

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DE SANTE
DEPARTEMENT DES SCIENCES
PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2023

THESE 2023/TOU3/2071

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

OURGAUD LÉA

**SLOGAN (SITE DE LOCALISATION ET DE GESTION DES
ANTIDOTES) :**
UN OUTIL DE TOXICOVIGILANCE ?

Soutenue le 29 septembre 2023 à Toulouse

Directeur de thèse : Dr Fanny PELISSIER
Co-directeur de thèse : Dr Alix-Marie POUGET

JURY

Président : Monsieur le Dr Nicolas DELCOURT
1er assesseur : Madame le Dr Fanny PELISSIER
2ème assesseur : Madame le Dr Alix-Marie POUGET
3ème assesseur : Madame le Dr Elsa BRINIO

PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques
de la Faculté de santé
au 08 mars 2023

Professeurs Emérites

| | |
|---------------|---------------------------|
| Mme BARRE A. | Biologie Cellulaire |
| M. BENOIST H. | Immunologie |
| Mme NEPVEU F. | Chimie analytique |
| Mme ROQUES C. | Bactériologie - Virologie |
| M. ROUGE P. | Biologie Cellulaire |
| M. SALLES B. | Toxicologie |

Professeurs des Universités

| Hospitalo-Universitaires | | Universitaires | |
|--|---------------------------|---------------------------|--------------------------|
| Mme AYYOUB M. | Immunologie | Mme BERNARDES-GENISSON V. | Chimie thérapeutique |
| M. CESTAC P. | Pharmacie Clinique | Mme BOUTET E. | Toxicologie - Sémiologie |
| M. CHATELUT E. | Pharmacologie | Mme COSTE A. | Parasitologie |
| Mme DE MAS MANSAT V. | Hématologie | Mme COUDERC B. | Biochimie |
| M. FAVRE G. | Biochimie | M. CUSSAC D. | Physiologie |
| Mme GANDIA P. | Pharmacologie | (Doyen-directeur) | |
| M. PARINI A. | Physiologie | Mme DERA EVE C. | Chimie Thérapeutique |
| M. PASQUIER C. | Bactériologie - Virologie | M. FABRE N. | Pharmacognosie |
| Mme ROUSSIN A. | Pharmacologie | Mme GIROD-FULLANA S. | Pharmacie Galénique |
| Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe) | Pharmacie Clinique | M. GUIARD B. | Pharmacologie |
| M. VALENTIN A. | Parasitologie | M. LETISSE F. | Chimie pharmaceutique |
| | | Mme MULLER-STAU MONT C. | Toxicologie - Sémiologie |
| | | Mme REYBIER-VUATTOUX K. | Chimie analytique |
| | | M. SEGUI B. | Biologie Cellulaire |
| | | Mme SIXOU S. | Biochimie |
| | | M. SOUCHARD J-P. | Chimie analytique |
| | | Mme TABOULET F. | Droit Pharmaceutique |
| | | Mme WHITE-KONING M. | Mathématiques |

Maîtres de Conférences des Universités

| Hospitalo-Universitaires | | Universitaires | |
|--------------------------|----------------------|-----------------------------|---------------------------|
| M. DELCOURT N. (*) | Biochimie | Mme ARELLANO C. (*) | Chimie Thérapeutique |
| Mme JUILLARD-CONDAT B. | Droit Pharmaceutique | Mme AUTHIER H. | Parasitologie |
| Mme KELLER L. | Biochimie | M. BERGE M. (*) | Bactériologie - Virologie |
| M. PUISSET F. | Pharmacie Clinique | Mme BON C. (*) | Biophysique |
| Mme ROUCH L. | Pharmacie Clinique | M. BOUAJILA J. (*) | Chimie Analytique |
| Mme ROUZAUD-LABORDE C. | Pharmacie Clinique | M. BROUILLET F. | Pharmacie Galénique |
| Mme SALABERT A.S. | Biophysique | Mme CABOU C. | Physiologie |
| Mme SERONIE-VIVIEN S (*) | Biochimie | Mme CAZALBOU S. (*) | Pharmacie Galénique |
| Mme THOMAS F. (*) | Pharmacologie | Mme CHAPUY-REGAUD S. (*) | Bactériologie - Virologie |
| | | Mme COLACIOS C. (*) | Immunologie |
| | | Mme ECHINARD-DOUIN V. (*) | Physiologie |
| | | Mme EL GARAH F. | Chimie Pharmaceutique |
| | | Mme EL HAGE S. | Chimie Pharmaceutique |
| | | Mme FALLONE F. | Toxicologie |
| | | Mme FERNANDEZ-VIDAL A. | Toxicologie |
| | | Mme GADEA A. | Pharmacognosie |
| | | Mme HALOVA-LAJOIE B. | Chimie Pharmaceutique |
| | | Mme JOUANJUS E. | Pharmacologie |
| | | Mme LAJOIE-MAZENC I. | Biochimie |
| | | Mme LEFEVRE L. | Physiologie |
| | | Mme LE LAMER A-C. (*) | Pharmacognosie |
| | | M. LE NAOUR A. | Toxicologie |
| | | M. LEMARIE A. | Biochimie |
| | | M. MARTI G. | Pharmacognosie |
| | | Mme MONFERRAN S | Biochimie |
| | | M. PILLOUX L. | Microbiologie |
| | | M. SAINTE-MARIE Y. | Physiologie |
| | | M. STIGLIANI J-L. | Chimie Pharmaceutique |
| | | M. SUDOR J. (*) | Chimie Analytique |
| | | Mme TERRISSE A-D. | Hématologie |
| | | Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*) | Pharmacie Galénique |
| | | Mme VANSTEELANDT M. | Pharmacognosie |

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

| Assistants Hospitalo-Universitaires | | Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER) | |
|-------------------------------------|----------------------|--|----------------------|
| M. AL SAATI A | Biochimie | Mme HAMZA Eya | Biochimie |
| Mme BAKLOUTI S. | Pharmacologie | Mme MALLI Sophia | Pharmacie Galénique |
| Mme CLARAZ P. | Pharmacie Clinique | M. TABTI Redouane | Chimie Thérapeutique |
| Mme CHAGNEAU C. | Microbiologie | | |
| Mme DINTILHAC A. | Droit Pharmaceutique | | |
| M. LE LOUEDEC F. | Pharmacologie | | |
| Mme RIGOLOT L. | Biologie Cellulaire, | | |
| Mme STRUMIA M. | Immunologie | | |
| | Pharmacie Clinique | | |

REMERCIEMENTS

Au **Dr. Nicolas DELCOURT**, de me faire l'honneur de présider ce jury. Je vous remercie également de m'avoir accueillie et encadrée durant mon stage de cinquième année au CAP et de m'avoir proposé ce sujet.

Au **Dr. Fanny PELISSIER**, ma directrice de thèse, d'avoir repris le flambeau de ce travail et de m'avoir aidé à le finaliser. Merci pour ton aide ces derniers mois, pour ta bienveillance et ta confiance.

Au **Dr. Alix-Marie POUGET**, ma co-directrice de thèse, d'avoir également accepté d'encadrer ce sujet, merci pour tes conseils et ta disponibilité.

Au **Dr. Elsa BRINIO**, pour me faire l'honneur de faire partie de mon jury. Je suis ravie de travailler avec toi et j'espère que cela ne va pas s'arrêter de ci-tôt ! Je t'attends sur les terrains de badminton le mois prochain et dans les afterworks pour continuer à gagner des quizz !

A ma famille :

A **mes parents**, la fabrique de pharmacien, merci pour tout votre amour, votre soutien indéfectible et pour votre énoooooorme patience durant ces longues années d'études. Je ne vous remercierais jamais assez pour tout ce que vous avez fait pour moi. Merci d'avoir cru en moi, de m'avoir poussée, encouragée. C'est grâce à vous que j'en suis là aujourd'hui et que j'ai réussi.

A **mon frère Pierre**, cher confrère pharmacien, tu es un exemple de réussite. Merci pour ton soutien et d'avoir été un grand frère à la hauteur. Je suis ravie d'avoir suivi tes traces. Même si on ne se le dit pas beaucoup je t'aime.

PS : maintenant ça suffit, reviens dans le Sud !!

A mon **oncle** et ma **tante**, **Henri** et **Danièle**, à ma **grand-mère**, **Amélie**, mes **grands-parents**, **Georgette**, **Marcel** et **Georges** qui ont déjà rejoint les étoiles. Merci pour tous ces moments de bonheur partagés depuis ma tendre enfance. J'espère vous avoir rendu fier.

A mes amis :

A **Claire-Amélie** et **Yoan**, mes deuxièmes parents, adoptés sur les bancs de la fac. Merci d'avoir été présent dans les bons comme dans les mauvais moments, pour tous ces instants de vie, de rigolade, de râlage, de fraîcheur et de pleurs, mais

pas pour les parties de Catan (bande de tricheurs) ! Je sais que je pourrais toujours compter sur vous (pas sûre de pouvoir en dire autant pour Némé et la Kike).

PS : j'arriverais à trouver un jeu où vous êtes nuls !

A mes **Gousses d'amour, Poilin, Flora, Caro, Alexandra** et à **ma goutte préférée, Inès**, pour toutes ces années, toutes ces soirées plus folles les unes que les autres, ces aventures et ces moments de vie et de bonheur. Vous êtes des femmes magnifiques et incroyables et je suis très heureuse de vous avoir dans ma vie. Votre amitié est gravée dans ma chair.

A tous les **Relous de la BU, Javor, Julien, Ashot, Ines E. , Emilie, Mélina, Manon**, pour toutes ces périodes de révisions intensives (#Repêches de l'enfer) et ces fous rires partagés à la BU ou la nuit dans les recoins sombres de l'hôpital.

A toute cette **grande famille de pharmacien, Morgane, Popol, Romane, Salomé, Arthur, Alex, Clara et tous ceux précédemment cités**, pour votre présence et ces moments de partage depuis les soirées d'intégration de P2 à maintenant. Clairement, ces études n'auraient pas eu la même saveur sans vous ! J'espère encore vivre de belles aventures à vos côtés. Vous êtes tous aussi géniaux les uns que les autres. Changez pas !

A mes **Porcinettes**, pour ces instants rugbystiques de très haute intensité sportive, riche en émotions et rigolade, ainsi que pour les troisièmes mi-temps au Black Lion. Je ne pensais pas pouvoir dire un jour avoir fait partie d'une équipe de rugby et qui plus est de la meilleure !

A nos chevilles, nos nez et genoux restés sur les terrains.

Aux **Cagetas**, pour ces matchs incroyablement rocambolesques, les nombreuses enguelades et ces fous rires sur le terrain de volley.

A **Amélie**, ma plus ancienne amie, qui m'accompagne depuis la maternelle. Merci pour toutes ces années passées à tes côtés. Le temps et la distance n'ont pas d'emprise sur notre amitié. Je n'ai aucun doute sur le fait qu'on va encore partager plein de belles choses ensemble. PS : impatiente de venir te voir dans ta nouvelle vie à Bruxelles.

A **Roxy**, ma plus fidèle compagne de révision, pour m'avoir accompagnée dans ces interminables périodes de partiels, par tes ronronnements et tes siestes sur mes fiches, par tes câlins et tes allers-retours devant mon ordi pendant la rédaction de cette thèse.

Je remercie également toutes les personnes ayant contribué de près de ou loin à ma réussite dans mon parcours universitaire et à ces belles années en pharma.

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|--|-----------|
| REMERCIEMENTS | 5 |
| ABREVIATIONS..... | 9 |
| LISTE DES FIGURES | 10 |
| LISTE DES GRAPHIQUES | 11 |
| LISTE DES TABLEAUX..... | 12 |
| LISTE DES PHOTOGRAPHIES | 13 |
| PARTIE 1 : INTRODUCTION ET CONTEXTE..... | 14 |
| I. LES ENVENIMATIONS PAR LES SERPENTS..... | 16 |
| A. Généralités sur les serpents..... | 16 |
| B. Epidémiologie des morsures ophidiennes | 16 |
| 1. <i>Dans le monde</i> | 16 |
| 2. <i>En Europe</i> | 17 |
| 3. <i>En France</i> | 18 |
| C. Système d'envenimation des serpents..... | 22 |
| 1. <i>Les différents types de crochets</i> | 22 |
| 2. <i>Les venins</i> | 23 |
| D. Prise en charge des envenimations vipérines | 27 |
| 1. <i>Symptômes d'une envenimation vipérine</i> | 27 |
| 2. <i>Conduite à tenir</i> | 29 |
| 3. <i>Prise en charge thérapeutique</i> | 30 |
| a. <i>Viperfav®</i> | 30 |
| b. <i>Viperatab®</i> | 31 |
| II. RUPTURE DE STOCK DU VIPERFAV®..... | 34 |
| A. Chronologie | 34 |
| B. Importation Viperatab® | 34 |
| III. LE CENTRE ANTIPOISON ET DE TOXICOVIGILANCE DE TOULOUSE | 37 |
| A. La Réponse Téléphonique d'Urgence | 37 |
| B. La toxicovigilance | 38 |
| C. Les antidotes..... | 39 |
| IV. SLOGAN..... | 40 |
| A. La cartographie..... | 41 |
| B. Le suivi des mouvements des stocks d'antidotes | 43 |
| C. Le stock | 44 |
| D. Étendue du logiciel sur le territoire français | 44 |
| E. SLOGAN, utile lors des périodes de pénuries ? | 45 |
| V. OBJECTIF | 46 |

| | |
|--|-----------|
| PARTIE 2 : MATERIELS ET METHODES | 47 |
| I. DONNÉES SICAP | 47 |
| II. DONNÉES SLOGAN | 49 |
| III. COMPARAISON DES DONNÉES SICAP ET SLOGAN | 50 |
| IV. DELAI ENTRE L'ADMINISTRATION D'UN ANTIDOTE ET LA MISE A JOUR DU STOCK SUR SLOGAN..... | 52 |
| PARTIE 3 : RESULTATS | 53 |
| I. CAS DE MORSURES DE SERPENTS ENREGISTRÉS DANS LE SICAP DU CAPTV DE TOULOUSE – COMPARATIF 2017 VS 2018..... | 53 |
| A. Nombre de morsures et nombre de cas traités par antidote..... | 53 |
| B. Grades d'envenimation..... | 54 |
| C. Disponibilité des antidotes | 55 |
| D. Utilisation de SLOGAN..... | 55 |
| II. SORTIES D'ANTIDOTES SUR SLOGAN EN REGION OCCITANIE DE 2017 A 2018..... | 58 |
| III. CONCORDANCE ENTRE LES CAS D'ENVENIMENTS ENREGISTRÉS DANS LE SICAP ET LES SORTIES « UTILISATION D'ANTIDOTE » RENSEIGNÉES SUR SLOGAN | 59 |
| A. Viperfav®..... | 59 |
| B. Viperatab®..... | 60 |
| IV. DELAI ENTRE L'ADMINISTRATION D'UN ANTIDOTE ET LA MISE A JOUR DU STOCK SUR SLOGAN..... | 62 |
| PARTIE 4 : DISCUSSION | 64 |
| PARTIE 5 : CONCLUSION | 69 |
| ANNEXES | 70 |
| BIBLIOGRAPHIE | 93 |

ABREVIATIONS

- **AINS** : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdiens
- **AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché
- **ANSES** : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
- **ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
- **ARS** : Agence Régionale de Santé
- **CAPTIV** : Centre AntiPoison et de Toxicovigilance
- **CCTV** : Comité de Coordination de Toxicovigilance
- **CH** : Centre Hospitalier
- **CHU** : Centre Hospitalo-Universitaire
- **CIVD** : Coagulation Intravasculaire Disséminée
- **CORRUSS** : Centre Opérationnel de Régulation et de Réponses aux Urgences Sanitaires et Sociales
- **ES** : Etablissements de Santé
- **HAS** : Haute Autorité de Santé
- **HBPM** : Héparines de Bas Poids Moléculaire
- **NT** : NeuroTransmetteur
- **OMS** : Organisation Mondiale de la Santé
- **ORU-Occitanie** : Observatoire Régional des Urgences Occitanie
- **PUI** : Pharmacies d'Usage Intérieur
- **RCP** : Résumé des Caractéristiques Du Produit
- **RGPD** : Règlement Général sur la Protection des Données
- **RTU** : Réponse Téléphonique à l'Urgence
- **SAMU** : Service d'Aide Médicale Urgente
- **SAV** : Sérothérapie AntiVenimeuse
- **SICAP** : Système d'Information des Centres AntiPoison
- **SLOGAN** : Site de Localisation et de Gestion des Antidotes

LISTE DES FIGURES

| | |
|---|----|
| FIGURE 1 : REPARTITION DES DIFFERENTES ESPECES DE VIPERES EN FRANCE METROPOLITAINE..... | 19 |
| FIGURE 2 : LES DIFFERENTS TYPES CROCHETS CHEZ LES SERPENTS (6)..... | 23 |
| FIGURE 3 : SCHEMA DU SYSTEME DE VENIN CHEZ UN SERPENT DE LA FAMILLE DES VIPERIDAE (11). | 23 |
| FIGURE 4 : RELOCALISATION DES STOCKS DE VIPERFAV® VERS LES ETABLISSEMENTS DE SANTÉ AYANT UN STOCK INSUFFISANT D'ANTIDOTE. | 36 |
| FIGURE 5 : EXEMPLE DE CARTOGRAPHIE, ÉTAT DES STOCKS DE VIPERFAV® EN OCCITANIE EN 2023..... | 42 |
| FIGURE 6 : EXEMPLE DU SUIVI DES STOCKS DES ANTIDOTES SUR SLOGAN EN RÉGION OCCITANIE EN 2023 | 43 |
| FIGURE 7 : REPRÉSENTATION DE L'ÉTENDUE DU SITE SLOGAN EN MÉTROPOLE EN 2023. . | 45 |
| FIGURE 8 : MATÉRIEL ET MÉTHODE DE L'ÉTUDE RÉTROSPECTIVE - FLOWCHART DES DONNÉES ISSUES DU SICAP. | 48 |
| FIGURE 9 : MATÉRIEL ET MÉTHODE DE L'ÉTUDE RÉTROSPECTIVE - FLOWCHART DES DONNÉES SLOGAN. | 49 |
| FIGURE 10 : MATÉRIEL ET MÉTHODE DE L'ÉTUDE RÉTROSPECTIVE - SCHEMA COMPARAISON DES BASES DE DONNÉES SICAP ET SLOGAN..... | 51 |
| FIGURE 11 : FLOWCHART - RESULTATS DES DONNÉES SICAP..... | 57 |
| FIGURE 12 : FLOWCHART - COMPARAISON DES BASES DE DONNÉES SICAP ET SLOGAN.... | 61 |

LISTE DES GRAPHIQUES

| | |
|---|----|
| GRAPHIQUE 1 : NOMBRE DE CAS D'EXPOSITION PAR SERPENTS TERRESTRES EN FRANCE METROPOLITAINE DE 2012 A 2015. SOURCE SICAP..... | 19 |
| GRAPHIQUE 2 : MORSURES DE SERPENTS ENREGISTREES PAR LES CAPTV EN 2017 ET 2018 - NOMBRE DE CAS D'EXPOSITION ET NOMBRE DE CAS TRAITES PAR ANTIDOTE. SOURCE SICAP..... | 54 |
| GRAPHIQUE 3 : UTILISATION DE VIPERFAV® RENSEIGNEES SUR SLOGAN EN REGION OCCITANIE EN 2017 ET 2018..... | 58 |
| GRAPHIQUE 4 : UTILISATION DE VIPERATAB® RENSEIGNEES SUR SLOGAN EN REGION OCCITANIE EN 2017 ET 2018..... | 58 |

LISTE DES TABLEAUX

| | |
|--|----|
| TABLEAU 1 : CLASSIFICATION DES SERPENTS VENIMEUX D'IMPORTANCE MEDICALE EN EUROPE SELON L'OMS (10)..... | 18 |
| TABLEAU 2 : PRINCIPALES ACTIONS DES VENINS ET LEURS SYMPTOMES (6,16). | 26 |
| TABLEAU 3 : GRADES D'ENVENIMATION VIPERINE, SYMPTOMES ET TRAITEMENT (12,21). ... | 28 |
| TABLEAU 4 : CONDUITE A TENIR FACE A UNE MORSURE DE SERPENT EN ATTENDANT LES SECOURS..... | 29 |
| TABLEAU 5 : CARACTERISTIQUES DES ANTIVENINS VIPERFAV® ET VIPERATAB® (24). | 32 |
| TABLEAU 6 : ANTIDOTES PRESENTS AU CAPTV DE TOULOUSE. | 39 |
| TABLEAU 7 : EXEMPLE DE CORRESPONDANCES ENTRE LES APPELS AU CAPTV ET LA SORTIE DE VIPERFAV® SUR SLOGAN EN 2017. | 50 |
| TABLEAU 8 : NOMBRE D'APPELS AU CAPTV CONCERNANT UNE MORSURE DE SERPENT ET PRISE EN CHARGE PAR SAV. | 53 |
| TABLEAU 9 : GRADE D'ENVENIMATION DES PATIENTS MORDUS PAR UNE VIPERE. | 54 |
| TABLEAU 10 : DISPONIBILITE DES ANTIDOTES SELON LES ETABLISSEMENTS DE SANTE. | 55 |
| TABLEAU 11 : UTILISATION DE SLOGAN LORS DE LA RTU DES CAS D'ENVENIMATION NECESSITANT UNE SEROTHERAPIE ANTIVENIMEUSE. | 56 |
| TABLEAU 12 : CONCORDANCE ENTRE LES DOSSIERS SICAP ET LES SORTIES DE VIPERFAV® SUR SLOGAN..... | 60 |
| TABLEAU 13 : CONCORDANCE ENTRE LES DOSSIERS SICAP ET LES SORTIES DE VIPERATAB® SUR SLOGAN..... | 60 |
| TABLEAU 14 : DELAI EN JOURS ENTRE L'UTILISATION D'UN SERUM ANTIVENIMEUX VIPERFAV® (DOSSIERS ENREGISTRES DANS LE SICAP) ET LA MISE A JOUR DU STOCK D'ANTIDOTE SUR SLOGAN EN 2017..... | 62 |
| TABLEAU 15 : DELAI EN JOURS ENTRE L'UTILISATION D'UN SERUM ANTIVENIMEUX VIPERFAV® OU VIPERATAB® (DOSSIER ENREGISTRE DANS LE SICAP) ET LA MISE A JOUR DU STOCK D'ANTIDOTE SUR SLOGAN EN 2018..... | 63 |

LISTE DES PHOTOGRAPHIES

| | |
|---|----|
| PHOTO 1 : VIPERA ASPIS (© DAVID WILLIAMS) (14)..... | 20 |
| PHOTO 2 : VIPERA BERUS (©2009 DAVID NIXON)(15)..... | 21 |

PARTIE 1 : INTRODUCTION ET CONTEXTE

Les intoxications aiguës, volontaires ou accidentelles, peuvent entraîner une charge sanitaire importante des services de santé dans les prises en charge hospitalières (services d'urgences, de réanimation, de soins intensifs) ou dans les services de médecine générale. Selon leur nature et leur degré de gravité, celles-ci peuvent nécessiter :

- Une décontamination externe (oculaire, cutanée) ou gastro-intestinale via l'absorption de charbon activé ;
- Un traitement symptomatique visant à corriger les défaillances organiques et maintenir les fonctions vitales ;
- Un traitement évacuateur (lavage gastrique) ou un traitement épurateur pour favoriser l'élimination de la toxine (épuration extra-rénale ou rénale) ;
- Un traitement spécifique : l'administration d'un antidote.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit un antidote comme une « substance administrée spécialement dans le but de contrecarrer les effets toxiques d'un poison » (1). Son action spécifique permet d'améliorer le pronostic vital de l'intoxication. Il existe deux types d'antidotes selon leur mécanisme d'action :

- Les antidotes qui ont une action sur la toxicocinétique. Ils modifient la concentration d'un toxique au niveau des organes cibles.
- Les antidotes agissant sur la toxicodynamie. Ils perturbent les effets du toxique en modifiant la liaison toxique-récepteur.

