

Incidence mondiale et prise en charge des envenimations ophidiennes et scorpioniques

Jean-Philippe Chippaux

► Dans les pays tropicaux, les envenimations constituent un problème de santé publique fréquent mais négligé en raison d'une sous-estimation de leur incidence et parce qu'elles concernent des populations démunies. De plus, ces accidents sont considérés comme inévitables, ce qui restreint les stratégies de contrôle. Une meilleure estimation de l'incidence et de la sévérité des morsures de serpent et piqûres de scorpion améliorerait leur prise en charge. Le sérum antivenimeux, aujourd'hui très bien toléré grâce à la purification des immunoglobulines, est le traitement le plus efficace. Il reste cependant inaccessible aux populations du Sud en raison de son coût et de contraintes logistiques et commerciales. L'OMS vient de faire des recommandations pour standardiser la fabrication des sérums antivenimeux et en faciliter la distribution. ◀



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. jean-philippe.chippaux@ird.fr

Une meilleure connaissance de la morbidité et de la mortalité par morsures de serpent permettrait sans aucun doute d'améliorer leur prise en charge et l'accessibilité des antivenins afin de réduire sinon l'incidence, du moins la létalité et les séquelles [3].

L'incidence et la mortalité par envenimation sont sous-estimées

Dans les pays tropicaux, les morsures de serpent et les piqûres de scorpion sont redoutées par les populations qui les considèrent au mieux comme une fatalité, au pire comme un maléfice. Elles sont également craintes par le personnel de santé qui hésite sur la conduite à tenir et reste désemparé devant l'évolution imprévisible d'une symptomatologie spectaculaire. Plusieurs études récentes soulignent le paradoxe de cette urgence médicale fréquente et néanmoins négligée malgré une mortalité élevée. Il est lié à la méconnaissance de l'épidémiologie des envenimations et à l'inaccessibilité des moyens thérapeutiques. Le sérum antivenimeux reste controversé, bien qu'efficace, en raison du risque supposé de réactions indésirables graves. La rencontre entre un animal venimeux et l'homme n'est pas fortuite. Elle est la conséquence de comportements et d'activités explicables, voire prévisibles. L'évaluation de l'incidence et de la gravité des envenimations est rendue difficile par la rareté et le manque de fiabilité des sources d'information. En revanche, la technologie des antivenins est désormais maîtrisée et l'on dispose de produits efficaces et bien tolérés [1]. Cependant, leur coût et les difficultés de leur distribution en limitent considérablement l'utilisation [2].

Une première estimation de l'incidence et de la mortalité par morsures de serpent dans le monde avait été faite en 1954 [4]. Elle concluait à 500 000 envenimations et 40 000 morts annuels dans le monde (bloc soviétique et Chine exclus). En 1998, une seconde évaluation estimait que 5 millions de morsures de serpent, dont la moitié d'envenimations, occasionnant 125 000 décès, survenaient chaque année [5]. Selon Kasturiratne *et al.* [6], le nombre de morsures de serpent atteindrait annuellement 5,5 millions et celles-ci provoqueraient 20 000 à 94 000 décès (Tableau I ; Figure 1). Par ailleurs, l'on dénombrait 1,2 million de piqûres de scorpion par an, occasionnant 3 000 morts, de jeunes enfants pour la plupart [7], avec une distribution géographique plus limitée (Tableau II ; Figure 2).

Le décompte et la publication des cas d'envenimation par les autorités sanitaires sont inexistantes dans la plupart des pays en développement. Il faut donc avoir recours à d'autres techniques de recueil de données. Le recensement rétrospectif des sujets envenimés à partir des registres des centres de santé et des statistiques sanitaires reste le moyen le plus courant et le plus accessible. Les enquêtes prospectives sur les cas traités

| Régions | Population* | Morsures | Décès |
|-----------------------------------|-------------|-----------|--------|
| Europe | 730 | 10 000 | 5 |
| Afrique du Nord - Moyen Orient | 350 | 25 000 | 20 |
| Amérique du Nord | 340 | 12 000 | 5 |
| Amérique Latine | 580 | 250 000 | 600 |
| Afrique | 650 | 1 000 000 | 25 000 |
| Asie | 3 650 | 3 000 000 | 60 000 |
| Australasie | 30 | 3 000 | 500 |
| Total | 6 330 | 4 300 000 | 86 160 |

Tableau 1. Incidence et mortalité géographiques des envenimations ophidiennes. Les envenimations nécessitant une intervention thérapeutique représentent en moyenne deux tiers de l'incidence. * Millions d'habitants (d'après [5, 6]).

