposons :

- . d'une part, d'allonger les intervalles entre administration de sérum sous réserve d'une surveillance particulièrement stricte du malade pour éviter une aggravation rapide,
- . d'autre part, d'associer à la sérothérapie des traitements symptomatiques adjuvants.

La posologie proposée dans l'étude camerounaise doit pouvoir être réduite. En particulier, l'espacement entre les administrations de sérum pourra être augmenté progres-

sivement : quatre heures entre la première et la deuxième administration, six entre la deuxième et la troisième, six ou huit, selon l'état du patient, entre la troisième et la quatrième, huit ou douze heures entre les deux suivantes et ainsi de suite (Figure 1).

Figure 1 : Administration des sérums antivenimeux



Au total, 8 ampoules seront administrées au cours des 24 premières heures après l'admission et entre 4 et 6 ampoules au cours des 24 heures suivantes. Enfin, l'administration en IV directe des deux ou quatre premières ampoules peut être justifiée par la sévérité de l'envenimation.

Le choix de renouveler la sérothérapie dépend uniquement de l'état du patient. La surveillance est donc un élément fondamental du traitement (4). La poursuite de la sérothérapie est licite tant qu'il persiste un syndrome neurologique objectif (fasciculations, crampes, trismus, ptôse palpébrale) ou un syndrome hémorragique clinique (saignements au siège de la morsure ou à distance) ou biologique (temps de coagulation sur tube sec supérieur à 30 minutes). L'examen clinique et le test de coagulation sur tube sec devront être effectués deux heures après la première perfusion, quatre heures après la seconde, six heures après la troisième, huit

heures après la quatrième et ainsi de suite afin de permettre le renouvellement du SAV si nécessaire. Si l'état du patient s'est aggravé ou reste stationnaire mais grave, la sérothérapie sera renouvelée. Une amélioration de l'état du malade autorise un report de la sérothérapie, sous réserve qu'un nouvel examen soit effectué deux à quatre heures plus tard.

Les traitements adjuvants peuvent réduire la toxicité de certains composés ou potentialiser le SAV.

Dans le cas d'une morsure d'Elapidae, l'objectif est d'antagoniser l'action des neurotoxines :

- la néostigmine est un inhibiteur de la cholinestérase (Prostigminc® : 1 à 2 mg IV en 2 ou 3 injections à deux heures d'intervalle, jusqu'à résolution du bloc neuromusculaire) ; la néostigmine est indiquée dans le syndrome cobraïque sous réserve qu'il ne soit pas associé à d'autres troubles neurologiques tel que le syndrome muscarinique ou les fasciculations entraînées par les fasciculines qui sont également des inhibiteurs des cholinestérases ; aussi, la néostigmine est-elle réservée aux morsures de Naja et sera évitée en cas de morsure de Dendroaspis ;
- l'atropine (1 mg IV) permet de réduire le syndrome muscarinique et sera renouvelée jusqu'à sa disparition,
- les antihistaminiques potentialisent le SAV : prométhazine (Phénergan® : 100 mg IV) ou chorphéniramine (Polaramine® : 10 mg IV) seront donc associées à la sérothérapie et renouvelées à chaque injection de SAV.

La respiration artificielle, ultime recours en cas de détresse respiratoire, est d'une efficacité incontestable et permet de dépasser le cap crucial de la paralysie respiratoire en attendant que le SAV fasse son effet.

Dans le cas d'une morsure de Viperidae, le traitement aura des visées antihémorragiques, anti-inflammatoires et antalgiques :

- les antifibrinolytiques seront ajoutés à chaque perfusion de SAV : acide tranexamique (Exacyl® : 1 g), aprotinine (Iniprol® : 0,4 million d'unités) ou acide aminocaproïque (Hémocaprol® : 2 g) ; le choix de l'antifibrinolytique est empirique, les essais expérimentaux ayant montré que l'action de chacun d'eux est variable en fonction du venin en cause ;
- les hémostatiques (Dicycone® : 500 mg IV) pourront

- être administrés deux fois par jour,
- les glucocorticoïdes IV, seront renouvelés en fonction de l'évolution (Hydrocortisone® : 100 mg, Soludécadron® : 20 mg),
- on utilisera des antalgiques non salicylés : paracétamol, noramidopyrine, glafénine, voire analgésiques du Tableau B en cas de douleurs extrêmes (Fortal® : 1 ampoule, quatre fois par jour).