Un des facteurs pronostiques importants lors de la prise en charge des intoxications est la rapidité d'administration d'un traitement spécifique. En effet, lorsque celui-ci est disponible, un retard dans l'administration d'un antidote peut être une perte de chance vers une évolution favorable (2,3).

Ces traitements sont particuliers et sont confrontés à plusieurs problèmes :

- Les antidotes sont des médicaments généralement **très onéreux**. Par exemple, un flacon d'antidote de Viperfav® coûte 2700€ hors taxe depuis 2019.
- La fréquence d'utilisation n'est pas la même pour tous les antidotes et dépend parfois des saisons. Par exemple, le Légalon® est utilisé dans le cadre des intoxications par les Amanites phalloïdes. Celui-ci est très peu utilisé car ces intoxications se concentrent sur la période de cueillette, soit de l'été à l'automne, et sont finalement assez rares. Sur l'année 2021, les CAPTV ont recensé 1340 cas d'intoxication par des champignons dont des amanites phalloïdes et 47 auraient nécessité un traitement par Légalon(4).

A contrario, le Cyanokit® est plus couramment utilisé car les intoxications par les fumées, qu'elles proviennent d'incendies, de feux de cheminés, ou de chaudières mal entretenues, sont plus fréquentes.

- Le prix élevé, leur faible utilisation et leur courte durée de conservation font de ces traitements spécifiques des **médicaments rares**. Ils ne sont pas systématiquement disponibles dans tous les centres hospitaliers. Du fait de leur rareté, ces traitements peuvent être assez **mal répartis sur le territoire français**, entraînant des disparités régionales, notamment dans l'accès à ces traitements spécifiques.
- Aujourd'hui il n'existe pas de liste officielle de répartition des antidotes de l'urgence sur le territoire national.

L'hétérogénéité de la répartition régionale des antidotes sur le territoire français peut rendre parfois complexe leur localisation par les professionnels de santé régulateurs des SAMU et Centres Antipoison et de Toxicovigilance (CAPTV). Cela peut générer une perte de temps importante et une perte de chance pour le patient ayant besoin rapidement d'un antidote. Afin de pallier la difficulté de la localisation des antidotes, le CAPTV de Toulouse a développé le Site de Localisation et de Gestion des Antidotes, communément appelé **SLOGAN**. Cet outil informatique permet de connaître la disponibilité des stocks d'antidotes en temps réel dans les établissements de santé en les localisant géographiquement.

Ce travail de thèse a pour objectif de présenter l'utilité de cet outil informatique. Pour cela, il sera illustré au travers de la gestion de la pénurie d'un antidote : le Viperfav®. Dans un premier temps, nous ferons un point sur les envenimations vipérines, leur prise en charge et la gestion de la pénurie sanitaire de l'antivenin Viperfav® en France. Nous présenterons également les fonctionnalités de l'outil SLOGAN. Enfin dans une dernière partie, nous tenterons d'évaluer l'utilité de cet outil et d'identifier les éléments à améliorer.

I. LES ENVENIMATIONS PAR LES SERPENTS

A. Généralités sur les serpents

Les serpents sont apparus entre -150 et -100 millions d'années. Leur existence est le résultat d'un processus long et complexe d'évolutions, d'extinctions et de spéciations. Les serpents (*Serpentes*) constituent avec les lézards apodes (*Lacertilia*) et les amphisbènes (*Amphisbaenia*), l'ordre des Squamates, appartenant tous à la classe des reptiles. Il a été communément admis qu'ils descendent des lézards, leur plus proche parent apparu il y a -340 millions d'années (5,6).

Ce sont des vertébrés, longs, minces, sans patte, ni paupière ni orifice auditif externe. L'ensemble de leur corps est recouvert d'écailles de tailles et de pigments variables dont la principale fonction est la protection. En revanche leur face ventrale est recouverte d'une unique rangée d'écailles lisses pour assurer la locomotion. Certains d'entre eux possèdent en plus un appareil venimeux : sous forme de crochets permettant d'injecter dans l'organisme de leur proie un venin toxique sécrété par une glande spécialisée (5–8).

3789 espèces de serpents ont été recensées à travers le monde en Août 2019 selon la Reptile Database (9).

B. Épidémiologie des morsures ophidiennes

1. Dans le monde

Le nombre exact de morsures de serpents à travers le monde est inconnu à ce jour, mais l'OMS estime qu'environ 5,4 millions de personnes sont mordues par des serpents chaque année *a minima*, et que 2,7 millions (50%) d'entre elles sont victimes d'envenimation (pénétration du venin dans l'organisme). Ces morsures représentent entre 81 410 et 137 880 décès chaque année, et causent trois fois plus d'incapacités définitives ou d'amputations. Mais ces chiffres sont probablement sous-estimés, d'une part car ce problème de santé publique n'est pas souvent déclaré (concernant en majorité les populations pauvres et rurales), et d'autre part car les études épidémiologiques manquent (1).

Parmi les 3789 espèces de serpents décrites à ce jour, les Elapidés et les Vipéridés sont les deux familles de serpents venimeux causant le plus d'envenimations à travers le monde. Les pays les plus touchés par les envenimations ophidiennes sont les pays tropicaux et subtropicaux. La prévalence de ces envenimations est inversement proportionnelle au niveau de revenu des pays. Les travailleurs agricoles, les femmes et les enfants sont les personnes les plus vulnérables (1).

En 2017, l'OMS a reconnu les morsures de serpents comme une des 24 Maladies Tropicales Négligées (MTN). Afin d'évaluer le risque relatif de chaque espèce, elle a élaboré une classification des serpents venimeux considérés comme représentant

la plus grande menace dans divers pays, comprenant deux catégories citées ci-dessous (10) :

- Catégorie 1 : Importance médicale la plus élevée.
 - o Concerne les serpents hautement venimeux responsables de nombreuses morsures chez l'Homme et causant des invalidités et conséquences délétères en termes de morbi-mortalité.

- Catégorie 2 : Importance médicale secondaire
 - o Concerne les serpents de la catégorie 1 pour lesquels :
 - § Les données épidémiologiques ou cliniques exactes peuvent faire défaut ;
 - § Et/ou qui sont moins fréquemment impliqués dans les morsures chez l'Homme (présence dans des zones éloignées de grandes populations humaines, cycles d'activité, comportement).

Il est à noter que le risque relatif de blessure par une espèce peut varier d'un pays ou d'une région à l'autre (1). Ainsi, une même espèce classée dans la catégorie 1 au Gabon peut être classée dans la catégorie 2 au Kenya.

Un exemple de la répartition mondiale de serpents venimeux d'importance médicale élaborée par l'OMS est disponible en Annexe 1.

2. *En Europe*

Les morsures de serpents sont relativement rares en Europe. Elles génèrent entre 8 000 à 9 900 envenimations avec entre 30 à 128 décès par an, essentiellement représentées par le genre *Vipera* (11). Cette faible mortalité en Europe provient du fait que le territoire présente moins d'espèces de serpents, notamment moins d'espèces venimeuses et qu'il propose en plus un meilleur accès à un antidote efficace.

La faune herpétologique d'Europe ressemble en de nombreux points à celle d'Amérique du Nord. Elle est principalement représentée par les Colubridés et les Vipéridés. Le Tableau 1 (données non exhaustives) reprend les espèces européennes classées aujourd'hui par l'OMS comme venimeuses et d'importance médicale (Catégories 1 ou 2).

Tableau 1 : Classification des serpents venimeux d'importance médicale en Europe selon l'OMS (10).

| Espèces de serpents | EUROPE | | |
|-------------------------------|----------|-----|-------|
| | Centrale | Est | Ouest |
| <i>Gloydius halys</i> | | 2 | |
| <i>Gloydius intermedius</i> | | 2 | |
| <i>Gloydius ussuriensis</i> | | 2 | |
| <i>Macrovipera lebetina</i> | | 2 | |
| <i>Macrovipera schweizeri</i> | 2 | | |
| <i>Montivipera xanthina</i> | 2 | | |
| <i>Vipera ammodytes</i> | 1 | | 2 |
| <i>Vipera aspis</i> | | | 1* |
| <i>Vipera berus</i> | 2 | 1 | 1** |
| <i>Vipera latastei</i> | | | 2 |
| <i>Vipera nikolskii</i> | | 2 | |
| <i>Vipera renardi</i> | | 2 | |
| <i>Vipera seoanei</i> | | | 2 |
| <i>Vipera ursinii</i> | 2 | 2 | 2 |

Légende : **Europe centrale** (Albanie, Bosnie-Herzégovine, Bulgarie, Croatie, République tchèque, Grèce, Hongrie, Monténégro, Pologne, Roumanie, Serbie, Slovaquie, Slovénie, L'ex-République yougoslave de Macédoine) ; **Europe de l'Est** (Biélorussie, Estonie, Lettonie, Lituanie, République de Moldova, Fédération de Russie, Ukraine) ; **Europe de l'Ouest** (Autriche, Belgique, Danemark, Finlande, France, Allemagne, Italie, Pays-Bas, Norvège, Portugal, Espagne, Suède, Suisse, Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord).

* : uniquement en France et en Italie (Catégorie 2 en Espagne et en Suisse).

** : uniquement en Suède et au Royaume-Uni, sinon catégorie 2.

Toutes font parties de la famille des *Viperidae* et appartiennent soit à la sous-famille Crotalinae pour les trois espèces du genre *Gloydius*, soit à la sous-famille des Viperinae pour les autres (*Macrovipera*, *Montivipera* et *Vipera*).

Seules trois espèces de vipères sont classées comme d'importance médicale élevée (catégorie 1) selon l'OMS : *Vipera aspis* et *Vipera berus* présentes en France métropolitaine et *Vipera ammodytes* surtout présente en Europe centrale et au Moyen-Orient.

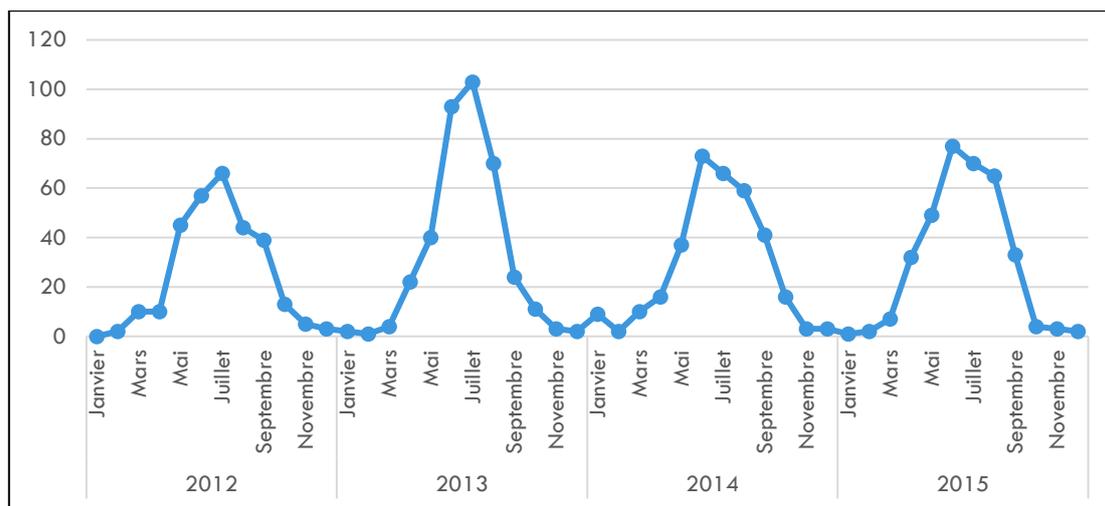
3. En France

Environ 2/3 des cas de morsures de serpents sur une année complète sont observés entre les mois de janvier et juillet et environ 85% entre les mois de mai et septembre, avec un pic habituel en juillet. Le nombre de cas d'exposition à des serpents terrestres varie de 273 en 2010 à 375 en 2013 en France métropolitaine (Graphique 1).

Durant l'été 2016, l'ANSES a lancé une alerte concernant les morsures de serpents qui étaient relativement en hausse en métropole, et plus particulièrement

en région Pays de la Loire et dans sept autres régions (Centre, Lorraine, Bourgogne, Auvergne, Franche-Comté, Limousin).

Cependant, ces chiffres restent une estimation du nombre réel de morsures de serpents chaque année en France et sont donc surement sous-estimés, étant donné que la déclaration de ce type d'accident n'est pas obligatoire. Ces données issues du Système d'Information des Centres AntiPoison (SICAP) ne peuvent être considérées comme une source exhaustive de données épidémiologiques en France, car cela sous-entend qu'une personne mordue par un serpent appelle systématiquement un des huit CAPTV de France.



Graphique 1 : Nombre de cas d'exposition par serpents terrestres en France métropolitaine de 2012 à 2015. Source SICAP.

En France Métropolitaine, quatre espèces de vipères venimeuses sont présentes et réparties sur le territoire (Figure 1) : Vipère aspic (*Vipera aspis*), Vipère péliade (*Vipera berus*), Vipère de Seoane (*Vipera seoanei*) et Vipère d'Orsini (*Vipera ursinii*). Seules les deux premières espèces, qui sont aussi les plus répandues sur le territoire, sont à l'origine d'envenimations pouvant engager le pronostic vital.

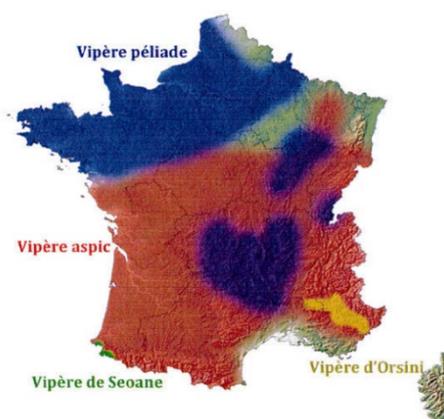


Figure 1 : Répartition des différentes espèces de vipères en France métropolitaine.

- **Vipère aspic**

Famille : Viperidae

Genre : *Vipera*

Espèce : *aspis*

La vipère aspic est une petite vipère d'environ 70cm au museau retroussé vivant dans les 3/4 sud du territoire français, principalement dans les zones montagneuses (Photo 1). Sa livrée est de couleur assez variable. *Vipera aspis*, tout comme, *Vipera berus* et *Vipera seoanei* sont des espèces mélaniques. Certains individus ont subi une mutation du gène responsable de la coloration qui leur confère une livrée entièrement noire (5,6).

Généralement de caractère peureux, la vipère aspic préfère se cacher et ne mord que pour se défendre. Son venin, hématoxique et parfois neurotoxique, est variable d'un spécimen à l'autre. Il contient de la kininogénase (enzyme hypotensive libérant de la bradykinine), des facteurs d'activation de la prothrombine, des protéases et des hyaluronidases, et éventuellement des phospholipases A2 selon certaines populations de *V. aspis*. Son venin est responsable de troubles inflammatoires, hémorragiques et de nécroses plus ou moins étendues. La vipère aspic est responsable de très peu de morsures mortelles en France, car celles-ci sont relativement bien prises en charge. Cependant, sans Sérothérapie antivenimeuse (SAV) la morbidité peut être considérable avec la survenue de complications graves telles qu'une insuffisance rénale aiguë, un œdème pulmonaire, des saignements ou une défaillance d'organes multiples nécessitant une hospitalisation prolongée dans une unité de soins intensifs (12,13).



Photo 1 : *Vipera aspis* (© David Williams) (14).

- **Vipère péliade**

Famille : Viperidae

Genre : *Vipera*

Espèce : *berus*

La vipère péliade (Photo 2) est un petit serpent de taille moyenne de 50cm, au corps plutôt épais, au museau arrondi contrairement à *V. aspis*. Elle a trois grandes plaques céphaliques qui se détachent des nombreuses petites écailles de sa tête étroite. Sa livrée possède des motifs en zigzags lui assurant un certain camouflage. La vipère péliade possède un dimorphisme sexuel, livrées rougeâtres chez les femelles et plutôt grises chez les mâles, ainsi qu'un fort taux de mélanisme notamment dans les régions froides septentrionales (réchauffement corporel plus rapide mais plus exposées à la prédation). Elle vit principalement dans les montagnes, pouvant atteindre une altitude de 3000 mètres, mais aussi dans les landes, champs, marécages et forêts. (5,6,8).

Elle est plus vive et plus agressive que la vipère aspic et mord plus facilement lorsqu'elle est dérangée. Son venin composé de protéases, phospholipases, hyaluronidases, métalloprotéinases et d'amino-oxydase est très complexe et a des propriétés hémolytiques, protéolytiques et cytotoxiques.



Photo 2 : Vipera berus (©2009 David Nixon)(15).

C. Système d'envenimation des serpents

1. Les différents types de crochets

Le crâne des serpents est tout à fait particulier car les os de leurs mâchoires ne sont pas soudés les uns aux autres sur le museau. Ainsi les mâchoires supérieure et inférieure peuvent se déplacer vers l'avant ou l'arrière indépendamment l'une de l'autre et du reste du crâne ce qui permet aux serpents d'avaler des proies plus grosses qu'eux. Leurs dents sont recourbées vers l'arrière et servent uniquement à la préhension des proies afin de les avaler entièrement. Cependant, certaines espèces, environ 600, possèdent des crochets capables d'injecter du venin à leur proie (9,10). Celles-ci sont souvent classées selon leurs types de crochets (Figure 2)(6) :

- **Les aglyphes** (Figure 2 – A) : ces serpents n'ont pas de crochets à venin. Ils sont donc non venimeux. Ce sont essentiellement les Pythonidae et les Boidae, qui peuvent tout de même infliger des blessures non négligeables par morsures.
- **Les opisthogyphes** (Figure 2 – B) : les ophidiens opisthogyphes possèdent 1 ou 2 paires de crochets postérieurs, précédés de petites dents coniques. En raison de la localisation des crochets et du fait que le venin de ces espèces n'est généralement pas très puissant, ces serpents ne sont pas considérés comme dangereux pour l'Homme. On retrouve parmi eux les Colubridae.
- **Les protérodontes** (Figure 2 – C, D, D') : les crochets sont les dents les plus antérieures de la cavité buccale. Il existe deux sous-types :
 - o **Les protéroglyphes** (Figure 2 – C) : le ou les crochets sont fixes et situés à l'avant des os maxillaires, plus ou moins suivi de petites dents diminuant progressivement vers l'arrière. Cette denture est retrouvée chez les Elapidae.
 - o **Les solénogyphes** (Figure 2 – D, D') : unique crochet très long et mobile situé sur l'avant de l'os maxillaire. Ce crochet est replié vers l'arrière au repos vers le palais et bascule vers l'avant au moment de la morsure. C'est le système d'injection de venin le plus perfectionné chez les serpents mais également dans le règne animal. Ce système est retrouvé essentiellement chez les Viperidae.