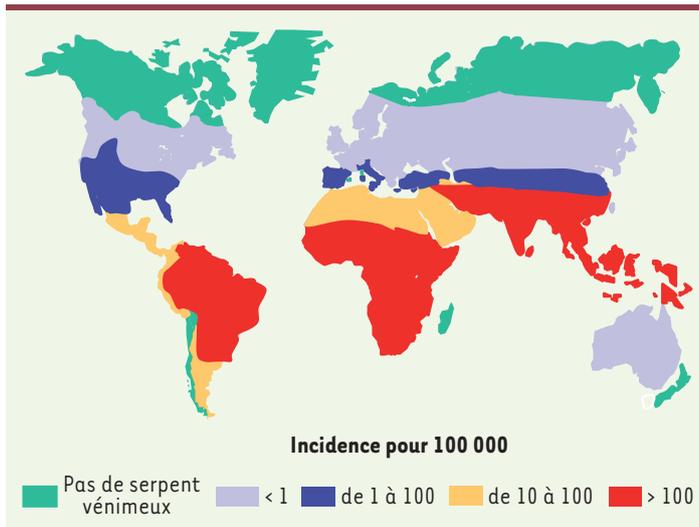


Figure 1. Incidence mondiale des morsures de serpent. L'incidence prédomine en zones rurales où elle affecte en majorité les actifs agricoles de sexe masculin. La létalité est comprise entre 1 et 10 % en fonction des régions et de l'accessibilité aux soins ; les séquelles sont évaluées à 10 ou 15 % des envenimations (d'après [5]).

dans les centres de santé permettent de mieux documenter certains aspects comme la symptomatologie, les complications ou l'efficacité du traitement, mais elles sont plus longues et plus coûteuses. Cependant, ces techniques ne considèrent qu'une fraction des événements puisque, dans la majorité des pays en développement, l'on estime que 40 à 80 % des victimes se rendent chez les thérapeutes traditionnels [8]. Cela a été documenté en Afrique [9-11], et dans une moindre mesure en Asie [12] et en Amérique latine [13].

Plus récemment, les enquêtes auprès des ménages ont permis de préciser l'incidence des morsures de serpent ou des piqûres de scorpion dans une communauté et d'évaluer les besoins immédiats en termes

de traitements des morsures de serpent, notamment en antivenins. Cette technique consiste à interroger un échantillon représentatif de la population pour connaître l'incidence et la mortalité et identifier le parcours thérapeutique des victimes (Figure 3). Validée par des suivis prospectifs de populations qui ont confirmé sa fiabilité [14], cette évaluation est complémentaire de celle faite par des enquêtes hospitalières.

Cependant, les données recueillies dans la littérature proviennent généralement d'études locales et dispersées. Le principal problème est donc leur représentativité et la possibilité de généraliser les résultats à d'autres régions géographiques.

Schématiquement, les envenimations par Elapidae (cobra ou naja, mamba, bongare, serpent corail et marin) s'opposent aux envenimations par Viperidae (vipère et crotale). Les premières sont neurotoxiques entraînant la mort par paralysie respiratoire. Les secondes sont inflammatoires (œdème compressif), hémotoxiques (syndromes hémorragiques ou thrombotiques) et nécrosantes (amputation). En pratique, il est des exceptions : inflammation et hémorragie avec les Elapidae ou neurotoxicité chez les Viperidae.