L'héparine et ses dérivés même de bas poids moléculaires, n'ont pas fait la preuve de leur efficacité dans les envenimations par *Echis* africains. Leur utilisation nous paraît donc contre-indiquée jusqu'à plus ample informé. De même, en raison de leur potentiel hémorragique, l'aspirine et l'indométacine ne devront pas être employés.

CONCLUSION

Les morsures de serpent constituent une urgence médicale fréquente en Afrique. Le traitement doit être entrepris dès que possible en milieu médicalisé. La sérothérapie, seul traitement spécifique reconnu, sera administrée en perfusion à raison de 2 ampoules renouvelées régulièrement en fonction de l'état du patient. Une posologie de 8 ampoules au cours des 24 premières heures après la morsure et de 6 ampoules au cours des 24 heures suivantes peut être rendue nécessaire lorsqu'un syndrome hémorragique se déclare. Le coût élevé de la sérothérapie justifie la poursuite de recherches expérimentales et cliniques pour améliorer l'efficacité des SAV et proposer des traitements adjuvants permettant d'en réduire les posologies.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - CARME B., TRAPE J.F., LUBAKI KUMBA L.
Les morsures de serpent au Congo. Estimation de la morbidité à Brazzaville et en zone rurale de la région de Pool et du Mayombe.
Ann. Soc. Belge Méd. Trop., 1986, 66 : 138-9.
- 2 - CHIPPAUX J.P.
Complications locales des morsures de serpents.
Méd. Trop. 1982, 42 : 177-183.
- 3 - CHIPPAUX J.P.
Snakebite epidemiology in Benin (West Africa).
Toxicon, 27 : 37.
- 4 - CHIPPAUX J.P.
Les morsures de serpents en Afrique intertropicale.
Cahiers de Santé, 1992, 2 : 221-234.
- 5 - CHIPPAUX J.P., BRESSY C.
L'endémie ophidienne des plantations de Côte d'Ivoire.
Bull. Soc. Path. Ex. 1981, 74 : 458-467.
- 6 - CHIPPAUX J.P., DIAKITE D., ROMAN B., RANQUE P.
Epidémiologie des morsures de serpents en Afrique de l'Ouest.
Etudes Médicales, 1981, n°2 : 117-137.
- 7 - CHIPPAUX J.P., COYFFON M.
La sérothérapie antivenimeuse : ses applications, ses limites, son avenir.
Bull. Soc. Path. Ex., 1991, 84 : 286-296.
- 8 - FAYOMI E.B., HENNEQUIN C., MAKOUTODE M., DJIVOH G.
Les accidents dus aux serpents en milieu rural ouest africain : quelle attitude thérapeutique adopter aujourd'hui ?
Méd. Afr. Noire, 1987, 34 : 971-984.
- 9 - HARRIES A.D., CHUGH K.S.
Snake bite : frequency of adult admissions to a general hospital in north-east Nigeria.
Ann. Trop. Med. Parasitol., 1984, 78 : 665-666.
- 10 - IKODO A., IKWUEKE K.
Snakebite in the tropics : experience in Makurdi, Nigeria.
Trop. Geog. Med., 1984, 36 : 175-180.
- 11 - LANKOANDE SALIFOU T.
Envenimations par morsures de serpents.
Med. Afr. Noire, 1981, 28 : 143-146.
- 12 - MANENT P., MOUCHON D., NICOLAS P.
Envenimation par *Echis carinatus* en Afrique. Etude clinique et évolution. Indication du sérum antivenimeux.
Méd. Trop., 1992, 52 : 415-421.
- 13 - MARKWALDER K.A.
Treatment of unidentified viper bites.
Br. Med. J., 1980, 281 : 648.
- 14 - PUGH R.N.H., BOURDILLON C.C.M., THEAKSTON R.D.G., REID H.A.
Bites by the carpet viper in the Niger Valley.
Lancet, 1979, ii : 625-627.
- 15 - PUGH R.N.H., THEAKSTON R.D.G.
Incidence and mortality of snake bite in savanna Nigeria.
Lancet, 1980, ii : 1181-1183.
- 16 - REVAULT P.
Serpents, savoirs et santé chez les mossi. Prise en charge des envenimations par *Echis ocellatus* en Afrique soudano-sahélienne, à travers l'exemple du plateau ouagalais.
Th. Doc. Médecine, Bobigny, 16 juin 1994, 211 p.
- 17 - ROMAN B.
Serpents de Haute-Volta.
CNRST, 1980, Ouagadougou (Burkina Faso), 129 p.
- 18 - STAHEL E.
Epidemiological aspects of snake bites on a Liberian rubber plantation.
Acta Tropica, 1980, 37 : 367-374.
- 19 - SWIECICKI A.W.
Snakes and snake bite in the Western Region, Ghana.
J. Trop. Med. Hyg., 1965, 68 : 300-304.
- 20 - WARREL D.A., ARNETT C.
The importance of bites by the saw-scaled or carpet viper (*Echis carinatus*) : epidemiological studies in Nigeria and a review of the world literature.
Acta Tropica, 1976, 33 : 307-341.