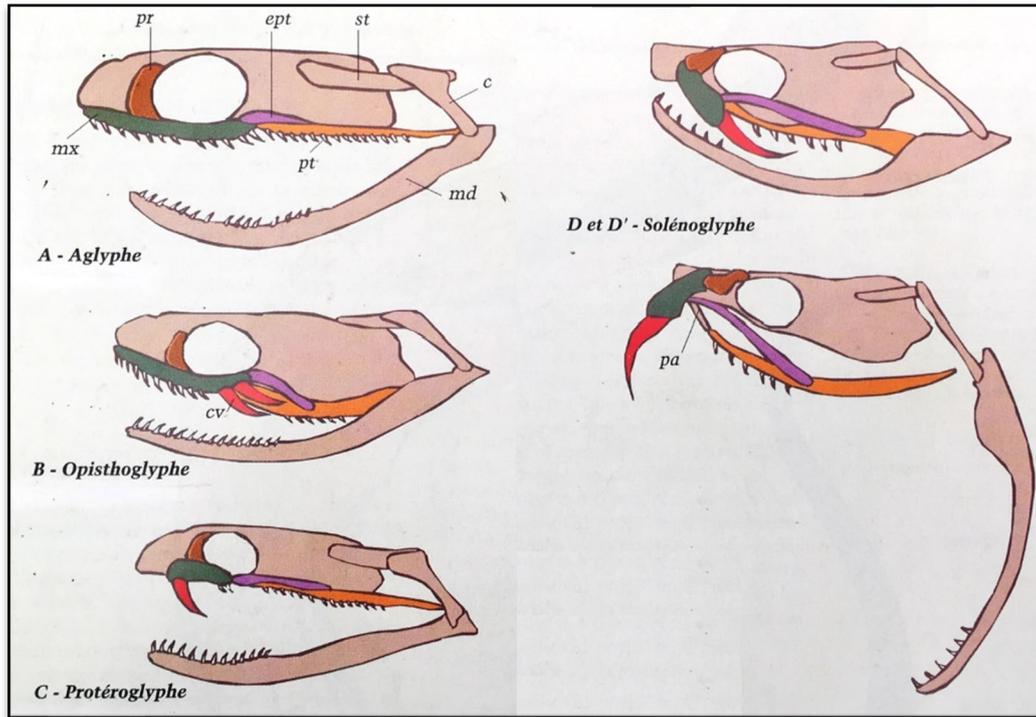


Figure 2 : Les différents types crochets chez les serpents (6).

Légende : la mâchoire supérieure comprend 4 os : maxillaire (mx), ptérygoïde (pt), ectopérygoïde (ept) et palatin (pa). La mâchoire supérieure est reliée à la boîte crânienne par l'os pré-frontal (pr) et l'os carré (c), lui-même articulé avec la mandibule (md) et relié à la boîte crânienne par le supratemporal (st).

2. Les venins

Le venin du serpent est synthétisé et stocké dans la glande à venin. Lorsque le serpent mord une proie, le venin est expulsé par l'action d'un muscle compresseur entourant la glande à venin. Il est acheminé par un conduit jusqu'aux crochets à travers desquels il est injecté dans les tissus de la proie (Figure 3). Selon les espèces, les venins peuvent ainsi causer de nombreuses incapacités, temporaires ou permanentes (amputation, cécité, paralysie), voire engendrer des décès prématurés.

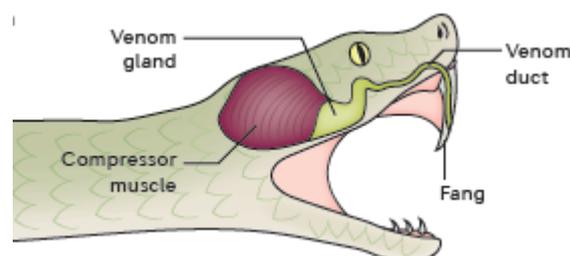


Figure 3 : Schéma du système de venin chez un serpent de la famille des Viperidae (11).

Légende : Glande à venin (Venom gland) ; conduit de la glande à venin (Venom duct) ; Crochet à venin (Fang) ; Muscle compresseur (Compressor muscle).

Les venins n'ont pas tous la même dangerosité, de par leur composition et leur mécanisme d'action. En conséquence, ils n'ont pas les mêmes effets ni les mêmes conséquences sur l'organisme. Le danger que représente une envenimation ophidienne dépend du pouvoir toxique du venin, de la quantité injectée et de l'efficacité du système d'injection. Ainsi les espèces « réellement » venimeuses sont les solénoglyphes et les protérotyphes.

De ce fait, le tableau clinique d'une envenimation peut être très hétérogène. Il dépend de :

- La variabilité intra-espèce de la composition et de la puissance du venin ;
- La variabilité inter-individuelle des mécanismes de défense de la victime ;
- La localisation de la morsure (6,16).

Les venins sont principalement constitués d'un mélange complexe de protéines, dont des enzymes et des toxines. Les enzymes jouent un rôle dans la digestion des proies telles que les hydrolases (nucléases, phospholipases A₂ (PLA₂), acétylcholinestérases, phosphoestérases, ...) ou les oxydoréductases (catalases, L-aminoacide oxydases, ...). La toxicité des venins réside essentiellement dans les toxines produites (6,16).

Vipera aspis et *Vipera berus* présentent toutes les deux un venin similaire, composé de :

- Kininogenases (action hypotensive induite par la libération de bradykinine) ;
- Sérines protéases et facteurs activateurs de la prothrombine (action pro-coagulante) ;
- Désintégrines (*Vipera aspis*) et métalloprotéases de venin de serpent (SVMP) notamment de type 3 (action anti-coagulante, inhibition de l'agrégation plaquettaire) ;
- Hyaluronidases (destruction du tissu conjonctif permettant la diffusion du venin).

Aussi, certaines sous-espèces de *Vipera aspis*, localisées dans le Sud de la France et en Italie, possèdent des neurotoxines dans leur venin (PLA₂), semblables à la vipoxine et l'ammodytoxine B retrouvées essentiellement chez *Vipera ammodytes*. Ces neurotoxines, absentes chez *Vipera berus*, provoquent immédiatement chez la victime des symptômes locaux légers, puis des symptômes généraux plus inquiétants dans les 4 à 12h post-morsure : ptose, ophtalmoplégie, diplopie, dysarthrie, somnolence, vertiges, dyspnée, ...(17-19).

Malgré la variabilité des venins de serpents, il est possible de classer leurs actions selon les différents symptômes engendrés (Tableau 2). Des symptômes tels que la fièvre, des nausées et vomissements, des céphalées ou encore une sudation excessive accompagnent généralement une morsure, en plus des symptômes cités ci-dessous. Des allergies peuvent s'ajouter à ce tableau morbide avec de possibles réactions anaphylactiques graves, notamment si l'individu a été plusieurs fois mordu par un serpent de la même espèce (6).

Tableau 2 : Principales actions des venins et leurs symptômes (6,16).

| Action du venin | Symptômes | Causes |
|---|--|---|
| Symptômes inflammatoires | <ul style="list-style-type: none"> - Douleurs locales violentes ; - Œdème \pm volumineux et \pm extensif ; - Hypotension, collapsus ; - Arrêt cardiaque. | <ul style="list-style-type: none"> - Inflammation ; - Augmentation de la perméabilité vasculaire ; - Réaction auto-inflammatoire des tissus lésés. |
| Actions sur les cellules (Cytotoxicité) | Symptômes hémorragiques : <ul style="list-style-type: none"> - Hémorragies locales et/ou internes (\pm troubles de l'hémostase). | <ul style="list-style-type: none"> è Enzymes protéolytiques è Hémorragines : Cytotoxines induisant des hémorragies très importantes par une altération des parois vasculaires (=métalloprotéases zinc-dépendantes). è Myotoxines : Dégénérescence des fibres musculaires, par inhibition des canaux potassium ou sodium voltage dépendant. è Cardiotoxines : Arrêt cardiaque provoqué par la lyse de certaines membranes plasmiques (fibres cardiaques, ...). è Sarafotoxines : Arrêt cardiaque par puissante vasoconstriction affectant le système cardiovasculaire. |
| | Attaque des tissus cutanés, conjonctifs et musculaires : 1) <u>Cytolyse</u> 2) <u>Altération muscles squelettiques</u> | <ul style="list-style-type: none"> è Désintégrines : Inhibition des intégrines, protéines transmembranaires impliquées dans le transfert des messages extracellulaires vers le cytoplasme, dont l'agrégation plaquettaire. |
| | Cardiotoxicité | |
| | Hématotoxicité | |
| Actions sur la circulation sanguine (Coagulopathies) | Effets très variés sur la coagulation sanguine de la fibrinolyse à l'incoagulabilité totale, jusqu'à la thrombose ou la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). | Des toxines pour la plupart, dont des enzymes antagonistes à action pro-coagulantes et anti-coagulantes (pouvant être contenues dans le même venin). |
| Actions sur le système nerveux (Neurotoxicité) | Blocage de l'influx nerveux <ul style="list-style-type: none"> - Paralysie progressive des muscles et de la face. - Mort par asphyxie | Neurotoxines pré-synaptiques (pré-S) et post-synaptiques (post-S) inhibant la libération des neurotransmetteurs (NT). <ul style="list-style-type: none"> è α-neurotoxines (post-S) : Blocage de la transmission neuromusculaire par fixation sur les récepteurs cholinergique des fibres musculaires squelettiques (même action que le curare). è κ-toxines : Blocage de certains récepteurs cholinergique du système nerveux central. è β-neurotoxines (pré-S) : Blocage de la transmission neuromusculaire par inhibition de la libération d'acétylcholine. è Fasciculines : Inhibition de l'acétylcholinestérase (augmentation de la concentration d'Acétylcholine dans la fente synaptique). Elles s'opposent à la régulation physiologique de la transmission de l'influx nerveux. |
| | Stimulation de l'influx nerveux : Tétanies musculaires, spasmes, hypersalivation. Paralysie par contraction des muscles squelettiques. Décès rapide par asphyxie. | Neurotoxines favorisant la libération des NT, dont les Dendrotoxines qui augmentent la libération d'acétylcholine par les terminaisons nerveuses (par interaction avec un canal potassium voltage dépendant). |

D. Prise en charge des envenimations vipérines

1. Symptômes d'une envenimation vipérine

La morsure d'une vipère est très rapide et ne s'accompagne pas systématiquement d'une libération de venin :

- Une morsure sèche (sans pénétration de venin) peut survenir dans environ 50% des attaques de vipères en France. La victime pourra ressentir une douleur modérée et limitée au site de la morsure avec observation des traces de crochets sans autre signe).
- En revanche, si la vipère injecte son venin lors de la morsure, la personne sera victime d'envenimation et pourra nécessiter un traitement spécifique selon le grade d'envenimation (16).

Une classification clinique de l'envenimation vipérine a été établie en 1992 par Audebert et al (20) et mise à jour en 2012 par Boels et al (12) pour évaluer la gravité et adapter la prise en charge (Tableau 3) :

- Le grade 0 correspond à une absence d'injection de venin. Aucun symptôme observé hormis la marque des crochets de la vipère.
- Lors de l'injection du venin, la victime peut ressentir une douleur légère ou violente et irradiante vers la racine du membre (voire parfois syncopale), suivi d'un œdème local inflammatoire qui correspond au grade 1 d'envenimation. Environ 80% des envenimations se stabilisent au grade 1 et régressent spontanément en 24 à 72h.
- Environ 20% des envenimations peuvent progresser rapidement vers le grade 2, qui se définit par une hypotension rapide (30 min post-morsure) ou retardée (6-16h post-morsure), un œdème important et extensif ainsi que des signes généraux comme des vomissements ou des douleurs abdominales.
- Le grade 3 d'une envenimation est de très mauvais pronostic et est défini comme une extension des symptômes du grade 2 pendant plusieurs heures sans traitement spécifique : œdème extensif jusqu'au tronc, persistance et aggravation des signes généraux pouvant conduire à une défaillance multiviscérale (insuffisance rénale aiguë organique, hypoxie, épanchement pleural, hémorragies digestives, thrombopénie, CIVD, ...)(18).

Comme évoqué précédemment, la gravité des morsures est influencée par plusieurs facteurs dont la toxicité et la quantité de venin injectée (gravité proportionnelle à la quantité de venin), mais également la localisation de la morsure, l'état de santé de la victime, le délai de consultation et de traitement (16).

Des troubles cutanés liés à l'importance de l'œdème et de l'existence d'un syndrome hémorragique peuvent également apparaître (ecchymoses, phlyctènes,

pétéchies, purpura), et progresser vers une nécrose des tissus superficiels et profonds pouvant nécessiter une amputation en absence de SAV.

Tableau 3 : Grades d'envenimation vipérine, symptômes et traitement (12,21).

| Envenimation Grade | | Symptômes cliniques | Traitement |
|--------------------|----|---|--|
| Morsure sèche | 0 | <ul style="list-style-type: none"> • Marque des crochets • Aucun symptôme. | Surveillance 6h à l'hôpital. |
| Légère | 1 | <ul style="list-style-type: none"> • Œdème localisé uniquement au niveau de la morsure ; • Douleur modérée. | Traitement symptomatique + surveillance 24h à l'hôpital + Bilan biologique toutes les 12h. |
| Modérée | 2A | <ul style="list-style-type: none"> • Œdème extensif (>4cm autour du point de morsure ; ou œdème dépassant la main ou le pied en cas de morsure digitale) ; • Douleur intense ; • ± suffusion hématiche au-delà des points de morsures ; • ± adénopathie satellite. | Administration unique de Viperfav® 1 dose de 4mL dans 100mL de sérum physiologique perfusée sur 1 heure, le plus précocement possible. |
| | 2B | <p>Idem Grade 2A</p> <ul style="list-style-type: none"> • + Signes généraux : digestifs (vomissement, douleurs abdominales, diarrhée), cardiovasculaires (hypotension, bradycardie), neurologiques (ptôsis, nerfs crâniens), autres ... • ± signes biologiques : § Leucocytes > 15 000/mm³ § Plaquettes < 150 000/mm³ § TP < 60% § Fibrinogène < 2 g/L | |
| Sévère | 3 | <ul style="list-style-type: none"> • Extension de l'œdème au tronc • ± Signes généraux sévères : réaction anaphylactoïde, choc, hypotension sévère (systole < 80mmHg), œdème aigu du poumon, coagulopathie, insuffisance rénale. | |

2. Conduite à tenir

Ø Phase pré-hospitalière :

Dans un premier temps, la victime doit prévenir les secours, appeler un des huit CAPTV ou le SAMU pour lui porter assistance, ou consulter un médecin. Toute morsure nécessite une surveillance hospitalière de 24 heures en cas d'envenimation ou 6h en l'absence de symptômes.

En attendant la prise en charge médicale, certaines notions sont à connaître (Tableau 4) (12,18,22) :

- La victime doit réduire au maximum son activité motrice afin d'éviter la diffusion du venin dans l'organisme et immobiliser le membre mordu.
- L'utilisation d'un garrot artériel est à exclure afin d'éviter un effet rebond et une libération brutale du venin dans l'organisme lors de la levée du garrot. Il faut désinfecter la plaie.
- La douleur peut être soulagée avec du paracétamol, mais les d'AINS (aspirine, ...) sont à proscrire en raison du risque accru de saignement.
- Les dispositifs d'aspiration, tel qu'Aspivenin®, n'ont pas fait preuve d'efficacité et ont un rapport bénéfice risque défavorable. Ils peuvent entraîner des lésions nécrotiques au niveau de la zone d'application de la ventouse en cas de forte dépression. Ils ne sont donc pas recommandés. De même, une aspiration par voie buccale peut être dangereuse pour le secouriste ou la victime (16).
- L'incision ou la cautérisation de la plaie sont des pratiques dangereuses et douloureuses et peuvent favoriser le développement d'une infection voire une nécrose.

Tableau 4 : conduite à tenir face à une morsure de serpent en attendant les secours.

| Ce qu'il faut faire | Ce qu'il ne faut <u>PAS</u> faire |
|---|--|
| - Immobilisation de la victime, notamment du membre mordu. | - Marcher, courir, ... |
| - Enlever tout objet pouvant comprimer le membre (bague, bracelet, montre, vêtement trop serré, chaussettes) afin d'éviter de créer un œdème, une thrombose ou causer un arrêt de la circulation. | - Faire un garrot. |
| - Nettoyer et désinfecter la plaie si possible avec une solution antiseptique <u>non alcoolique</u> . | - Boire des boissons tachycardisantes (café, thé, alcool, boissons énergisantes, ...). |
| - Appeler de l'aide (CAPTV, SAMU). | - Aspirer le venin. |
| - En cas de sensation nauséuses, mettre la victime en position latérale de sécurité. | - Cautériser ou inciser la plaie. |

Ø Phase hospitalière :

À l'admission dans les services d'urgences, une désinfection locale doit être effectuée. La surveillance hospitalière de la victime doit durer au moins 6h même si aucun symptôme n'apparaît. En cas de symptômes traduisant une envenimation locale, la surveillance doit durer au minimum 24h. Elle comprend un bilan biologique (hémogramme, hémostase, fonction rénale) et une évaluation clinique régulière de l'envenimation selon les critères du Tableau 3. L'avis d'un toxicologue d'un CAPTV doit être demandé pour la conduite à tenir et la prise en charge de l'envenimation. Un antidouleur peut être prescrit, paracétamol ou morphinique, mais en évitant les salicylés en raison de leur action sur les plaquettes sanguines et l'hémostase (aggravation du syndrome hémorragique).

Un traitement anticoagulant, par héparine ou dérivés de bas poids moléculaires (HBPM) n'est pas recommandé en raison de la balance bénéfique-risque défavorable à court et moyen terme (propagation du venin favorisée). Cependant leur utilisation à dose prophylactique est recommandée en cas d'immobilisation prolongée du patient.

Une corticothérapie n'a aucune indication dans la prise en charge des envenimations. Elle n'apporte aucun intérêt et pourrait même augmenter le risque d'infection bactérienne et masquer un œdème.

L'antibioprophylaxie préventive n'est pas non plus indiquée dans la prise en charge car les infections systémiques sont relativement rares et cela pourrait favoriser la résistance bactérienne.

Si la victime passe au grade 2 d'envenimation, l'immunothérapie par Viperfav® est indiquée. Elle doit être administrée sous surveillance médicale afin de prévenir une réaction de type anaphylactique.

La vérification du statut de vaccination antitétanique de la victime doit également être effectuée (12,22).

3. Prise en charge thérapeutique

Ayant démontré une réduction de la morbi-mortalité, l'immunothérapie par fragment Fab ou F(ab)₂ est aujourd'hui l'antidote de référence dans la prise en charge des envenimations vipérines en Europe. L'avis et les conseils d'un toxicologue clinicien d'un CAPTV doivent être pris avant toute décision d'instaurer une immunothérapie.

a. Viperfav®

Le Viperfav®, antidote à action toxicocinétique, est autorisé en France depuis 1999. C'est une préparation contenant des fragments F(ab)₂ d'anticorps purifiés d'origine équine (396-468mg). Ils ont été obtenus par immunisation de chevaux auxquels les venins de *Vipera berus*, *Vipera ammodytes* et *Vipera aspis* ont été inoculés. L'Immunoglobuline équine antivenimeuse de vipères européennes

permet ainsi de neutraliser la toxicité des venins de ces trois espèces. Ces fragments F(ab)₂ vont séquestrer les antigènes de venin présents dans l'organisme de la victime, sous forme de complexes inactifs afin de diminuer la concentration libre en venin dans la circulation et de favoriser leur élimination sous forme inactive.

Le Viperfav® est une solution à diluer pour perfusion, qui doit être administrée le plus précocement possible dès l'apparition des signes de gravité. La dose pédiatrique est identique à la dose adulte et il est utilisable chez la femme enceinte.

Les 4mL de solution doivent être dilués dans 100mL de NaCl à 0,9% et perfusés par voie intraveineuse pendant 1 heure.

Selon l'étude de Boels et al (12), c'est un traitement sûr et efficace qui permet d'améliorer nettement le pronostic d'envenimation : réduction de l'importance de l'œdème, des incapacités ou gênes fonctionnelles et de la durée d'hospitalisation de la victime. Généralement, une dose unique de Viperfav® suffit à améliorer le tableau clinique.

Les ammodytoxines, neurotoxines présentent dans le venin de *Vipera ammodytes*, sont neutralisées par les anticorps anti-ammodytoxines présents dans le Viperfav®. Par réaction croisée, les neurotoxines de certaines sous-espèces de vipères aspics (*Vipera aspis aspis* ; *Vipera aspis zinnikeri*) sont également neutralisées par l'antidote, car ce sont des phospholipases A₂ proches des ammodytoxines de *Vipera ammodytes*. Ainsi, Viperfav® est recommandé pour les envenimations par les vipères présentes en France, sans changement de dosage (13,17,23) .

Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du Viperfav® est disponible en Annexe 2.

b. Viperatab®

L'année 2017 a été marquée par une pénurie de Viperfav®, qui a imposé la mise en œuvre de mesures exceptionnelles en France, et notamment l'importation d'un autre sérum antivenimeux, le Viperatab®.

Le Viperatab® est un antivenin monospécifique, dirigé uniquement contre le venin de *Vipera berus*, contenant des fragments Fab d'anticorps purifiés d'origine ovine. Une ampoule de Viperatab® de 4mL contient 100mg de fragments Fab spécifiques, soit une concentration de 25mg/mL. Une dose d'antidote correspond à une perfusion de deux ampoules de 4mL, soit 200mg, diluées dans 100mL de sérum physiologique pendant 30 min. Des doses supplémentaires pourront être administrées en fonction de l'évolution de l'envenimation. Comme le Viperfav®, le

Viperatab® doit être administré le plus précocement possible et la dose adulte est égale à la dose pédiatrique. Le RCP du Viperatab® est disponible en Annexe 3.

Il est à noter que ces deux antivenins, Viperfav® et Viperatab®, sont différents, par leur posologie et leur indication thérapeutique (Tableau 5). Comme ce médicament n'a pas l'AMM dans l'envenimation par *V. aspis*, l'Association Française des Centres Antipoison et de Toxicovigilance a décidé de systématiquement administrer une deuxième dose de Viperatab® 4 heures après la première selon le même schéma. Une troisième dose peut être éventuellement administrée si nécessaire (21). Le protocole d'utilisation du Viperatab® des CAPTV est disponible en Annexe 4.