Les antivenins, outils thérapeutiques appropriés mais mal utilisés

La découverte des sérums antivenimeux remonte à la fin du XIX^e siècle. Henry Sewall en 1887 (université du Michigan) a montré que l'inoculation de venin à un animal le rendait résistant à toute inoculation ultérieure de ce même venin. Emile Roux et Alexandre Yersin (Institut Pasteur), quelques années plus tard, établissent que le sang d'un animal immunisé contre la toxine diphtérique protège un animal naïf. Se fondant sur ces découvertes, Phisalix et Bertrand (Muséum National d'Histoire Naturelle de Paris) et Calmette (Instituts Pasteur de Paris et de Saïgon), d'autre part, publient indépendamment mais le même jour (10 février 1894), les travaux qui fondent la découverte du sérum antivenimeux. Cependant, c'est à Calmette que l'on doit le développement médical de la sérothérapie antivenimeuse [15].

Les chevaux sont immunisés à l'aide d'injections répétées de venin contre lequel ils développent des anticorps. Calmette utilisait le sérum complet des chevaux d'où le nom de « sérum antivenimeux ». Aujourd'hui, les immunoglobulines (IgG) sont séparées du plasma, puis fragmentées par digestion enzymatique avant que les fragments F(ab')₂ soient purifiés et traités contre les contaminations infectieuses, protéiques et chimiques

| Régions endémiques | Population (x 10 ⁶) | Piqûres | Décès |
|--------------------|---------------------------------|-----------|-------|
| Afrique du Nord | 160 | 350 000 | 810 |
| Sahel africain | 160 | 61 500 | 570 |
| Afrique australe | 85 | 79,000 | 245 |
| Moyen-Orient | 190 | 146 500 | 796 |
| Asie | 1 300 | 250 000 | 645 |
| Mexique | 105 | 250 000 | 75 |
| Bassin amazonien | 80 | 17 500 | 20 |
| Amérique du Sud | 220 | 36 000 | 110 |
| Total | 2 300 | 1 190 500 | 3 271 |

Tableau II. Incidence et mortalité géographiques des piqûres de scorpion. Seules les régions d'endémie scorpionique sont prises en considération. L'incidence est plus élevée en zone rurale mais reste significative en ville. Les envenimations représentent moins de la moitié de l'incidence. La mortalité concerne essentiellement les enfants de moins de 10 ans (d'après [7]).

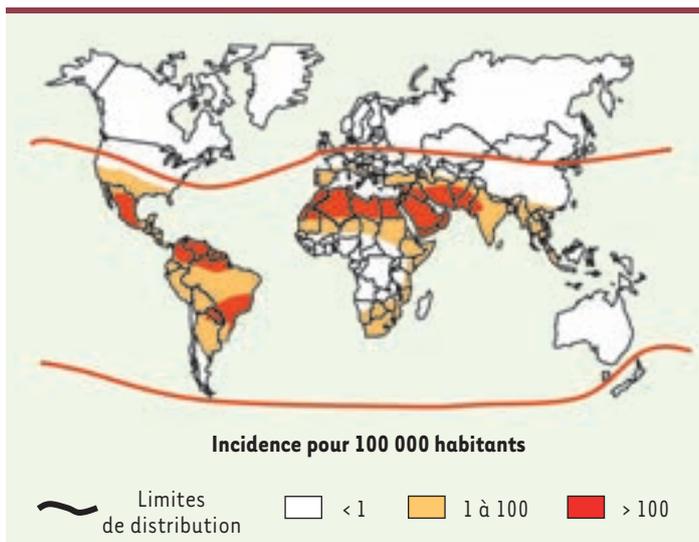


Figure 2. Incidence mondiale des piqûres de scorpion. L'incidence est essentiellement limitée à quatre régions fortement endémiques : Mexique, Amérique du Sud à l'Est des Andes, Afrique du Nord, Proche et Moyen-Orient. Les piqûres ont surtout lieu à domicile pendant la nuit et concernent l'ensemble de la population (d'après [7]).

[1]. On désigne ces préparations sous le terme d'« antivenin ». Elles sont à la fois efficaces et très bien tolérées, mais coûteuses. À cela s'ajoutent les difficultés du parcours thérapeutique, du financement et de la logistique commerciale [8].

La victime ou son entourage choisit le plus souvent de s'adresser à la médecine traditionnelle plutôt que de se rendre à l'hôpital, à la fois éloigné, débordé et sous-équipé.