Médecine d'Afrique Noire

Revue mensuelle d'informations médicales et d'enseignement post-universitaire

TOME XXXXIII - N°1

JANVIER 1996

DIRECTEURS SCIENTIFIQUES

Pr. L.J. ANDRE
Pr. A. BOURGEADE
Pr. J.P. COULAUD
Pr. M. GENTILINI
Pr. M. LEBRAS
Pr. P. PÈNE

- EDITORIAL
Présentation de la plaquette des IVèmes Journées des Sciences de la Santé
Santé Urbaine - Santé Rurale - Migrations humaines - Bobo-Dioulasso
(Burkina Faso) - 5 au 8 avril 1995
G. DURAND, Président du Comité Scientifique..... 3
- Suivi par le monitoring de la mise en œuvre de l'initiative de Bamako :
l'expérience du District de HOUNDE
D. NACOULMA, F. PETITJEAN, A. SANOU..... 7
- La cryptococcose neuro-méningée au cours du SIDA : étude préliminaire
à l'Hôpital de Bobo-Dioulasso (Burkina-Faso)
G. KI-ZERBO, A. SAWADOGO, A. MILLOGO, J.N. ANDONABA, A. YAMEOGO,
L. OUEDRAOGO, M. TAMINI, G. DURAND..... 13
- Pathologie gastrique et syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) à
l'Hôpital National de Ouagadougou
D. ILBOUDO, A. BOUGOUMA, P. BONKOUNGOU 20
- Evolution d'une action d'information et d'éducation sur le SIDA chez des
chauffeurs routiers du Burkina Faso
J. TESTA, B. SONDO, M. CROCHET, G. OUANGO, L. EUSTACHE, D. OUOBA,
R. SOUDRE 25
- SIDA et migrants au Burkina Faso : l'illusion d'une prévention ciblée.
B. TAVERNE..... 31
- Morsures de serpents à Ouagadougou. Aspects épidémiologiques, cliniques,
thérapeutiques et évolutifs à propos de 70 cas.
Y.J. DRABO, S. SAWADOGO, J. KABORE, J. CHABRIER, R. TRAORE, C. OUEDRAOGO. 37
- La sérothérapie antivenimeuse en Afrique, cent ans après CALMETTE
J.P. CHIPPAUX 45
- Annonce des 5èmes Journées des Sciences de la Santé de Bobo-Dioulasso
(Burkina Faso) - 10 - 13 avril 1996..... 51
- Hépatite aiguë au cours du traitement antituberculeux : cause iatrogène ou
étiologie virale ?
C. KUABAN, P. HAGBE..... 53
- Hypertension artérielle des populations originaires d'Afrique Noire
Ed. BERTRAND, O.O. AKINKUGBE, Y. FRANCES, R.F. GILLUM, J. LANGLOIS,
P. LIJNEN, J.R. M'BUYAMBA-KABANGU, W.F.T. MUNA, N.R. POULTER,
P. TCHERDAKOFF, J.E. TOUZE, J.P. VAN DE WALLE
(Paru aux Editions PRADEL, 4 passage de la Main d'Or, 75011, Paris)..... 56

PM 91
Sente
COTE =