Tableau 5 : Caractéristiques des antivenins Viperfav® et Viperatab® (24).

| | VIPERFAV® | VIPERATAB® |
|---------------------------------------|--|---|
| Titulaire de l'AMM | Sanofi-Pasteur, France | Micropharm, UK |
| Source | Equine | Ovine |
| Type | F(ab') ₂ | Fab |
| Développé contre | <i>V. berus</i> , <i>V. ammodytes</i> et <i>V. aspis</i> | <i>V. berus</i> |
| Concentration en anticorps | 99-116mg/mL | 100mg/mL |
| Purifiés par affinité | Non | Oui |
| Voie d'administration | Voie IV | Voie IV |
| Quantité totale de protéines par dose | 396-468mg | 200mg |
| Indication thérapeutique | Traitement des envenimations (grade 2 à 3) par les vipères européennes (<i>V. berus</i> , <i>V. ammodytes</i> et <i>V. aspis</i>). | Traitement des envenimations modérées à sévères par les vipères <i>V. berus</i> . |
| Posologie | Dose initiale de 4mL soit 1 flacon . (Selon l'évolution clinique, la perfusion peut être renouvelée 2 fois à 4 heures d'intervalles). | Dose initiale de 8mL soit 2 flacons . (Selon l'évolution clinique, la perfusion peut être renouvelée 1 fois). |
| Mode d'administration | Les 4mL de la solution (1 flacon de Viperfav) doivent être dilués dans 100mL de NaCl à 0,9% . La durée totale de la perfusion est de 1 heure . | Les 8mL de la solution (2 flacons de Viperatab) doivent être dilués dans 100mL de NaCl à 0,9% . La durée totale de la perfusion est de 30 minutes . |

Une récente étude a comparé l'utilisation et l'efficacité des deux antivenins, Viperfav® et Viperatab®, en France en 2017 et 2018 (21). Les auteurs ont conclu que Viperfav® était l'antivenin le plus adapté pour traiter les envenimations vipérines en France par rapport au Viperatab® qui reste tout de même un antivenin de qualité, mais mieux adapté aux envenimations par *Vipera berus* en Scandinavie ou en Grande-Bretagne. Comme la composition des venins des différentes espèces et sous-espèces de vipères européennes est très variable, les antivenins monospécifiques ont une efficacité croisée limitée contrairement aux antivenins polyvalents. Même si l'administration de Viperatab® a prouvé son efficacité contre les venins de *V.berus*, *V. aspis*, *V. ammodytes* et *V. latastei*, grâce à une forte similitude de leurs compositions, il est inefficace contre les neurotoxines présentes dans le venin de certaines sous-espèces de vipères dans le Sud de la France. D'autre part, en France, l'utilisation de Viperatab® semble être associée à un risque plus élevé d'aggravation du traitement post-antivenin par rapport au Viperfav®. Cependant, aucune différence significative n'a été mise en évidence concernant la durée d'hospitalisation et aucune réaction anaphylactique sévère n'a été rapportée pour les deux antidotes, confirmant leur innocuité.

II. RUPTURE DE STOCK DU VIPERFAV®

A. Chronologie

La spécialité Viperfav® a fait l'objet de tensions d'approvisionnement depuis avril 2015, suite aux difficultés de production du laboratoire Sanofi Pasteur MSD.

En Juin 2016, le laboratoire a pris des mesures exceptionnelles pour faire face à la pénurie du sérum antivenimeux : allongement de la « **durée de péremption** du lot (unique) K8120-1 de Viperfav® actuellement commercialisé jusqu'au 31 Décembre 2016, en accord avec l'ANSM à titre exceptionnel ». Cette mesure sera renouvelée en décembre 2016 pour une nouvelle prolongation de la durée de péremption au 30 Septembre 2017. De plus Sanofi Pasteur a indiqué que ce lot fera « l'objet d'un suivi renforcé de stabilité jusqu'à sa nouvelle date de péremption étendue » (Annexe 5 et 6).

Selon les études de ventes de Viperfav® et les données de toxicovigilance renseignées dans le SICAP, le besoin est estimé à environ 150 flacons de Viperfav® par an en France (Annexe 7), avec une prédominance dans certaines régions (Pays de la Loire, Auvergne-Rhône-Alpes, Centre Val de Loire et Nouvelle-Aquitaine).

En avril 2017, le CORRUSS a effectué, via les ARS, un recensement des flacons de Viperfav® disponibles sur le territoire : environ 206 flacons de Viperfav® étaient répartis au sein de 127 PUI différentes.

- 65,3% d'entre elles possédaient un flacon de Viperfav®,
- 18,9% deux flacons,
- 7,9% trois flacons,
- 7,1% quatre flacons,
- 0,8% neuf flacons (représenté par un établissement Haute Vienne (87)).

B. Importation Viperatab®

Faisant suite aux mesures prise par Sanofi-Pasteur, le ministère des solidarités et de la santé a fait parvenir, le 9 mai 2017, une instruction (N°DGS/CORRUS/PP1/DGOS/PF2/2017/159, présentée en Annexe 7) relative à la gestion de la pénurie de sérum antivenimeux Viperfav®. Elle précisait l'état des besoins en antidote pour la saison estivale et exposait la stratégie de gestion durant cette période de tension d'approvisionnement :

1) Autorisation d'importation de la spécialité Viperatab® :

Dans un premier temps, le Viperatab® a été importé dans les régions où *Vipera berus* est présente (Hauts-de-France, Normandie, Bretagne, Grand Est). Cela a permis de constituer un stock d'urgence permettant la prise en charge d'un patient (soit minimum 4 flacons de Viperatab®). Cet antidote était mis à disposition par le laboratoire INRESA avec une Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative (spécialité avec accès dérogatoire).

2) Relocalisation des stocks de Viperfav® :

Les stocks de Viperfav® présents dans les 4 régions précédemment citées ont été relocalisés, d'une part vers les régions où *Vipera aspis* est présente (au Sud de la Loire) et d'autre part vers les établissements où les stocks d'antidotes étaient insuffisants, notamment en Pays de la Loire et Provence-Alpes-Côte d'Azur (Figure 4).

3) Dépannages inter-hospitaliers intra-régionaux :

Le Directeur Général de l'ARS a autorisé « les établissements de santé détenteurs de Viperfav® à approvisionner d'autres pharmacies à usage intérieur de la région » par le biais d'un arrêté.

Par ailleurs, les ES disposant de Viperfav® devaient :

- Renseigner l'état de leur stock en temps réel afin que les CAPTV et les SAMU en soient informés (en fonction de l'organisation locale mise en place par l'ARS et de l'outil de suivi de stock existant dans leur région (ex. : logiciel SLOGAN)) ;
- S'engager à effectuer des dépannages inter-hospitaliers autant que nécessaire ;
- Rendre compte à l'ARS des difficultés éventuellement rencontrées.

Les stocks de Viperfav® progressivement épuisés dans les régions du Sud de la France, l'importation de Viperatab® a été autorisée dans un second temps dans ces régions.

| Région | Département | Etablissement de santé | Stock de Viperfav* | Etablissement destinataire | Département | Région | | | |
|-----------------|---------------------|---------------------------------------|--------------------|----------------------------|----------------------|---------------|---------------|-----------------------|---------------|
| Hauts de France | Aisne (02) | CH Saint Quentin | 1 | CHU de Nice | Alpes Maritimes (06) | PACA | | | |
| | | CH Laon | 1 | | | | | | |
| | Nord (59) | 2 | | | | | | | |
| | Somme (80) | 1 | | | | | | | |
| Grand-Est | Ardennes (08) | Groupe Hospitalier Sud Ardennes | 1 | CHU du Mans | Sarthe (72) | Pays de Loire | | | |
| | Calvados (14) | CHU de Caen | 2 | | | | | | |
| ARS Normandie | Eure (27) | CH Evreux (urgences) | 1 | | | | | | |
| | | CH Vernon (urgences) | 1 | | | | | | |
| | Manche (50) | Centre Hospitalier du Cotentin | 1 | | | | | | |
| | | CH Mémorial France Etat-Unis (St-Lô) | 2 | | | | | | |
| ARS Bretagne | Seine-Maritime (76) | CH Avranches-Granville | 1 | | | | CHU d'Angers | Maine et Loire (49) | Pays de Loire |
| | | CHU de Rouen (PUJ) | 2 | | | | | | |
| | | Groupement hospitalier du Havre (PUJ) | 1 | | | | | | |
| | Côtes d'Armor (22) | CH Dieppe (urgences) | 1 | | | | CHU de Nantes | Loire Atlantique (44) | |
| | | CH - Saint-Brieuc | 3 | | | | | | |
| | | CH - Guingamp | 1 | | | | | | |
| | | CH - Paimpol | 1 | | | | | | |
| Finistère (29) | Finistère (29) | CH - Dinan | 1 | CH de La Roche sur Yon | Vendée (85) | | | | |
| | | CH - Morlaix | 4 | | | | | | |
| | | CH - Douarnenez | 1 | | | | | | |
| | | CHU Brest - Site Morvan | 1 | | | | | | |

Figure 4 : Relocalisation des stocks de Viperfav® vers les établissements de santé ayant un stock insuffisant d'antidote.

III. LE CENTRE ANTIPOISON ET DE TOXICOVIGILANCE DE TOULOUSE

Les centres antipoison et de Toxicovigilance (CAPTV) ont été créés en France dans les années 1960. Ils sont actuellement 8, répartis sur le territoire : Angers, Bordeaux, Lille, Lyon, Marseille, Nancy, Paris, et Toulouse.

Le centre Antipoison et de Toxicovigilance de Toulouse (CAPTV) a été créé en 1968, et fait partie du pôle de Médecine d'Urgence au Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Toulouse Purpan. Il partage ses locaux du Pavillon Louis Lareng avec le Service d'Aide Médicale Urgence de Haute-Garonne (SAMU 31) et le Centre de Consultations Maritimes Médicales (CCMM).

Le rôle des CAPTV est défini par l'article D6141-37 de la Santé Publique : « Les centres antipoison sont chargés de répondre, notamment en cas d'urgence, à toute demande d'évaluation des risques et à toute demande d'avis ou de conseil concernant le diagnostic, le pronostic et le traitement des intoxications humaines, accidentelles ou volontaires, individuelles ou collectives, aiguës ou non, provoquées par tout produit ou substance d'origine naturelle ou de synthèse, disponible sur le marché ou présent dans l'environnement ». Ainsi, ils participent au dispositif d'aide médicale urgente, à la toxicovigilance en surveillant les intoxications humaines, à la prévention et l'éducation sanitaire, à des missions d'expertises pour les instances consultatives et pouvoirs publiques et également la gestion des antidotes du CHU (particularité du CAPTV de Toulouse).

L'Unité Administrative (UA) du CAPTV de Toulouse, placée sous la responsabilité du Docteur Nicolas DELCOURT, est composée de deux Unités Fonctionnelles (UF) :

- **La Réponse Téléphonique d'Urgence (RTU).**
- **La Toxicovigilance.**

A. La Réponse Téléphonique d'Urgence

Au travers de la RTU, le CAPTV de Toulouse assure une mission d'expertise toxicologique 24h/24 et 7jours/7 pour toute la région Occitanie permettant de fournir des informations à toute personne (professionnel de santé ou grand public) les contactant par téléphone. La RTU de Toulouse est assurée par un seul régulateur toxicologue (médecin ou pharmacien). Les appels de RTU concernent des personnes exposées à tous types de produits naturels ou de synthèse, présents sur le marché ou dans l'environnement, sans restriction : médicaments humains ou vétérinaires, produits d'entretien et de nettoyage, phytopharmaceutiques,

biocides, compléments alimentaires, drogues, cosmétiques, champignons, animaux, végétaux...

Chaque appel est enregistré et saisi sous la forme d'un dossier médical dans une base de données : logiciel commun aux huit Centres Antipoison de France (JO du 18 juin 2002), le SICAP (Système d'Information des Centres Antipoison). Ces dossiers sont complétés dans le cadre de leur suivi, par les données nécessaires aux vigilances, notamment l'évaluation de la gravité clinique des cas, l'évaluation de l'imputabilité (c'est-à-dire la force du lien causal, entre l'exposition et les troubles de santé observés), la documentation précise des agents en cause et du contexte d'exposition. Ces dossiers seront ensuite anonymisés et envoyés à la Base Nationale de Cas d'Intoxication (BNCI) gérée par le CAPTV de Paris.

Si une information concernant un produit n'est pas communiquée (non obligatoire), le CAPTV est juridiquement autorisé à demander la composition d'un agent à un fabricant ou un distributeur.

B. La toxicovigilance

La toxicovigilance a pour objet la surveillance et l'évaluation des effets toxiques pour l'homme, aigus ou chroniques, de l'exposition à un article, à un mélange ou à une substance, naturelle ou de synthèse, disponibles sur le marché ou présents dans l'environnement, aux fins de mener des actions d'alerte et de prévention.

Depuis le 1er janvier 2016, l'ANSES (l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) coordonne le dispositif national de toxicovigilance, et les activités de vigilance des CAPTV. Ce dispositif est assuré par le Comité de coordination de toxicovigilance (CCTV), et par le Comité stratégique des activités de vigilances des CAPTV.

Les principales missions du CCTV sont :

- D'investiguer les signaux et alertes sanitaires (transmis par les CAPTV ou autorité de santé française, autorités sanitaires d'autres pays, détection automatisée, signalements spontanés, suivi d'indicateurs...);
- De répondre aux demandes spécifiques du ministère de la santé (saisines);
- De fournir une expertise et contribuer à la surveillance des effets toxiques pour l'homme de produits, substances naturelles ou pollutions.

Pour l'exercice de ses missions, le CCTV s'appuie sur une cellule opérationnelle (constituée de représentants de l'ANSES, de l'ANSM et des CAPTV), mobilisable "rapidement en cas de signal ou d'alerte sanitaire".

C. Les antidotes

Le CAPTV de Toulouse est le seul CAPTV de France à avoir en charge la gestion des antidotes du CHU. Il est cependant en mesure de fournir ces antidotes aux établissements périphériques qui ne les possèdent pas dans leur dotation. Les antidotes stockés au CAPTV de Toulouse sont décrits dans le Tableau 6 ci-dessous.

Tableau 6 : Antidotes présents au CAPTV de Toulouse.

| | |
|---|--|
| BAL® injectable (dimercaprol) et Succicaptal® (Acide dimercaptosuccinique) | Elimination du toxique sous forme inchangée (chélateurs de métaux lourds). Intoxications par les métaux et métalloïdes. |
| Bleu de méthylène | Correction des effets périphériques du toxique (réducteur de la méthémoglobine hémoglobine). Intoxications par toxiques méthémoglobinisants. |
| Contrathion® (Pralidoxime) | Déplacement du toxique de son récepteur (fixation sur le groupement alkyl-phosphate de la cholinestérase alkyl-phosphorylée et le détache de l'acétylcholinestérase). Intoxication aux organophosphorés. |
| Cyanokit® (Hydroxocobalamine) | Modification de la distribution cellulaire du toxique dans l'organisme (formation de cyanocobalamine, non toxique, éliminée dans les urines). Intoxication à l'acide cyanhydrique et ses dérivés, fumées d'incendie |
| Digifab® | Redistribution cellulaire du toxique dans l'organisme. Immunothérapie spécifique Anticorps antidigitaliques. |
| EDTA calcique | Chélateur de plomb. Intoxications par le plomb. |
| Fomépizole® | Ralentissement d'un métabolisme activateur (inhibiteur compétitif de l'alcool déshydrogénase). Intoxications au méthanol ou à l'éthylène glycol. |
| Glucagen® (Glucagon) | Court-circuit de la liaison toxique-récepteur (bêta-bloquant-récepteur) Intoxications aux bêta-bloquants. |
| Gluconate de calcium | Correction des effets périphérique du toxique (précipite l'ion Fluorure sous forme de fluorure de calcium insoluble) Brûlure cutanée par acide fluorhydrique. |
| Légalon® | Limite le transport intra-hépatocytaire d'amatoxines et réduit l'absorption de la toxine. Intoxication par de l'Amanite phalloïde et syndromes phalloïdiens. |
| N-AcétylCystéine | Accélération d'un métabolisme inactivateur du toxique. Intoxication au Paracétamol principalement. |
| Viperfav® | Redistribution cellulaire du toxique dans l'organisme. Immunothérapie spécifique Anticorps antivenimeux. Envenimation de grade 2 et 3 par des vipères de France. |

IV. SLOGAN

Le Site de Localisation et de Gestion des Antidotes, SLOGAN, est un outil informatique de gestion des antidotes permettant leur géolocalisation en temps réel sur une carte de la France. Il permet de visualiser les stocks et les dates de péremption des antidotes au sein des établissements de santé (ES).

Cet outil informatique est issu d'un travail du Dr. Jean-Christophe GALLART médecin toxicologue du CAPTV de Toulouse. Il est hébergé par l'ORU-Occitanie et consultable via internet pour les personnes autorisées : <https://pro.orumip.fr>.

SLOGAN est surtout destiné aux professionnels des CAPTV, médecins ou pharmaciens toxicologues régulateurs, mais également aux Pharmacies d'Usage Intérieur (PUI) des Hôpitaux. Il a pour objectif principal d'optimiser la prise en charge des patients intoxiqués pour lesquels le recours à un antidote est parfois indispensable. En effet, les antidotes étant des médicaments relativement chers et très peu utilisés, ils ne sont pas forcément présents dans tous les établissements de santé, ce qui traduit souvent la difficulté de leur localisation. SLOGAN permet donc d'avoir un visuel sur les établissements disposant de l'antidote nécessaire au patient et permet soit d'orienter ce dernier vers l'établissement le plus proche disposant du médicament, soit d'organiser le transfert de l'antidote d'un ES à un autre. Cependant, afin que les données soient exhaustives, les stocks doivent être renseignés par tous les établissements en temps quasi-réel afin que la prise en charge des patients se fasse dans les meilleures conditions et délais.

Cet outil possède une autre fonctionnalité, qui lui permet d'une certaine manière de satisfaire aux obligations de signalement de toxicovigilance. Dès lors qu'une utilisation d'antidote est renseignée sur le logiciel, un mail automatique est envoyé aux gestionnaires des CAPTV régionalement compétents. Le CAPTV concerné peut par la suite récupérer des informations sur l'utilisation de cet antidote et le cas de toxicovigilance associé.

Dix-huit antidotes sont répertoriés dans SLOGAN :

- Anticholium®
- BAL®
- Calcium EDTA
- Contrathion®
- Cyanokit®
- Desféral®
- Digifab®

- Fomépizole
- Glucagen®
- Legalon®
- Bleu de Méthylène
- Praxbind®
- Savène®
- Succicaptal®
- Viperatab®
- Viperfav®
- Voraxaze®

Il existe quatre types de profils utilisateurs :

- Le 'Gestionnaire local' (pharmaciens des établissements) qui alimente SLOGAN et bénéficie de fonctionnalités d'optimisation de gestion des stocks (alerte de péremption notamment).
- Le 'Toxicologue RTU' qui visualise sur la cartographie les antidotes disponibles dans son territoire de compétence.
- L'Admin Territorial' qui gère l'ensemble des utilisateurs son secteurs (Gestionnaires locaux et Toxicologues). Lorsqu'une sortie d'antidote est enregistrée dans SLOGAN, il reçoit un email automatique l'informant de l'utilisation d'un antidote.
- Le profil 'Invité' qui a un rôle exclusif de visualisation.

SLOGAN est composé de trois onglets, dont l'accessibilité varie selon le profil utilisateur :

- La cartographie ;
- Le suivi des stocks dans les ES ;
- La gestion du stock par établissement.

A. La cartographie

Cet onglet, accessible pour tous les profils utilisateurs, affiche une carte positionnant les antidotes disponibles dans les différents ES de la zone accessible en visualisation. La carte (Figure 5) est issue des données cartographiques de Google (Google Map®).

La Figure 5 ci-dessous représente les différentes localisations en région Occitanie de l'antidote Viperfav® symbolisées par les pictogrammes bleus.

- Les pictogrammes gris  représentent les Centres Hospitaliers participant à SLOGAN mais n'ayant pas l'antidote en stock.
- Exemple : le 14 Aout 2023, 4 Viperfav® sont disponible à Toulouse Purpan, 2 à Castres, 3 à Albi, etc...*
- Le cadre blanc, sur la partie gauche de la Figure 5, permet de rechercher différentes informations :
 - Un ES en le géolocalisant sur la carte (Figure 5 – ellipse rouge) ;
 - Et/ou un antidote en particulier (Figure 5 – ellipse verte).
 Apparaît ensuite en-dessous, le détail de l'ensemble des stocks de l'antidote concerné par département, ville, ES dans la région (Figure 5 – encadré bleu).
 - Les différents pictogrammes sur la carte permettent également d'avoir un aperçu direct du stock avec le nom de l'ES, la date de péremption la plus proche et le numéro de la pharmacie de l'Hôpital (Figure 5 – encadré noir).
 - Le bouton vert « CAPTV », en haut à gauche de la Figure 5, permet d'obtenir les numéros de téléphone des centres de régulation des huit CAPTV de France.