Depuis 20 ans, rien qu'en Afrique, la vente annuelle d'antivenins a diminué de façon considérable, de plus de 150 000 ampoules à moins de 20 000. Le prix d'une dose a été multiplié par 10, ce qui représente plusieurs mois du revenu moyen d'une famille de paysans. Les principales raisons avancées par les fabricants pour justifier une telle augmentation sont la complexité et le coût de production. Mais il en est d'autres. En premier, le marché instable de l'antivenin et les marges bénéficiaires faibles conduisent les pharmaciens et les centres de santé à ne plus s'approvisionner, ce qui compromet la rentabilité des antivenins. Ensuite, l'absence de données épidémiologiques, en ne permettant pas d'identifier les zones à risque, pénalise sa distribution. Enfin, la formation médicale des infirmiers et des médecins ne comporte plus, même dans les pays du sud, d'enseignement dédié aux envenimations ; il en résulte un déficit de prescription et une utilisation inappropriée.

Répondre aux besoins réels

Une meilleure connaissance de la morbidité et de la mortalité par envenimation permettrait d'en améliorer la prise en charge et de réduire la létalité de 90 % [2]. Les fabricants d'antivenins pourraient ajuster la fabrication et les autorités sanitaires favoriser leur distribution. L'information épidémiologique nécessite une standardisation méthodologique, notamment sur les données pertinentes, et doit associer enquêtes hospitalières et enquêtes auprès des ménages.

L'OMS vient d'annoncer la validation, par son comité d'experts pour la standardisation biologique, de recommandations pour l'amélioration de la production, du contrôle de qualité, de la validation clinique et de l'enregistrement des antivenins [16]. L'espoir d'une évolution favorable ? ♦

SUMMARY

Global incidence of snake and scorpion envenoming

Snakebites and the scorpion stings constitute a neglected public health problem, first because their incidence is poorly known and, second, because low income populations are involved. Accidents of envenoming are still regarded as inevitable, leading to limitations of their management. A better knowledge of the incidence and severity of the envenoming should result in a better control. Antivenoms are well tolerated, due to high purification of immunoglobulin, and became the most effective treatment. But they remain inaccessible to the populations of underdeveloped countries because of its high cost but also logistic difficulties. WHO has made recommendations to standardize the manufacture of the antivenoms and facilitate their diffusion where required. ♦

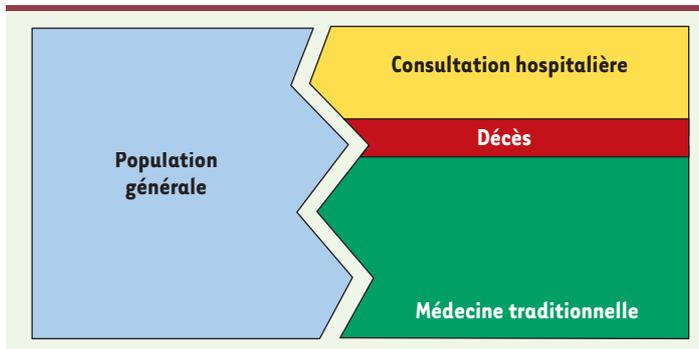


Figure 3. Incidence et parcours thérapeutique des victimes dans les pays du Sud. Les enquêtes hospitalières ne concernent qu'une minorité des victimes (à droite). La majorité d'entre elles s'adresse à la médecine traditionnelle et ne se rend pas à l'hôpital. En conséquence, l'incidence est sous-évaluée alors que la mortalité est probablement mieux connue.