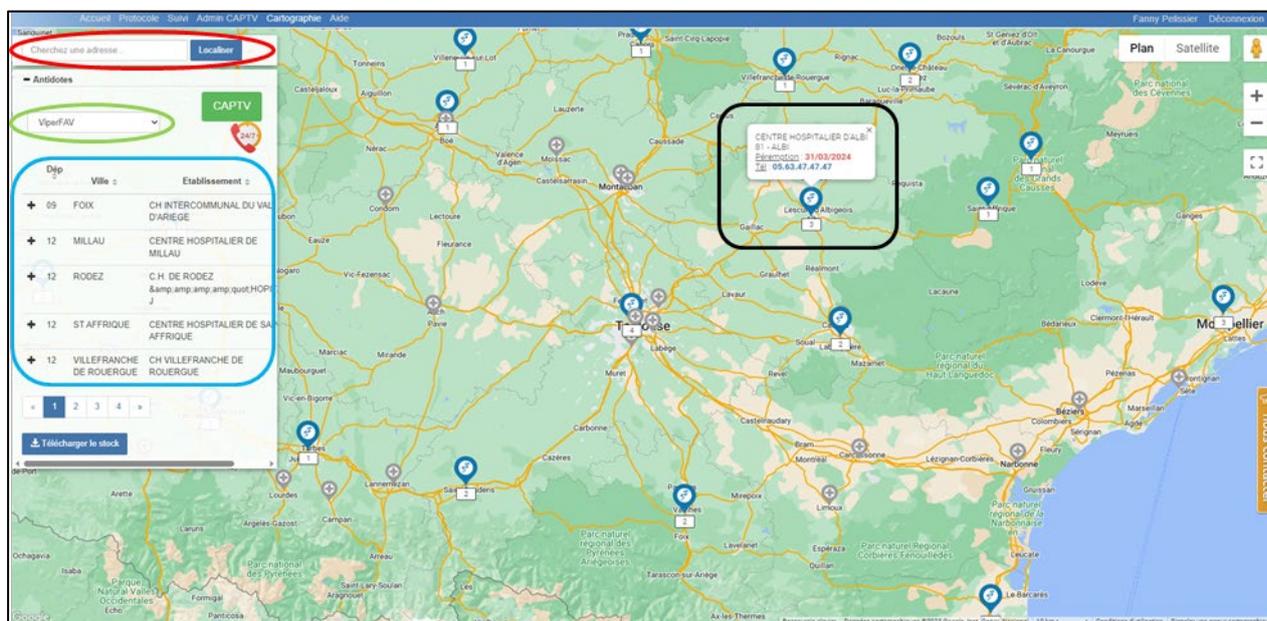


Figure 5 : Exemple de cartographie, état des stocks de Viperfav® en Occitanie en 2023.

Les gestionnaires peuvent télécharger la liste des stocks de tous les antidotes de leur région.

B. Le suivi des mouvements des stocks d'antidotes

L'onglet « Suivi » est un listing permettant de visualiser l'historique des mouvements de stock d'antidotes, classés par défaut par date décroissante (Figure 6). Ces informations sont disponibles uniquement pour les profils 'Admin Territorial' et 'Gestionnaire Local'. Les informations apparaissent sous forme de tableau téléchargeable sous format Excel® avec les colonnes suivantes :

- Département
- Ville
- Établissement
- Service
- Date de saisie / Mise à jour
- Antidote
- Date de péremption
- Type de mouvement
 - « Entrée : fournisseur » ;
 - « Entrée : prêt » ;
 - « Sortie : utilisation d'antidote » ;
 - « Sortie : destruction périmé » ;
 - « Sortie : prêt » ;
 - « Sortie autre » ;
 - « Inconnu »
- Stock initial
- Quantité d'antidote (en unité)
- Stock final
- Gestionnaire

| Dép | Ville | Établissement | Service | Saisie / MAJ | Antidote | Péremption | Motif | Stk initial | Qté | Stk final | Gestionnaire |
|-----|----------|--------------------------------|---------|------------------|-------------------|------------|-------------------------------|-------------|-----|-----------|--------------|
| 31 | TOULOUSE | HOPITAL DE PURPAN CHU TOULOUSE | CAPTV | 08/08/2023 10:09 | Cyanokit | 30/06/2025 | Entrée : fournisseur | 2 | 1 | 3 | Alx POUGET |
| 31 | TOULOUSE | HOPITAL DE PURPAN CHU TOULOUSE | CAPTV | 08/08/2023 10:09 | Contrathion | | Sortie : destruction périmé | 50 | 50 | 0 | Alx POUGET |
| 31 | TOULOUSE | HOPITAL DE PURPAN CHU TOULOUSE | CAPTV | 08/08/2023 10:07 | Methylthionin Pvb | 31/12/2023 | Sortie : destruction périmé | 24 | 5 | 19 | Alx POUGET |
| 31 | TOULOUSE | HOPITAL DE PURPAN CHU TOULOUSE | CAPTV | 23/06/2023 10:36 | Legalon | 29/02/2024 | Sortie : utilisation antidote | 82 | 1 | 81 | Alx POUGET |
| 31 | TOULOUSE | HOPITAL DE PURPAN CHU TOULOUSE | CAPTV | 23/06/2023 10:36 | DigiFAB | 30/05/2024 | Entrée : fournisseur | 14 | 2 | 16 | Alx POUGET |
| 31 | TOULOUSE | HOPITAL DE PURPAN CHU TOULOUSE | CAPTV | 21/06/2023 18:19 | DigiFAB | 30/05/2024 | Entrée : fournisseur | 13 | 1 | 14 | Alx POUGET |
| 31 | TOULOUSE | HOPITAL DE PURPAN CHU TOULOUSE | CAPTV | 21/06/2023 18:18 | Legalon | 29/02/2024 | Sortie : utilisation autre | 84 | 2 | 82 | Alx POUGET |
| 31 | TOULOUSE | HOPITAL DE PURPAN CHU TOULOUSE | CAPTV | 14/06/2023 12:05 | DigiFAB | 30/05/2024 | Sortie : utilisation antidote | 14 | 1 | 13 | Alx POUGET |
| 31 | TOULOUSE | HOPITAL DE PURPAN CHU TOULOUSE | CAPTV | 13/06/2023 13:23 | DigiFAB | 30/05/2024 | Entrée : fournisseur | 12 | 2 | 14 | Alx POUGET |
| 31 | TOULOUSE | HOPITAL DE PURPAN CHU TOULOUSE | CAPTV | 13/06/2023 09:46 | Cyanokit | 30/06/2025 | Sortie : prêt | 3 | 1 | 2 | Alx POUGET |

Figure 6 : Exemple du suivi des stock des antidotes sur SLOGAN en région Occitanie en 2023

Les informations n'ont pas de limite de date, elles sont enregistrées depuis le lancement du site jusqu'à aujourd'hui, ce qui permet d'avoir le suivi et l'évolution des stocks sur plusieurs années.

C. Le stock

L'onglet « Stock » correspond à un formulaire permettant la saisie des stocks qui seront visibles sur la cartographie. L'accès n'est possible que par un 'Gestionnaire Local'.

La liste présente tous les antidotes pour chacun des services d'un établissement.

Pour chacun des antidotes, trois indicateurs sont à saisir :

- Le motif du mouvement : il s'agit de la raison pour laquelle le stock est modifié. Il existe six motifs de mouvement différents.

| | |
|-------------------------------|--|
| Entrée : emprunt | Entrée d'un antidote suite à un emprunt par un autre ES. |
| Entrée : fournisseur | Réception d'antidote de la part du fournisseur. |
| Sortie : destruction périmé | L'antidote est périmé, il est détruit. |
| Sortie : prêt | Sortie d'un antidote suite à un prêt vers un autre ES. |
| Sortie : utilisation antidote | Utilisation d'un antidote dans le contexte d'une intoxication (déclenche l'envoi d'un e-mail automatique). |
| Sortie : autre | Sortie de l'antidote dans un autre contexte. |

- La quantité : correspond à la quantité du mouvement (en positif ou négatif selon le motif).
- La date de péremption (facultatif) : comme il n'est pas possible de saisir plusieurs dates de péremption pour un même antidote, par convention, il a été décidé que la date saisie correspondrait à la date la plus proche.

D. Étendue du logiciel sur le territoire français

SLOGAN est en cours de développement au niveau national. Il a été développé à Toulouse et s'est progressivement étendu sur le territoire français (Figure 7). Il est présent dans six régions sur treize (Occitanie, Nouvelle-Aquitaine, Pays de la Loire, Bretagne, Normandie, et Bourgogne-Franche-Comté) ce qui représente quatre CAPTV sur huit (Angers, Bordeaux, Nancy et Toulouse) et également en outre-mer à la réunion.

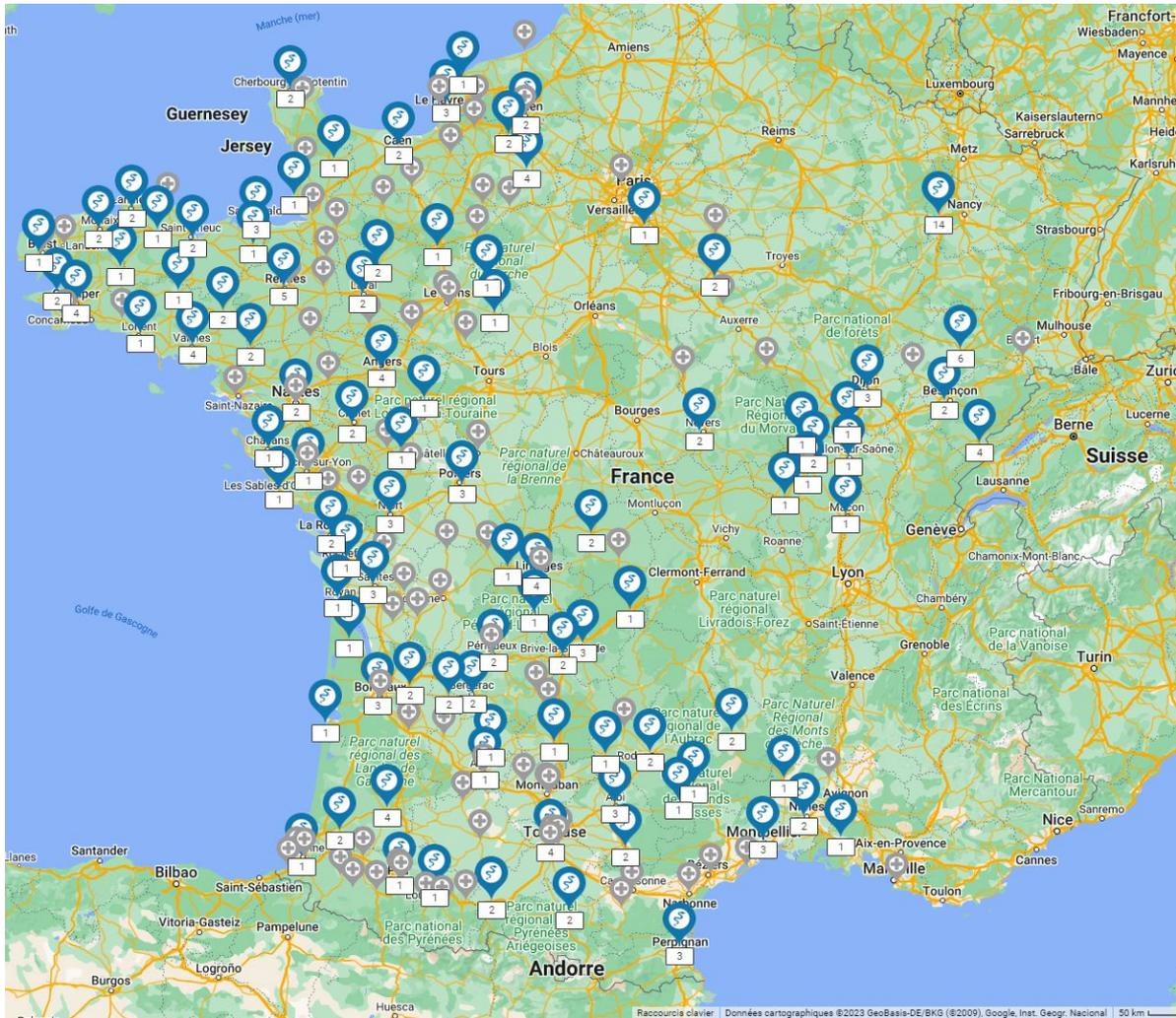


Figure 7 : Représentation de l'étendue du site SLOGAN en métropole en 2023.

E. SLOGAN, utile lors des périodes de pénuries ?

Comme suggéré par le Ministère des Solidarités et de la Santé, l'utilisation de SLOGAN est vivement recommandée par les établissements de santé, afin de connaître l'état des stocks des différents antidotes sur le territoire en temps réel. L'utilisation de cet outil permet d'informer les CAPTV et les SAMU des stocks encore disponibles dans la région.

Grâce à SLOGAN, la réelle connaissance des stocks de SAV (Viperfav®, ou à défaut de Viperatab®) dans les PUI a permis de mieux gérer la pénurie sanitaire des anti-venins en 2017 et d'adapter au mieux la prise en charge des patients envenimés ayant besoin d'une sérothérapie antivenimeuse.

V. OBJECTIF

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'utilité du logiciel SLOGAN dans la pratique professionnelle des toxicologues régulateurs des CAPTV et des pharmaciens hospitaliers. L'objectif secondaire est d'identifier les éléments qui pourraient être améliorés, notamment pour satisfaire aux obligations de déclaration des cas d'intoxication ou envenimation auprès d'un CAPTV.

L'intérêt de l'outil SLOGAN est illustré au travers de l'exemple des envenimations vipérines ayant nécessité l'utilisation d'un antidote sur la région Occitanie entre 2017 et 2018. Cet exemple est particulièrement approprié car durant l'été 2016, la France a subi une pénurie de l'unique antidote contre les morsures de vipères françaises commercialisé, le Viperfav®.

Cette pénurie a demandé une grande rigueur aux pharmaciens des Pharmacies à Usage intérieur (PUI) dans la gestion et la mise à jour des stocks sur SLOGAN afin d'optimiser au maximum la prise en charge des patients nécessitant cet antidote.

Ce projet permet également de vérifier la véracité des états de stocks d'un antidote au travers du logiciel SLOGAN en période de pénurie sanitaire.

Par ailleurs, cet outil pourrait permettre de recueillir indirectement des cas de toxicovigilance via l'utilisation d'un antidote sur le territoire français, qui n'auraient pas fait l'objet d'un appel dans un CAPTV.

PARTIE 2 : MATERIELS ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur les cas de morsures de vipères françaises ayant nécessité la prise d'une sérothérapie antivenimeuse en 2017-2018.

I. DONNÉES SICAP

Tout appel au CAPTV pour une morsure de serpent est saisi dans un dossier dans le Système d'Information des Centres AntiPoison (SICAP). Chaque dossier contient des informations relatives sur le type d'exposition vipérine (serpent concerné, envenimation ou morsure sèche), les symptômes et les traitements associés. Ces données peuvent ensuite être extraites du logiciel afin de les analyser.

Les critères d'inclusion pour cette étude sont les suivants : **tous les appels au CAPTV de Toulouse ayant fait l'objet d'un dossier SICAP concernant une morsure de serpent sur la période allant du 01 Janvier 2017 au 31 décembre 2018**. Comme il est parfois difficile lors de la régulation téléphonique d'identifier correctement si la morsure concerne une vipère ou un autre serpent, les agents dans le SICAP sélectionnés pour extraire les données ont été les suivants : *Vipère aspic, Vipère de France, Vipères, Vipère cornue, Serpents terrestres, Serpents, Serpents aquatique, Couleuvre, Couleuvre verte et jaune, Couleuvre européenne, Couleuvre à collier*.

Les critères d'exclusion sont tous les dossiers pour lesquels le serpent a été *a posteriori* clairement identifié comme n'étant pas une vipère française.

Les informations des dossiers SICAP retenus ont ensuite été retranscrites sur un tableau Excel® avec les colonnes suivantes :

- N° dossier ;
- Date et heure d'appel ;
- Heure de la morsure/d'envenimation ;
- Identification du serpent ;
- Nom du Médecin Régulateur ;
- Localisation du CH/médecin appelant ;
- Grade de l'envenimation ;
- Délivrance ou non d'une Sérothérapie antivenimeuse ;
- Provenance de l'antidote délivré ;
- Utilisation de SLOGAN ou mention dans les commentaires.

Ces informations ont ensuite été analysées et traitées année par année (2017 vs 2018) et selon les antidotes utilisés. Cela permet d'étudier l'évolution des cas d'expositions/envenimations dans le temps et de comparer la disponibilité des antidotes pendant une période de pénurie sanitaire.

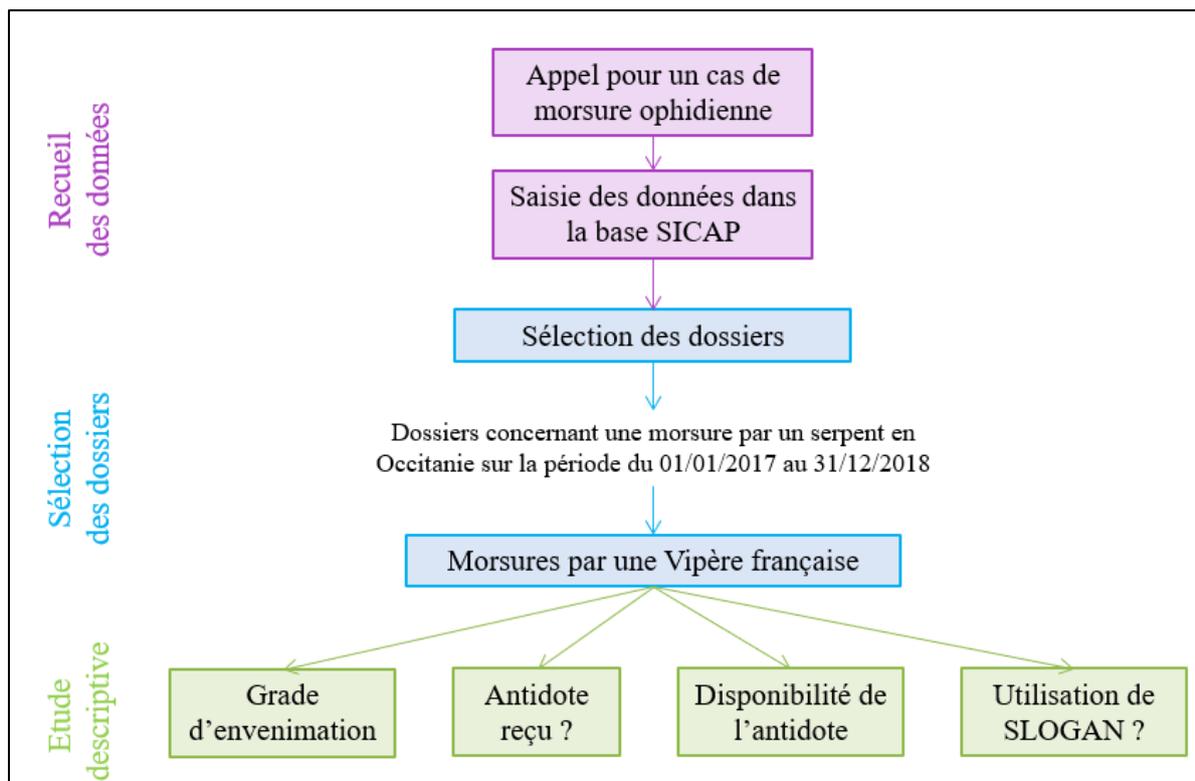


Figure 8 : Matériel et méthode de l'étude rétrospective - Flowchart des données issues du SICAP.

II. DONNÉES SLOGAN

Le site SLOGAN permet de visualiser l'historique des mouvements de stocks des antidotes de la région dont le pharmacien est le gestionnaire. Cela permet d'avoir un reflet du suivi du stock d'un antidote précis à un instant T.

Les critères d'inclusions pour l'extraction de SLOGAN sont les suivants :

- Antidotes : **Viperfav®** et **Viperatab®** ;
- Mouvements de stock : « **Sortie : utilisation d'antidotes** » et « **Sortie : prêt** » ;
- Période : du **01 Janvier 2017** au **31 Décembre 2018** ;
- Région : **Occitanie** ;
- Centres hospitaliers : Albi, Alès, Auch, Bagnols sur Cèze, Cahors, Decazeville, Foix, Lourdes, Mende, Millau, Montpellier, Perpignan, Rodez, Saint-Affrique, Saint-Gaudens, Tarbes, Toulouse.

Pour simplifier, les antidotes, Viperfav® et Viperatab®, ont été comptés en « dose » nécessaire pour soigner un patient et non pas en « flacons utilisés ».

En effet, une « sortie d'antidote » sur SLOGAN représente 1 dose pour traiter un patient, soit au minimum 1 flacon pour le Viperfav® et 2 flacons pour le Viperatab®. Lors de la mise à jour des stocks sur SLOGAN, quelques petites confusions ont eu lieu sur le Viperatab® qui a pu être compté soit comme un kit (un kit = 1 perfusion = 2 ampoules) soit comme une unité.

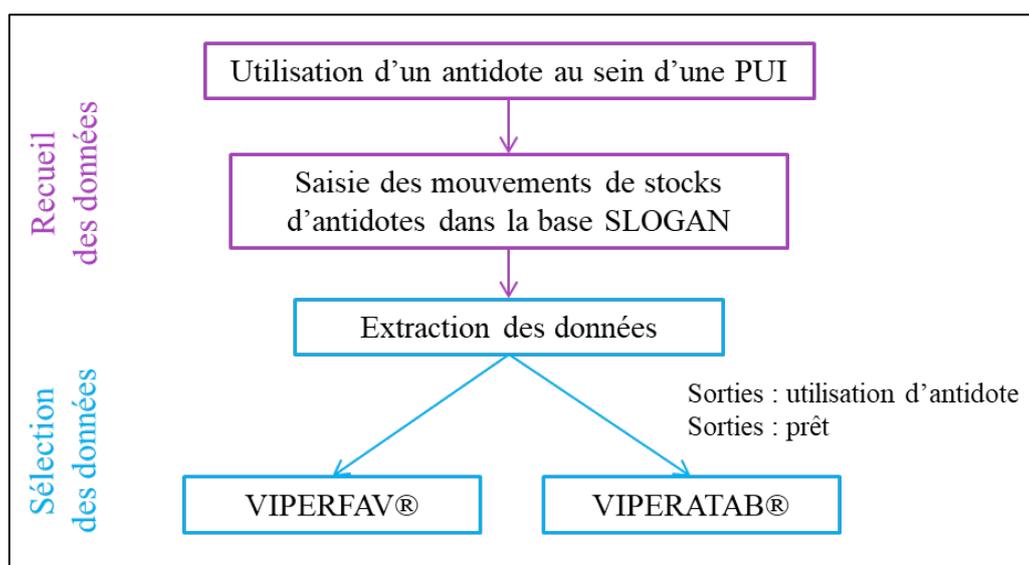


Figure 9 : Matériel et méthode de l'étude rétrospective - Flowchart des données SLOGAN.

III. COMPARAISON DES DONNÉES SICAP ET SLOGAN

Dans un troisième temps, les données de SICAP et les données issues de SLOGAN ont été comparées. Les sorties de stock sur SLOGAN ont été analysées afin de savoir si elles correspondaient à un appel au CAPTV ayant nécessité l'utilisation d'un antidote.

Les informations renseignées sur SLOGAN, concernant la sortie d'un antidote, sont donc obligatoirement postérieures à l'appel passé au CAPTV (sauf pour les cas « hors RTU », c'est-à-dire où l'ES a déclaré l'utilisation d'un antidote au CAPTV après administration de celui-ci au patient).

Comme SLOGAN n'est pas forcément renseigné dans l'heure (voir le jour) suivant l'appel au CAPTV, les informations ont été recoupées par CH pour être sûr qu'il s'agissait du même cas d'envenimation (correspondant aux lignes vertes dans le Tableau 7).

Tableau 7 : Exemple de correspondances entre les appels au CAPTV et la sortie de Viperfav® sur SLOGAN en 2017.

| CH utilisant l'antidote (CH appelant le CAP ou CH dépannant) | Date du cas enregistrée dans SICAP | CH utilisant l'antidote | Date de sortie de l'antidote dans SLOGAN |
|--|--|-------------------------|--|
| USSEL | 06/04/17 | TOULOUSE | 18/04/17 |
| MENDE | 25/04/17 | BAGNOLS SUR CEZE | 25/04/17 |
| MENDE | 25/04/17 | CAHORS | 09/05/17 |
| CAHORS | 07/05/17 | TOULOUSE | 17/05/17 |
| LANNEMEZAN | 09/05/17 | ALBI | 17/05/17 |
| TOULOUSE | 17/05/17 | MILLAU | 29/05/17 |
| ALBI | 17/05/17 | BAGNOLS SUR CEZE | 29/05/17 |
| MILLAU | 26/05/17 | PERPIGNAN | 16/06/17 |
| MILLAU | 26/05/17 | TOULOUSE | 18/06/17 |
| TARBES | 29/05/17 | PERPIGNAN | 29/06/17 |
| TOULOUSE | 18/06/17 | TOULOUSE | 05/07/17 |
| CARCASSONNE | 21/06/17 | RODEZ | 06/07/17 |
| PERPIGNAN | 22/06/17 | MONTPELLIER | 07/07/17 |
| TOULOUSE | 05/07/17 | TOULOUSE | 10/07/17 |
| MONTPELLIER | 12/07/17 | MONTPELLIER | 12/07/17 |
| TOULOUSE | 20/07/17 | MENDE | 12/07/17 |
| | | TOULOUSE | 21/07/17 |
| | | MONTPELLIER | 01/08/17 |
| | | MONTPELLIER | 02/08/17 |
| | | TARBES | 20/09/17 |
| | | ST AFFRIQUE | 26/09/17 |

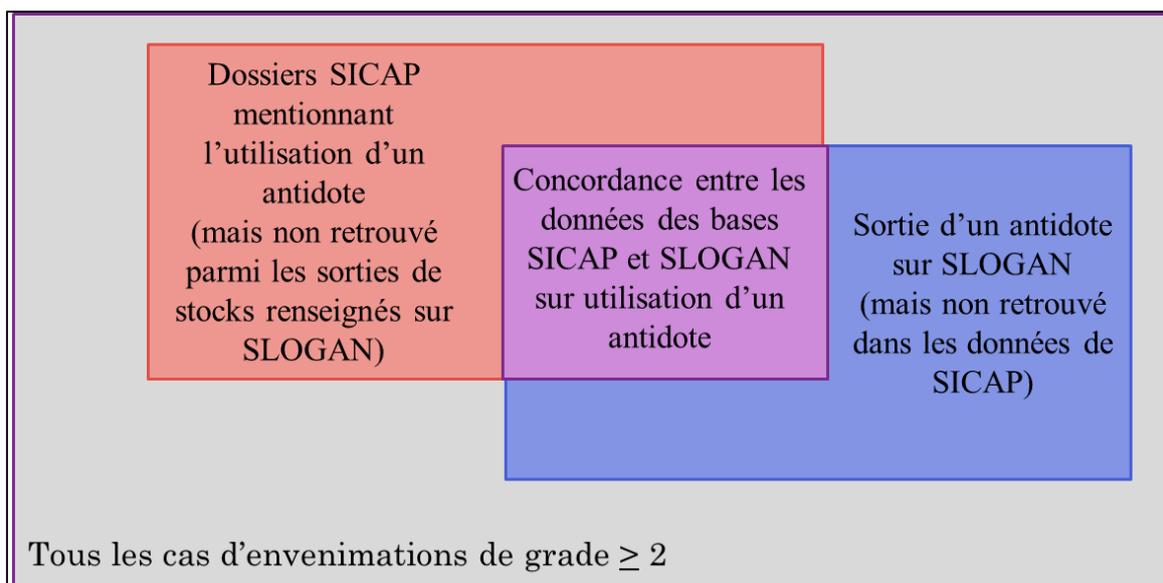


Figure 10 : Matériel et méthode de l'étude rétrospective - Schéma comparaison des bases de données SICAP et SLOGAN.

Les différents résultats ont été traités et analysés grâce aux fonctionnalités de filtres, de tableaux croisés dynamiques et des graphiques à l'aide du logiciel Excel®.

IV. DELAI ENTRE L'ADMINISTRATION D'UN ANTIDOTE ET LA MISE A JOUR DU STOCK SUR SLOGAN

Enfin, le délai entre la sortie physique de l'antidote et l'actualisation du stock de SLOGAN par les pharmaciens des PUI a été examiné.

Pour cette partie, n'ont été sélectionnés que les dossiers du SICAP enregistrés pendant la RTU, afin d'avoir une estimation de l'heure d'administration de la SAV. Tous les cas reçus par le CAPTV en dehors de la RTU ont été exclus car il n'était pas possible de connaître l'heure d'administration de l'antidote voire pour certains dossiers le jour exact.

Il faut préciser que la date du premier appel au CAPTV, pour déclarer et avoir la conduite à tenir face à une morsure de serpent, n'est pas forcément la date de l'administration de l'antidote :

- Soit le grade du patient évolue au fil des heures et ne nécessite pas l'administration de l'antidote au moment de l'appel au CAPTV ;
- Soit l'appel au CAPTV a été passé *a posteriori* de l'administration du sérum antivenimeux.

Lorsque cela était écrit dans les commentaires du dossier SICAP, la date d'administration du SAV a été sélectionnée pour la comparer avec la date de « sortie : utilisation d'antidote » renseignée sur SLOGAN. Par défaut la date de premier appel au CAPTV a été choisie.

Tous les résultats sont donnés avec une précision d'un chiffre après la virgule.

PARTIE 3 : RESULTATS

Selon l'ANSES, le nombre de cas d'exposition à des serpents terrestres sur l'ensemble du territoire français varie de 273 en 2010 à 375 en 2013.

En région Occitanie, 45 cas de morsures de serpents ont été enregistrés sur le SICAP du CAPTV de Toulouse en 2017 et 66 cas en 2018.

I. CAS DE MORSURES DE SERPENTS ENREGISTRÉS DANS LE SICAP DU CAPTV DE TOULOUSE – COMPARATIF 2017 VS 2018

A. Nombre de morsures et nombre de cas traités par antidote

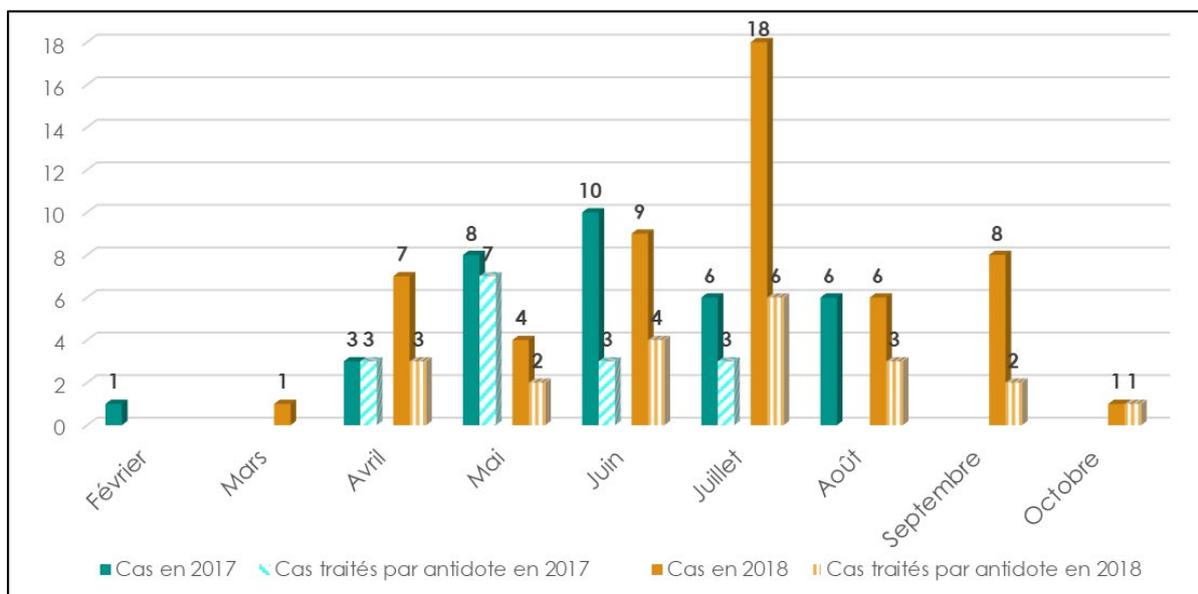
En 2017, 45 morsures de serpents ont été recensées au CAPTV de Toulouse et 66 morsures en 2018. Parmi ces cas, l'analyse des dossiers SICAP a permis d'écarter certains cas concernant des morsures de couleuvres ou d'autres serpents n'ayant pas été identifiés comme étant des vipères. Ainsi, 75,5% (N=34) des cas de morsures de serpents concernaient en réalité des vipères en 2017 et 81,8% (N=54) en 2018 (Tableau 8).

Parmi ces dossiers concernant une exposition à un serpent, 5 cas ont été récupérés « hors RTU » en 2017. Le CAPTV a été informé *a posteriori* par courrier ou par téléphone qu'un sérum antivenimeux avait été utilisé pour 4 d'entre eux. Aucun cas concernant une morsure de serpent n'a été déclaré en dehors de la RTU en 2018.

Parmi les personnes mordues par une vipère, 47,0% (N=16) d'entre elles ont reçu d'une sérothérapie antivenimeuse en 2017 et 38,8% (N=21) en 2018 (Graphique 2). Sur l'année 2017, l'unique antidote était le Viperfav® alors qu'en 2018 deux antidotes différents ont été utilisés : Viperfav®, Viperatab®.

Tableau 8 : Nombre d'appels au CAPTV concernant une morsure de serpent et prise en charge par SAV.

| | 2017 | 2018 |
|--|-----------------------------|-----------------------------|
| Nombres d'appels au CAPTV Toulouse signalant une morsure de serpent | 45 | 66 |
| Nombres de cas de morsures de vipères parmi les appels de morsure de serpent au CAPTV | 34 (75,5%) | 54 (81,8%) |
| Nombre de patients ayant reçu une sérothérapie antivenimeuse | 16 (47,0%) | 21 (38,8%) |
| Antidote utilisé | Viperfav | 13 Viperfav 8 Viperatab |



Graphique 2 : Morsures de serpents enregistrées par les CAPTV en 2017 et 2018 - nombre de cas d'exposition et nombre de cas traités par antidote. Source SICAP.

B. Grades d'envenimation

Respectivement, 23,5% (N=8) et 38,8% (N=21) des attaques de vipères en 2017 et 2018 se sont soldées par une morsure sèche (grade 0), c'est-à-dire que les vipères n'ont pas injecté leur venin dans l'organisme de la victime (Tableau 9).

En revanche lorsque celles-ci ont injecté leur venin :

- 29,4% (N=10) des envenimations sont restées au grade 1 en 2017 versus 22,2% (N=12) en 2018 ;
- 38,2% (N=13) des envenimations en 2017 ont progressé vers un grade 2A versus 22,2% (N=12) en 2018 ;
- Et 8,8% (N=3) versus 16,6% (N=9) vers un grade 2B ;
- Aucun cas d'envenimation n'a progressé vers un grade 3.

Tableau 9 : Grade d'envenimation des patients mordus par une vipère.

| Année | 2017 | 2018 |
|---------------------------------------|----------------------|----------------------|
| Patients mordus par une vipère | 34 | 54 |
| Grade 0 | 8 (23,5%) | 21 (38,8%) |
| Grade 1 | 10 (29,4%) | 12 (22,2%) |
| Grade 2A | 13 (38,2%) | 12 (22,2%) |
| Grade 2B | 3 (8,8%) | 9 (16,6%) |
| Grade 3 | 0 | 0 |

C. Disponibilité des antidotes

Concernant la disponibilité des antidotes, tous les ES ne disposaient pas de la SAV dans leur stock. Les disparités entre les deux années peuvent s'expliquer par la taille des différentes structures. Les plus petits ES disposent en général d'un stock d'antidote plus réduit comparé à ceux de plus grosse taille (Tableau 10).

Si certains ES disposaient directement de l'antidote, certains établissements ont dû se faire dépanner :

- Soit par export du SAV directement ;
- Soit par transfert du patient vers un autre établissement capable de l'accueillir et de lui administrer du Viperfav® ou du Viperatab® (Tableau 10).

Tableau 10 : Disponibilité des antidotes selon les établissements de santé.

| | 2017 | 2018 |
|---|--------------|----------------|
| Patients ayant reçu un antidote | 16 | 22 |
| Nombre de dose d'antidote présent directement dans l'ES où le patient est hospitalisé | 5 (31,2%) | 18* (85,7%) |
| Dépannage inter-ES (Transfert d'antidote) (en dose) | 8 (50,0%) | 3 (14,2%) |
| Transfert patient vers un ES disposant d'une dose d'antidote | 3 (18,7%) | 1* (4,7%) |

*En 2018, un patient du CH de Foix a reçu une première dose de Viperatab® directement sur place puis a dû être transféré vers le CHU de Toulouse-Purpan afin de recevoir la deuxième dose de l'antidote.

En 2017, parmi les 5 dossiers déclarés au CAPTV de Toulouse en dehors de la RTU, 4 mentionnaient une utilisation d'antidote pour traiter une envenimation vipérine. Les ES concernés disposaient directement dans leur PUI du Viperfav®. Donc, 12 cas d'administration de Viperfav® (16 cas – 4 cas hors RTU) ont été enregistrés par le CAPTV de Toulouse pendant la RTU.

D. Utilisation de SLOGAN

Les dossiers SICAP mentionnant une utilisation d'une SAV ont fait l'objet d'une analyse afin de déterminer si SLOGAN avait été consulté pendant la RTU par le toxicologue régulateur du CAPTV (Tableau 11).

- Ø En 2017, sur les 12 dossiers SICAP ayant eu recours à l'administration de Viperfav®, SLOGAN est mentionné 7 fois explicitement ou implicitement (58,3%).

- La mention du terme « SLOGAN » est retrouvée uniquement dans deux dossiers (28,5%).
- Pour les 5 autres dossiers, la consultation du site internet est mentionnée implicitement (71,4%) par les phrases suivantes :
 - § « il reste un flacon à Millau et un à Saint-Affrique »,
 - § « indication donnée sur localisation de l'antidote : Tarbes et Lourdes »,
 - § « 2 doses de viperfav à Toulouse »,
 - § « localisé à Tulle », "disponible sur cahors".

∅ En 2018, le terme « SLOGAN » a pu être retrouvé dans 7 dossiers du SICAP sur les 21 recensant l'utilisation d'un antidote (33,3%).

En revanche, la consultation du site internet n'a pas pu être établie avec certitude pour 6 dossiers (28,6%), au vu des seuls commentaires présents dans les dossiers SICAP (ex : « Viperfav sur place » ; « il reste un flacon de Viperfav à Toulouse » ; « Export antidote 801 », ...).

Tableau 11 : Utilisation de SLOGAN lors de la RTU des cas d'envenimation nécessitant une sérothérapie antivenimeuse.

| Année | 2017 | 2018 |
|--|------------------|------------------|
| Dossiers SICAP mentionnant une utilisation d'antidote pendant la RTU | 12 | 21 |
| Utilisation de SLOGAN | 7 (58,3%) | 7 (33,3%) |
| → Mention du terme "SLOGAN" | → 2 (28,5%) | → 7 (33,3%) |
| → Mention implicite de SLOGAN | → 5 (71,4%) | → 0 |
| Pas de mention du logiciel SLOGAN dans les commentaires | 2 (16,6%) | 8 (38,0%) |
| ou | | |
| Trop peu d'élément pour affirmer que le logiciel ait été consulté. | 3 (25,0%) | 6 (28,5%) |

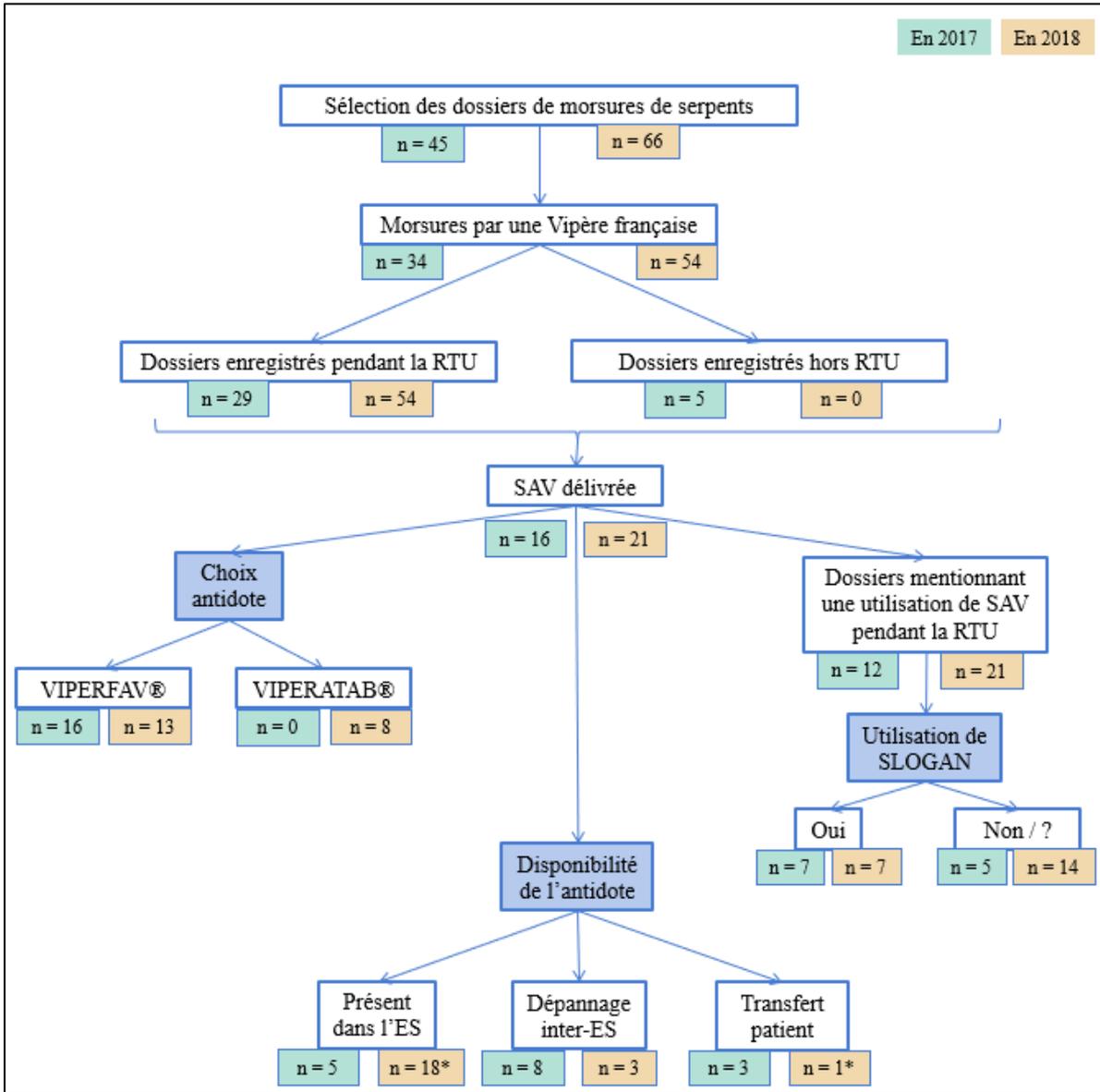
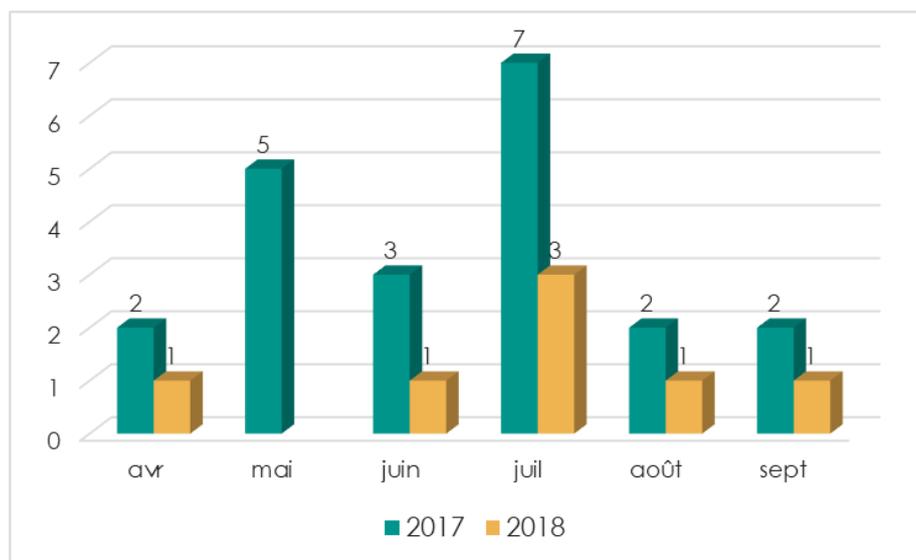


Figure 11 : Flowchart - résultats des données SICAP.