RÉFÉRENCES

1. Chippaux JP, Goyffon M. Venoms, antivenoms and immunotherapy. *Toxicon* 1998 ; 36 : 823-46.
2. Chippaux JP. The development and use of immunotherapy in Africa. *Toxicon* 1998 ; 36 : 1503-6.
3. Stock RP, Massougbodji A, Alagón A, Chippaux JP. Bringing antivenom to Sub-Saharan Africa. *Nat Biotech* 2007 ; 25 : 173-7.
4. Swaroop S, Grab B. Snake bite mortality in the world. *Bull WHO* 1954 ; 10 : 35-76.
5. Chippaux, JP. Snake-bites: appraisal of the global situation. *Bull WHO* 1998 ; 76 : 515-24.
6. Kasturiratne A, Wickremasinghe AR, de Silva N, et al. The global burden of snakebite: a literature analysis and modelling based on regional estimates of envenoming and deaths. *PLoS Med* 2008 ; 5 : e218.
7. Chippaux JP, Goyffon M. Epidemiology of scorpionism: a global appraisal. *Acta Tropica* 2008 ; 107 : 71-9.
8. Chippaux JP. The treatment of snake bites: analysis of requirements and assessment of therapeutic efficacy in tropical Africa. In : Ménez A, ed. *Perspectives in molecular toxicology*. Chichester: John Wiley and Sons Ltd, 2002 : 457-72.
9. Baldé MC, Camara AMB, Bah H, et al. Incidence des morsures de serpent : enquête communautaire dans la collectivité rurale de développement (CRD) de Frilguiagbé (République de Guinée). *Bull Soc Pathol Exot* 2005 ; 98 : 283-4.
10. Coombs MD, Dunachie SJ, Brooker S, et al. Snake bites in Kenya: a preliminary survey of four areas. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1997 ; 91 : 319-21.
11. Newman WJ, Moran NF, Theakston RDG, et al. Traditional Treatments for snake bite in a rural African community. *Ann Trop Med Parasitol* 1997 ; 91 : 967-9.
12. Sharma SK, Chappuis F, Jha N, et al. Impact of snake bites and determinants of fatal outcomes in southeastern Nepal. *Am J Trop Med Hyg* 2004 ; 71 : 234-8.
13. Russell FE, Walter FG, Bey TA, Fernandez MC. Snakes and snakebite in Central America. *Toxicon* 1997 ; 35 : 1469-522.
14. Guyavarch E, Chippaux JP. Mesurer l'incidence des morsures de serpents : méthodologie d'enquête auprès des ménages (l'exemple de Bandafassi, Sénégal). *Bull Soc Pathol Exot* 2005 ; 98 : 269-72.
15. Goyffon M, Chippaux JP. La découverte du sérum antivenimeux (10 février 1894). *Biofutur* 2008 ; 292 : 32-5.
16. WHO. *Guidelines on production, control and regulation of snake antivenom immunoglobulins*. Genève : OMS, 2009 (sous presse).

TIRÉS À PART
J.P. Chippaux

FORMATIONS DE BIOLOGIE

- ◆ Microscopie électronique : principes de base et techniques spécialisées 11 au 17 mars
- ◆ Introduction aux méthodes de séparation des peptides et des protéines. Applications à la protéomique 16 au 20 mars
- ◆ Cytométrie en flux - niveau 2 23 au 27 mars
- ◆ Cryopréparations en microscopie électronique à transmission : cryofixation à haute pression, cryosubstitution et cryofracture 5 mai
- ◆ Images filtrées en perte d'énergie d'électrons en microscopie électronique à transmission : de la cryomicroscopie à la tomographie électronique en biologie 6 mai
- ◆ Expérimentation animale, éthique et bien-traitance, niveau I 4 au 15 mai
- ◆ Le cycle cellulaire, méthodes de synchronisation et d'analyse 11 au 15 mai
- ◆ Séparation des protéines par électrophorèse bidimensionnelle 11 au 15 mai
- ◆ Transduction du signal : aspects méthodologiques, module II 11 au 15 mai
- ◆ Neuroimmunologie et neuroimmunopathologie. 25 et 26 mai
- ◆ Cultures de cellules animales : initiation 25 au 27 mai
- ◆ Imagerie numérique en biologie : outils et méthodes 25 au 29 mai
- ◆ Cultures cellulaires : perfectionnement 27 au 29 mai
- ◆ Initiation au génie immunologique : de la théorie à la pratique 4 et 5 juin

www.fc.upmc.fr

Informations et inscriptions
01 44 27 74 46
corinne.vidal@upmc.fr

Stages sur mesure : 01 44 27 31 64
Catalogue complet en ligne

UPMC
1804 PARIS UNIVERSITAS