II. SORTIES D'ANTIDOTES SUR SLOGAN EN REGION OCCITANIE DE 2017 A 2018

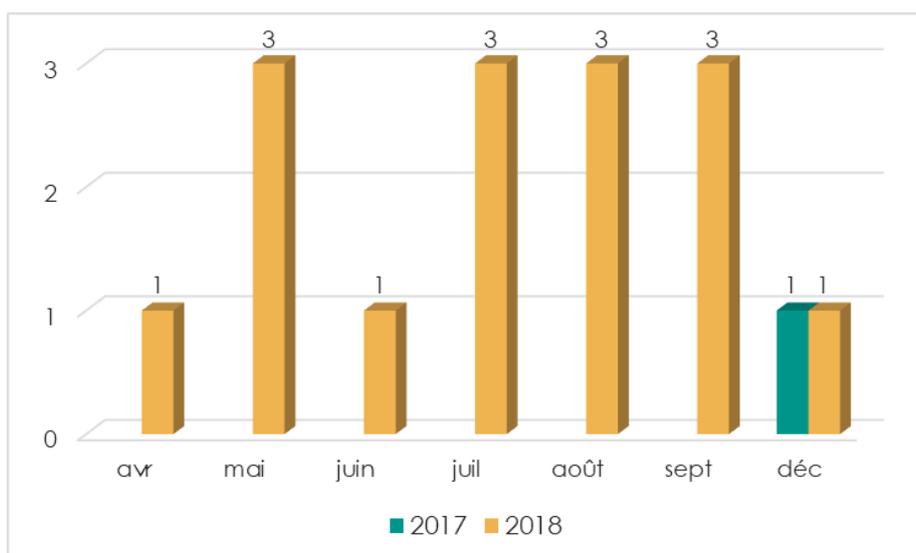
Concernant le Viperfav®, les établissements de santé participant à SLOGAN ont utilisé sur l'ensemble de la région Occitanie (Graphique 3) :

- 21 antidotes en 2017 ;
- 7 antidotes en 2018.



Graphique 3 : Utilisation de Viperfav® renseignées sur SLOGAN en région Occitanie en 2017 et 2018.

Quant au Viperatab®, 1 dose a été utilisée sur l'ensemble de l'année 2017, et 15 en 2018 (Graphique 4).



Graphique 4 : Utilisation de Viperatab® renseignées sur SLOGAN en région Occitanie en 2017 et 2018.

III. CONCORDANCE ENTRE LES CAS D'ENVENIMENTS ENREGISTRÉS DANS LE SICAP ET LES SORTIES « UTILISATION D'ANTIDOTE » RENSEIGNÉES SUR SLOGAN

Une fois l'extraction des données de SICAP et de SLOGAN terminée, l'analyse de ces informations a permis d'observer ou non la concordance entre les cas d'envenimations recensés dans SICAP et les « sorties » de stock d'anti-venins renseignées dans SLOGAN.

A. Viperfav®

Pour rappel en **2017** il y a eu :

- 16 cas enregistrés sur SICAP ayant nécessité l'utilisation de Viperfav®,
- 21 sorties de Viperfav® renseignées sur SLOGAN.

Après comparaison des informations entre la base de données des centres antipoison et le logiciel de localisation et de gestion des antidotes, il y a eu pour l'année 2017 (Tableau 12) :

- è 9 dossiers SICAP correspondant à une sortie d'antidote sur SLOGAN ;
- è 7 dossiers SICAP n'ayant pas été retrouvés sur SLOGAN ;
- è 12 sorties d'antidotes sur SLOGAN n'ayant pas fait l'objet d'un appel au CAPTV.

De même pour l'année **2018**, 13 dossiers enregistrés sur SICAP avaient nécessité l'utilisation de Viperfav® et 7 sorties de Viperfav® avaient été renseignées sur SLOGAN.

Après comparaison des deux bases de données (Tableau 12) :

- è 6 dossiers SICAP correspondent à une sortie d'antidote sur SLOGAN ;
- è Les 7 autres dossiers SICAP n'ont pas été retrouvés sur SLOGAN ;
- è 1 seul Viperfav® a été décrémenté du stock sur SLOGAN sans avoir fait l'objet d'un appel au CAPTV.

Tableau 12 : Concordance entre les dossiers SICAP et les sorties de Viperfav® sur SLOGAN.

| Année | 2017 | 2018 |
|---|------------|-----------|
| Nombre de dossiers SICAP mentionnant une utilisation de Viperfav® | 16 | 13 |
| Nombre de sorties de Viperfav® sur SLOGAN | 21 | 7 |
| Concordance SICAP/SLOGAN d'une utilisation de Viperfav® | 9 (32,1%) | 6 (42,9%) |
| Utilisation de Viperfav® d'après SICAP non retrouvée sur SLOGAN | 7 (25,0%) | 7 (50,0%) |
| Sortie de Viperfav® sur SLOGAN non retrouvée sur SICAP | 12 (42,9%) | 1 (7,1%) |

B. Viperatab®

En ce qui concerne le Viperatab®, en **2017** aucun dossier SICAP mentionnant l'utilisation d'une sérothérapie antivenimeuse par Viperatab® a été retrouvé sur la région Occitanie. Mais une sortie de stock sur SLOGAN a été enregistrée.

Pour **2018**, SLOGAN comptabilisait 15 sorties « utilisation d'antidote » et 8 dossiers ayant nécessité une sérothérapie par Viperatab® ont été recensés sur SICAP.

Ainsi après comparaison des informations entre SLOGAN et SICAP il y a eu pour l'année 2018 (Tableau 13) :

- è 7 dossiers SICAP correspondant à une sortie d'antidote sur SLOGAN ;
- è 1 dossier SICAP non retrouvé sur SLOGAN ;
- è Et 8 antidotes Viperatab® retirés du stock sur SLOGAN sans avoir fait l'objet d'un appel au CAPTV.

Tableau 13 : Concordance entre les dossiers SICAP et les sorties de Viperatab® sur SLOGAN.

| Année | 2017 | 2018 |
|--|------|------|
| Nombre de dossiers SICAP mentionnant une utilisation de Viperatab® | 0 | 8 |
| Nombre de sorties de Viperatab® sur SLOGAN | 1 | 15 |
| Concordance utilisation de Viperatab® SICAP/SLOGAN | 0 | 7 |
| Utilisation de Viperatab® d'après SICAP non retrouvée sur SLOGAN | 0 | 1 |
| Sortie de Viperfav® sur SLOGAN non retrouvée sur SICAP | 1 | 8 |

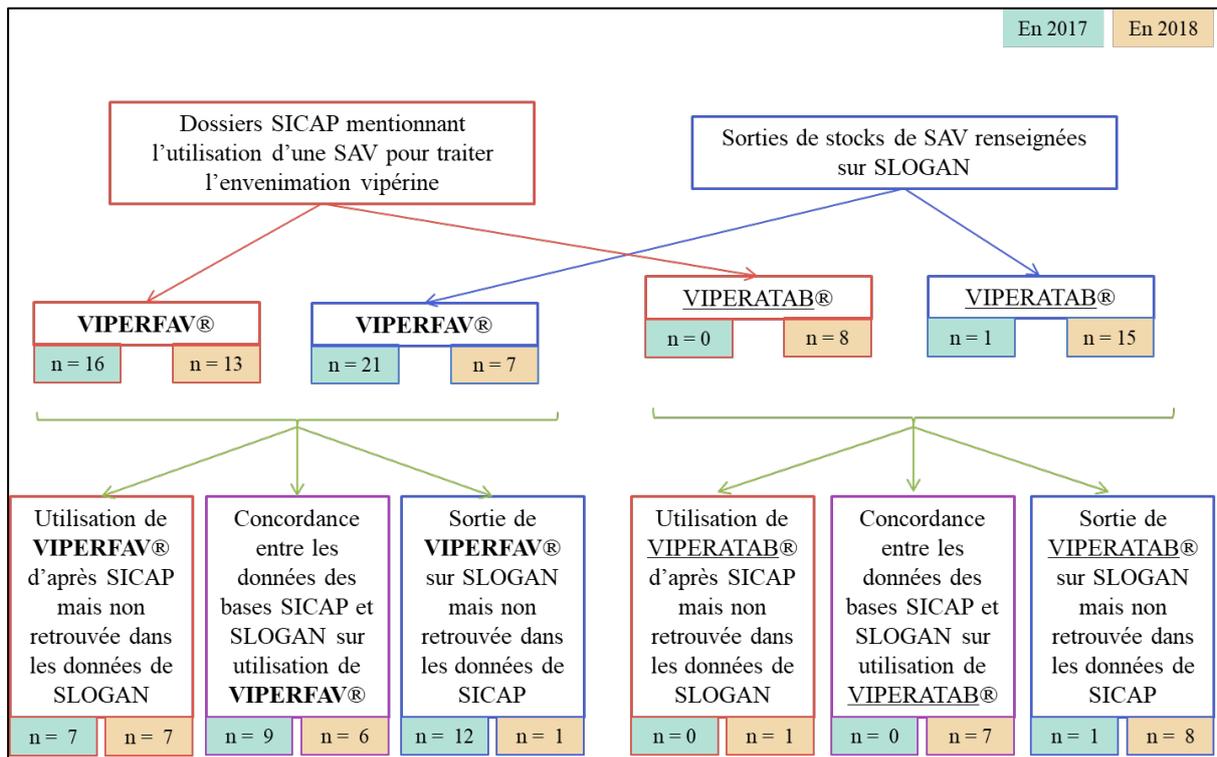


Figure 12 : Flowchart - comparaison des bases de données SICAP et SLOGAN.

En conclusion, la comparaison de ces deux bases de données a permis d'identifier des cas potentiels de toxicovigilance qui n'ont pas été déclarés au CAPTV. Grâce à SLOGAN, 22 sorties d'antidotes ont été détectés en 2017 et 2018 dans la région Occitanie.

IV. DELAI ENTRE L'ADMINISTRATION D'UN ANTIDOTE ET LA MISE A JOUR DU STOCK SUR SLOGAN

Le Tableau 14 et le Tableau 15 représentent le délai entre l'administration au patient de l'antidote et la mise à jour du stock sur SLOGAN par les pharmaciens gestionnaires, uniquement pour les cas qui ont fait l'objet d'un appel au CAPTV.

Ø 2017

La décrémentation du stock des 9 antidotes de Viperfav® sur SLOGAN s'est effectuée (Tableau 14) :

- 5 fois le jour même de l'utilisation de l'antidote ;
- 2 fois le lendemain de l'utilisation ;
- 1 fois dans les 72 heures de l'utilisation ;
- 1 fois 13 jours après l'administration de l'antidote. Le cas avait été déclaré sept jours après la morsure vipérine au CAPTV en dehors de la RTU.

Tableau 14 : Délai en jours entre l'utilisation d'un sérum antivenimeux Viperfav® (dossiers enregistrés dans le SICAP) et la mise à jour du stock d'antidote sur SLOGAN en 2017.

| | Date appel CAP | Date renseignement SLOGAN | Date d'administration antidote | TEMPS entre administration antidote et MAJ de SLOGAN (jours) | Nombre de jours de retard | |
|----------|----------------|---------------------------|--------------------------------|--|------------------------------------|-----|
| | | | | | | |
| Viperfav | 07/05/17 | 09/05/17 | 08/05/17 | 1 | 0 jours | 5 |
| | 17/05/17 | 17/05/17 | 17/05/17 | 0 | 1 jour | 2 |
| | 17/05/17 | 17/05/17 | 17/05/17 | 0 | 2 jours | 0 |
| | 26/05/17 | 29/05/17 | 26/05/17 | 3 | 3 jours | 1 |
| | 18/06/17 | 18/06/17 | 18/06/17 | 0 | > 3 jours | 1 |
| | 22/06/17 | 29/06/17 | 16/06/17 | 13 | Moyenne en jours | 2,0 |
| | 05/07/17 | 05/07/17 | 05/07/17 | 0 | | |
| | 12/07/17 | 12/07/17 | 11/07/17 | 1 | | |
| | 20/07/17 | 21/07/17 | 21/07/17 | 0 | Nombre d'antidote utilisés en 2017 | 9 |

En moyenne, le stock sur SLOGAN a été renseigné dans les **2 jours** suivant la délivrance de l'antidote par la pharmacie au service de soins.

Ø 2018

En ce qui concerne les 6 sorties de stock de Viperfav® et les 7 de Viperatab® sur SLOGAN, celles-ci ont été enregistrées (Tableau 15) :

- Le jour de l'administration de l'antidote pour 5 d'entre eux ;
- Le lendemain pour 4 antidotes ;
- Dans les 48h suivant l'utilisation de l'antivenin pour 2 d'entre eux ;
- 4 jours et 8 jours après pour un antidote.

Tableau 15 : Délai en jours entre l'utilisation d'un sérum antivenimeux Viperfav® ou Viperatab® (dossier enregistré dans le SICAP) et la mise à jour du stock d'antidote sur SLOGAN en 2018.

| | Date appel <u>CAP</u> | Date renseignement <u>SLOGAN</u> | Date <u>d'administration</u> antidote | TEMPS entre administration antidote et MAJ de SLOGAN (jours) | Nombre de jours de retard | |
|-----------|--------------------------|--|---|---|---------------------------------------|-----|
| | | | | | | |
| Viperfav | 23/04/18 | 25/04/18 | 23/04/18 | 2 | 0 jours | 5 |
| | 04/06/18 | 08/06/18 | 04/06/18 | 4 | 1 jour | 4 |
| | 15/07/18 | 16/07/18 | 15/07/18 | 1 | 2 jours | 2 |
| | 19/07/18 | 20/07/18 | 19/07/18 | 1 | 3 jours | 0 |
| | 12/08/18 | 13/08/18 | 13/08/18 | 0 | > 3 jours | 2 |
| | 08/09/18 | 10/09/18 | 08/09/18 | 2 | Moyenne en jours | 1,5 |
| Viperatab | 09/04/18 | 09/04/18 | 09/04/18 | 0 | | |
| | 23/04/18 | 01/05/18 | 23/04/18 | 8 | | |
| | 27/05/18 | 28/05/18 | 28/05/18 à 23:00:00 | 0 | | |
| | 08/07/18 | 09/07/18 | 08/07/18 à 22h | 1 | | |
| | 05/08/18 | 05/08/18 | 05/08/18 | 0 | | |
| | 16/09/18 | 16/09/18 | 16/09/18 | 0 | | |
| | 16/09/18 | 17/09/18 | 16/09/18 | 1 | Nombre d'antidote utilisés en 2018 | 13 |

PARTIE 4 : DISCUSSION

Les données recensant les cas d'envenimations vipérines ayant nécessité un antidote sont issues du Système d'Information commun des Centres Antipoison (SICAP). Comme il n'y a pas d'obligation réglementaire de déclarer aux CAPTV l'utilisation d'un antidote, cette source ne peut être considérée comme exhaustive et le nombre de cas est vraisemblablement sous-estimé. Il en va de même pour SLOGAN, si ce dernier n'est pas tenu à jour en temps réel.

Aucun des résultats présentés ne sont statistiquement significatifs, les échantillons étant trop petits et non homogènes.

1. Recueil des cas de morsures de serpents enregistrés dans le SICAP du CAPTV de Toulouse :

Ø Disponibilité des antidotes dans les établissements de santé :

En 2017, environ deux tiers des centres hospitaliers n'ont pas pu assurer directement la prise en charge des patients envenimés car ils ne disposaient pas de stock de SAV. Ils ont donc dû demander aux ES voisins de les dépanner.

Cette grande proportion de dépannage inter-hospitalier peut s'expliquer :

- Soit par la pénurie sanitaire de SAV qui a touché la France
- Soit par des raisons financières.

En effet, le sérum antivenimeux étant très coûteux et assez peu utilisé avant sa date de péremption, les CH ne peuvent pas tous se doter de cet antidote. SLOGAN prend ainsi tout son intérêt ici. Il aide à localiser l'antidote le plus proche de l'établissement de santé qui ne peut pas se constituer un stock de SAV.

En 2018, plus de 85% des CH possédaient l'antidote dans leur stock de médicaments.

Cette différence entre ces deux années consécutives s'explique notamment par le fait qu'au courant du mois de juin 2018, la spécialité Viperfav® a été remise à disposition en France (Annexe 8). La pénurie n'étant plus d'actualité, les CH ont pu régulariser leur stock en sérum antivenimeux.

Ø Utilisation de SLOGAN par les régulateurs du CAPTV :

Une limite de l'étude est que les régulateurs du CAPTV n'ont pas pour obligation de mentionner dans le dossier SICAP s'ils ont consulté SLOGAN pour connaître la disponibilité d'un antidote. De ce fait, dans certains dossiers SICAP, il n'a pas pu être affirmé avec certitude si le régulateur du CAPTV avait consulté SLOGAN pour la dispensation de l'antidote.

Il a été demandé aux informaticiens en charge du développement informatique de SLOGAN, d'avoir accès aux données de connexion à l'application des régulateurs du CAPTV de Toulouse. Ces données (date et heure de connexion du régulateur) comparées aux données SICAP (date et heure d'appel du dossier), auraient pu servir à déterminer si un régulateur toxicologue s'était connecté à SLOGAN pour visualiser la localisation d'un antidote. Malheureusement, même en prenant soin d'anonymiser par la suite le nom du régulateur afin d'établir uniquement si « SLOGAN avait été consulté pour délivrer un antidote », la loi RGPD protège les données de connexion des utilisateurs de SLOGAN. L'accès à ces données a donc été refusé.

Une solution pour pallier ce problème est de mieux sensibiliser les régulateurs des CAPTV à mieux renseigner les dossiers SICAP. Cela permettrait de savoir si SLOGAN est consulté pour la prise en charge toxicologique du patient, si l'outil est utile et par la même occasion si les stocks de SLOGAN sont corrects.

Malgré ce biais important, SLOGAN a été consulté dans plus d'un cas sur deux (58,3%) d'expositions à des serpents nécessitant un antidote en 2017 et plus de 30% en 2018. En revanche, pour 13 dossiers sur les deux années consécutives, la connexion à SLOGAN n'a pas pu être établie avec certitude car les commentaires du dossier n'étaient pas suffisamment explicites pour permettre d'identifier une éventuelle connexion à l'application.

2. Extraction des sorties d'antidotes sur SLOGAN en région Occitanie de 2017 à 2018 :

Les données de SLOGAN confirment le pic habituel estival des morsures de vipères par l'utilisation d'antidote notamment sur les mois de juillet et août.

Les différences de sorties sur SLOGAN entre le Viperfav® et le Viperatab® d'une année sur l'autre peuvent s'expliquer facilement :

- Le Viperfav® subissant depuis 2016 des tensions d'approvisionnement, allant jusqu'à la rupture de stock en 2017, justifie la nette diminution d'utilisation de ce sérum antivenimeux entre les années 2017 et 2018.
- Par ailleurs, le Viperatab® a été introduit en France que dans le courant de l'année 2017 pour pallier la pénurie de Viperfav®.

Il a été initialement importé uniquement dans le Nord de la France pour lutter contre les envenimations causées par *Vipera berus* afin de permettre le rapatriement des stocks de Viperfav® restant du Nord vers le Sud.

Puis l'épuisement des stocks de Viperfav® dans le Sud de la France, a participé à l'augmentation d'utilisation de la spécialité Viperatab® en région Occitanie durant l'année 2018.

La spécialité Viperatab® a progressivement remplacé la spécialité Viperfav® sur la période 2017-2018.

3. Concordance entre les cas d'envenimations enregistré dans le SICAP et les sorties utilisation d'antidote renseignées sur SLOGAN :

Les résultats de l'étude révèlent un intérêt de l'outil SLOGAN en toxicovigilance. Il permet de recueillir indirectement un certain nombre de cas de TV par l'exposition à des venins de vipéridés nécessitant une SAV. En effet, 13 sérums antivenimeux en 2017 et 9 sérums antivenimeux en 2018 (Viperfav® ou Viperatab® confondus) ont été utilisés sans que le CAPTV n'ait été contacté.

En revanche, l'examen des dossiers d'appels téléphoniques reçus par le CAPTV de Toulouse a mis en évidence que 7 dossiers, pour lesquels un antidote avait été conseillé, n'ont pas été visualisés dans les sorties renseignées sur SLOGAN en 2017, et 8 en 2018.

Les utilisateurs de SLOGAN semblent avoir eu une meilleure saisie des informations puisque 31% des cas de TV ayant eu recours à une SAV en 2017 sont retrouvés dans les deux bases de données (SICAP et SLOGAN) contre 41,9% en 2018. De même, les utilisations d'antidotes directement par les ES sans que le CAPTV ne soit au courant semblent avoir diminuées. Cela concernait 44,8% des sorties d'antidotes sur SLOGAN en 2017 contre 29% en 2018.

Ces résultats peuvent s'expliquer par le fait :

- Que certaines PUI ne participaient pas encore à SLOGAN ;
- Que les hôpitaux n'avaient pas de stock d'antidotes ;
- Que les dépannages inter hospitaliers n'ont pas été tracés dans SLOGAN ;
- Que les pharmaciens étaient (et sont peut-être encore) réticents à l'idée de collaborer au projet SLOGAN.

En 2019, une enquête de satisfaction avait été envoyé aux pharmaciens des PUI d'Occitanie, gestionnaires locaux de SLOGAN, afin d'évaluer les bénéfices et les éléments à améliorer de cet outil. Les résultats détaillés ne sont pas présentés dans cette thèse. A l'issue de l'enquête les pharmaciens

ont émis quelques remarques par rapport à l'utilisation de SLOGAN qui pourrait justifier que toutes les sorties/entrée d'antidote n'apparaissent pas dans l'outil car :

- La mise à jour des stocks peut demander du temps,
- Certains pharmaciens ne voient pas l'intérêt que SLOGAN peuvent leur apporter dans leur pratique professionnelle quotidienne,
- Certains établissements ont déjà des logiciels métiers leur permettant de faire leur gestion de stock donc remplir SLOGAN devient répétitif, etc.

SLOGAN pourrait devenir un outil de toxicovigilance à part entière, de manière que les CAPTV recueillent directement les cas de toxicovigilance :

- Soit en appelant chaque PUI ayant sorti un antidote pour avoir des informations sur le patient et le contexte de l'administration de l'antidote (agent en cause de l'intoxication, symptômes présentés par le patient, l'antidote et la quantité délivrée, le service demandeur et le compte rendu de l'observation médicale).
- Soit en ajoutant une fonctionnalité directement sur l'application SLOGAN qui inclurait par exemple le numéro d'hospitalisation du patient pour pouvoir demander ensuite directement au secrétariat du CH concerné, le compte rendu d'hospitalisation du patient intoxiqué.

4. Délai entre l'administration d'un antidote et la mise à jour du stock sur SLOGAN :

Comme l'heure d'administration de l'antidote est très rarement mentionnée dans les commentaires du dossier SICAP, le délai a été compté en jours et non en heure, ce qui malheureusement biaise un peu les résultats. En effet certains sérums antivenimeux ont pu être administrés le jour X à 23h et la mise à jour du stock a été effectuée le lendemain matin : cela a été compté comme un délai de un jour mais en réalité la mise à jour du stock s'est faite moins de 12h après la sortie de l'antidote de la pharmacie.

Globalement la sortie des antidotes Viperfav® et Viperatab® est renseignée assez rapidement sur SLOGAN ; en moyenne 2 jours après l'appel au CAPTV en 2017 et 1,5 jour en 2018. Cette légère amélioration peut sans doute s'expliquer par le fait que les pharmaciens gestionnaires ont été un peu plus formés et sensibilisés à remplir correctement l'application.

Un autre biais important est que les morsures vipérines surviennent généralement durant les mois d'été, où les congés sont fréquents. Si un antidote est utilisé pendant la période de congés du pharmacien, les stocks sur SLOGAN risquent de n'être mis à jour qu'à son retour de vacances. Or, plus les stocks sur SLOGAN sont mis à jour rapidement, plus l'utilité et la fiabilité de l'outil sont grandes.

D'autre part, les informations sur SLOGAN peuvent ne pas être à jour. Cela contraint les régulateurs des CAPTV à vérifier directement auprès de la PUI l'exactitude des données présentes sur SLOGAN. Ceci est notamment vrai pour les antidotes présents en faible quantité dans les ES. Cette manœuvre peut faire perdre du temps, parfois précieux au patient.

PARTIE 5 : CONCLUSION

Les résultats de cette étude soulignent l'utilité de l'outil SLOGAN pour les toxicologues dans la prise en charge des intoxications ou envenimations. Il facilite l'accès à l'information sur l'état des stocks d'antidotes des différents établissements de santé. Leur localisation en direct permet un accès rapide à ces traitements spécifiques qui ont souvent besoin d'être administrés dans les plus brefs délais.

SLOGAN est d'autant plus utile en cas de pénurie sanitaire d'un antidote. Il permet d'avoir un visuel très rapide de l'état des stocks au sein des différents établissements de santé d'une région afin de mieux les répartir.

Cependant, SLOGAN présente deux difficultés qui peuvent entraîner des retards de prise en charge :

- La mise à jour en temps réel des stocks. Cet outil n'est efficace que si les gestionnaires locaux mettent à jour régulièrement et rapidement les stocks. Il pourrait être proposé d'envoyer, de manière quotidienne, un e-mail aux pharmaciens gestionnaires pour leur rappeler de mettre à jour leur stock sur SLOGAN.
Une autre solution serait de développer une version de l'outil comme application sur smartphone. Cela permettrait la mise à jour des stocks en temps réel, n'importe où et n'importe quand.
- Sa représentation sur le territoire. A l'heure actuelle, SLOGAN n'est pas déployé sur l'ensemble du pays. Il faudrait promouvoir cet outil au sein de toutes les PUI pour qu'il soit le plus efficient et efficace possible.

Par ailleurs, SLOGAN est un autre moyen de recueillir des cas de toxicovigilance. Celui-ci permet à travers la mise à jour des stocks d'antidotes, de collecter des informations sur des cas d'intoxications ou d'envenimations graves ayant nécessité l'administration d'un antidote dont le CAPTV n'a pas eu connaissance. Des améliorations de l'outil peuvent être envisagées notamment pour optimiser la collecte de données sur ces cas de toxicovigilance non signalés auprès d'un CAPTV. Par exemple un champ dédié au numéro de dossier du patient hospitalisé dans l'ES pourrait être ajouté. Le CAPTV pourrait ensuite demander directement le compte rendu d'hospitalisation au secrétariat de l'établissement.

Cependant, sans la coopération de tous les acteurs intervenant dans les services de médecine d'urgence des établissements de santé, SLOGAN ne sera pas un outil optimal.

ANNEXES

| | |
|--|----|
| ANNEXE 1 : DISTRIBUTION MONDIALE DES SERPENTS VENIMEUX MEDICALEMENT IMPORTANTE | 71 |
| ANNEXE 2 : RCP DU VIPERFAV® | 73 |
| ANNEXE 3 : RCP DU VIPERATAB® | 78 |
| ANNEXE 4 : CONDUITE A TENIR POUR LA PRISE EN CHARGE DES ENVENIMATIONS VIPERINES | 79 |
| ANNEXE 5 : NOTE DE SANOFI PASTEUR MSD CONCERNANT L'EXTENSION DE PEREMPTION D'UN LOT DE VIPERFAV® | 81 |
| ANNEXE 6 : 2EME NOTE DE SANOFI PASTEUR MSD CONCERNANT L'EXTENSION DE PEREMPTION D'UN LOT DE VIPERFAV® | 82 |
| ANNEXE 7 : INSTRUCTION N° DGS/CORRUSS/PP1/DGOS/PF2/2017/159 DU 9 MAI 2017 RELATIVE A LA GESTION DE LA PENURIE DE SERUM ANTIVENIMEUX VIPERFAV® AU COURS DE LA SAISON ESTIVALE..... | 83 |
| ANNEXE 8 : NOTE DE L'ANSM CONCERNANT LA REMISE A DISPOSITION DE LA SPECIALITE VIPERFAV®..... | 91 |

Appendix 1

Worldwide distribution of medically important venomous snakes

Venomous snakes are widely distributed, especially in tropical countries, from sea level to altitudes of up to 4900 metres (*Gloydius himalayanus*). The European adder (*Vipera berus*) enters the Arctic Circle, and the Argentine Yaranata (*Bothrops ammodytoides*) occurs to 47°S and is the most southerly occurring venomous snake. No other venomous species occur in cold regions such as the Arctic, Antarctic and north of around latitude 51°N in North America (Newfoundland, Nova Scotia).

This Appendix lists venomous snake species considered to represent the greatest threat to public health in various countries, territories and other areas or regions around the world. Only species which fall into one of the two categories listed below are shown, and category listings are in alphabetical order according to taxonomic family, genus and species. The intention in categorizing these medically important snakes into two groups is to provide users of these WHO Guidelines with a prioritized listing. Snakes in both Category 1 and Category 2 are species for which antivenom production is important; however species listed in Category 1 within a country, territory or area should be considered as being of highest priority for antivenom production on the basis that available knowledge implicates them as being responsible for the greater burden in that particular setting.

Definitions of the categories used in this listing are:

- **CATEGORY 1 (CAT 1):** Highest medical importance

Definition: highly venomous snakes which are common or widespread and cause numerous snake-bites, resulting in high levels of morbidity, disability or mortality.

- **CATEGORY 2 (CAT 2):** Secondary medical importance

Definition: highly venomous snakes capable of causing morbidity, disability or death, but: (a) for which exact epidemiological or clinical data may be lacking; and/or (b) are less frequently implicated (owing to their activity cycles, behaviour, habitat preferences or occurrence in areas remote from large human populations).

There are numerous other venomous species that rank as lesser threats in countries territories and other areas listed here, and interested readers should

refer to the herpetological references provided in these Guidelines. It should be noted that over time, as more information becomes available, new species will doubtlessly be added to these lists, and some species, currently defined within Category 1 or Category 2 will be re-ranked.

It should also be noted that the organization of countries, territories and other areas in this Appendix does not follow the WHO regional organization, but instead is arranged biogeographically in alphabetical order of country, territory or geographical area. This approach was necessary to reflect the geographical distribution of major groups of venomous snakes throughout the world. For example, the venomous snakes of the eastern Indonesian Province of Papua have biogeographical origins in Australo-Papua, and are evolutionarily distinct from the venomous snakes of Asian origin that occur west of Wallace's Line, which runs south of the Philippines, between Borneo and Sulawesi, and between Bali and Lombok, and which separates the zoogeographical regions of Asia and Australia. For this reason, the medically important snakes of Indonesian Papua are listed in the Australo-Papuan region, rather than the South-East Asian region.

Users of this Appendix should also recognize that the relative risk of injury from a particular species may vary from one country, territory or area to another. For this reason, some species that have been listed under Category 1 in one country, territory or area may have been listed under Category 2 in another country, territory or area to reflect the different risk posed by that species in different locations. Assignment to Category 1 or Category 2 was based in some cases on the relative importance of a species as a cause of snake-bite. In Europe, for example, the overall incidence of snake-bite is trivial compared to that in West Africa or India, but where a European species (such as *Vipera berus*) is a major (or sole) cause of envenoming where it occurs, this warrants ranking it as a medically important species in that setting.

La totalité de l'Annexe est disponible sur le site de l'OMS :

<https://www.who.int/publications/m/item/snake-antivenom-immunoglobulins-annex-5-trs-no-1004>

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

ANSM - Mis à jour le : 27/02/2017

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

VIPERFAV, solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Fragments F(ab')₂ d'immunoglobuline équine antivenimeuse de vipères européennes neutralisant les:
Venin de *Vipera aspis* ≥ 1000 DL₅₀ chez la souris
Venin de *Vipera berus* ≥ 500 DL₅₀ chez la souris
Venin de *Vipera ammodytes* ≥ 1000 DL₅₀ chez la souris
Pour 4 ml.

Excipients:

Pour la liste complète des excipients, [voir rubrique 6.1](#).

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement des envenimations (grade II ou III) par les vipères européennes (*Vipera aspis*, *Vipera berus*, *Vipera ammodytes*), chez les patients qui présentent un œdème rapidement extensible et/ou l'apparition de signes systémiques: vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, hypotension.

Critères cliniques pronostiques de gravité:

- Grade II: œdème régional extensif s'étendant au membre mordu avec ou sans signes généraux (vomissements, diarrhée, hypotension artérielle).
- Grade III: œdème étendu au delà du membre mordu, atteignant le tronc, associé à des signes généraux sévères (collapsus prolongé, état de choc, vomissements, diarrhée, saignements).

Critères biologiques pronostiques de gravité:

- Une hyperleucocytose supérieure à 15 000/mm³, une thrombopénie inférieure à 150 000/mm³, une fibrinémie inférieure à 2 g/l, un taux de prothrombine inférieure à 60 % sont des éléments de gravité.

Les signes cliniques régionaux, généraux et biologiques pronostiques de gravité peuvent apparaître de façon dissociée dans les premières heures de l'envenimation et nécessitent des évaluations répétées toutes les 5 à 6 heures le premier jour.

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement par les fragments F(ab')₂ d'immunoglobuline équine antivenimeuse de vipères européennes est à instaurer précocement dès l'apparition des signes de gravité et au mieux dans les 6 premières heures. Le bénéfice thérapeutique attendu risque d'être moins marqué si le traitement est instauré plus tardivement. Il est important que le traitement par les fragments F(ab')₂ d'immunoglobuline équine antivenimeuse de vipères européennes soit associé au traitement symptomatique.

L'immunoglobuline équine antivenimeuse de vipères européennes est particulièrement recommandée chez les enfants (car le rapport venin/poids corporel est un facteur essentiel de gravité), chez les adultes porteurs d'une maladie chronique (diabète, hémophilie, antécédents cardio-vasculaires) et chez les femmes enceintes.

Posologie

La désinfection locale de la plaie doit être soigneusement réalisée.

La dose initiale totale recommandée est une perfusion de 4 ml de fragments F(ab')₂ d'immunoglobuline équine antivenimeuse de vipères européennes.

Population pédiatrique: Quels que soient l'âge et le poids, il est recommandé d'utiliser la même dose que chez l'adulte.

Cette perfusion peut être renouvelée 2 fois à 5 heures d'intervalles selon l'évolution clinique.

Mode d'administration

Les 4 ml de la solution doivent être dilués dans 100 ml de NaCl à 0,9 % et administrés en perfusion intraveineuse lente sous surveillance médicale. Au début, la vitesse de perfusion sera réduite à 15 gouttes/minute ou 50 ml/h. La durée totale de la perfusion est de une heure.

4.3. Contre-indications

Contre-indication relative en cas d'antécédents allergiques connus aux protéines hétérologues d'origine équine ou à l'un des excipients contenus dans VIPERFAV ([voir rubrique 4.4](#)).

Le risque mortel lié à l'envenimation l'emporte sur toute contre-indication potentielle.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- Le traitement doit être pris en charge en milieu hospitalier pour pouvoir contrôler au plus tôt toute réaction d'hypersensibilité immédiate.
- Compte tenu de la nature hétérologue de l'immunoglobuline équine antivenimeuse de vipères européennes, le risque d'effets indésirables de type anaphylactique devra toujours être évalué:
 - dans le but de détecter les personnes présensibilisées aux protéines hétérologues, un interrogatoire minutieux sur les antécédents allergiques du patient doit être effectué systématiquement en recherchant tout particulièrement l'existence d'injections antérieures de protéines hétérologues ayant provoqué (ou non), d'éventuelles réactions.
 - Les allergies au contact d'animaux, notamment les chevaux, voire les allergies alimentaires seront aussi recherchées.
- En cas de signes d'intolérance, réduire la vitesse de perfusion ou l'interrompre si nécessaire.
- Les signes cliniques d'une réaction allergique ou anaphylactique peuvent se confondre avec ceux de l'envenimation. Si des réactions allergiques ou anaphylactiques apparaissent, l'injection doit être arrêtée immédiatement.
- En cas de choc, le traitement symptomatique de l'état de choc devra être instauré.
- La perfusion devra toujours être débutée sous surveillance médicale étroite, à un rythme lent de 15 gouttes/minutes ou 50 ml/heure.
- Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par unité de prise, c'est-à-dire « sans sodium ».

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune interaction des fragments F(ab')₂ d'immunoglobuline équine antivenimeuse de vipères européennes avec d'autres médicaments n'a été rapportée.

4.6. Grossesse et allaitement

L'innocuité du produit au cours de la grossesse n'a pas été établie lors d'essais cliniques chez l'Homme. Compte tenu du risque mortel lié à l'envenimation, la grossesse n'est pas une contre-indication à l'instauration du traitement antivenimeux en post-exposition.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Rien ne suggère que ce médicament diminue l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Comme avec d'autres préparations de fragments F(ab')₂ équins, des réactions de type allergique immédiates ou retardées sont susceptibles de survenir.

Des réactions anaphylactoïdes associant urticaire, œdème de Quincke, hypotension, dyspnée, toux et érythème du visage ou un choc anaphylactique peuvent se produire. Cependant, le véritable choc anaphylactique reste exceptionnel.

Des réactions retardées comparables à la maladie sérique peuvent apparaître environ six jours après le début du traitement. Elles consistent en une réaction inflammatoire due à une activation du complément et à la formation de complexes immuns (réaction d'hypersensibilité de type III), parfois accompagnées de signes cliniques tels que fièvre, prurit, érythème ou urticaire, adénopathie et arthralgies. Ces réactions sont observées chez environ 1 % des sujets après administration de fragments F(ab')₂ équins.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés après administration de VIPERFAV:

Affections du système immunitaire

- Réactions anaphylactoïdes
- Choc anaphylactique.

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés

- Réactions immédiates
- Sueurs
- Eruption cutanée
- Réactions retardées
- Urticaire.

Affections gastro-intestinales

- Nausées.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

- Arthralgie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

- Fièvre.

Investigations

- Chute de tension modérée.

4.9. Surdosage

Pas de risque de surdosage connu.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Immunoglobulines spécifiques, Code ATC: **J06BB**.

VIPERFAV est une préparation de fragments F(ab')₂ d'immunoglobuline équine qui ont la propriété de neutraliser le venin des trois espèces de vipères: *Vipera aspis*, *Vipera berus*, *Vipera ammodytes*.

Ces F(ab')₂ d'immunoglobuline équine séquestrent les antigènes de venin présents dans la circulation sous la forme de complexes inactifs F(ab')₂- antigènes, diminuant la concentration en venin libre.

Expérimentalement, ils sont responsables d'une redistribution des antigènes du venin des sites périphériques tissulaires vers le compartiment vasculaire où ils sont complexés et inactivés.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

L'analyse des résultats de 13 patients envenimés a permis de mettre en évidence une relation linéaire entre la dose administrée et les concentrations initiales, avec une estimation de la demi-vie d'élimination des F(ab')₂ d'immunoglobuline équine de 40 à 105 heures. Ces données sont à considérer avec beaucoup de prudence compte tenu des limites expérimentales et de l'absence de données indiscutables dans la littérature.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les études précliniques n'ont montré aucun potentiel mutagène de VIPERFAV.
Aucune étude de reproduction, d'administration répétée, de tolérance locale ou générale n'a été réalisée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Chlorure de sodium, polysorbate 80 et eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

4 ml de solution en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (chlorobutyle) - boîte de 1.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Les 4 ml de solution doivent être dilués dans 100 ml de solution de chlorure de sodium à 0,9 pour cent avant administration.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé, de préférence par inactivation par la chaleur ou par incinération conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

SANOFI PASTEUR
2 AVENUE PONT PASTEUR
69007 LYON
FRANCE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 562 154-0 ou 34009 562154 0 9: 4 ml de solution en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (chlorobutyle) - boîte de 1.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Réservé à l'usage hospitalier.

Disponible sur le site : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0292374.htm>

ANNEXE 3

ViperaTAB®

Affinity Purified, European Viper Antivenom (Ovine Fab for Infusion)

Presentation: Each package contains two vials of ViperaTAB with each vial containing 100 mg of antigen binding fragments (Fab) in 4mL of 20mM sodium acetate buffer, pH 4.0. Fab fragments were derived from antibodies raised in sheep immunised with the venom of *Vipera berus*, the European adder.

Pharmaceutical form: Concentrate for solution for infusion

Potency: Each mL of ViperaTAB will neutralise not less than 100 mouse LD₅₀ of *V. berus* venom. Although vials may contain in excess of 5000 mouse LD₅₀ neutralising units, the minimum potency specification is 400 mouse LD₅₀ neutralising units per vial.

Indication: ViperaTAB is indicated for the treatment of moderate or severe envenoming by *V. berus*. Whilst animal data suggests that the antivenom may be of value in the treatment of envenomation by related snakes, namely *Vipera aspis* and *Vipera ammodytes*, this has not been confirmed by data in humans. MicroPharm Ltd makes no claims for the effectiveness of the product for treating *V. aspis* or *V. ammodytes* envenomation.

Dosage and administration: The liquid contents of two vials (total 8mL containing 200mg Fab fragments) should be aseptically injected into an infusion bag containing 100mL of isotonic saline and given by a single dose intravenous infusion over 30 minutes. Additional doses of two vials should be administered in a similar manner if signs and symptoms of envenomation are either not alleviated or recur.

Supportive and adjunctive therapy: The wound at the bite site should be cleaned with antiseptic and covered with a non-occlusive dry sterile dressing. A bitten extremity should be placed in the most comfortable position. Hypovolaemia may require the administration of intravenous fluids. Severe anaemia (from blood loss) may require blood transfusion. Anti-tetanus agents may be indicated. Analgesics may be administered for pain, however aspirin and other anti-platelet drugs should be avoided. Epinephrine, antihistamines, and corticosteroids are indicated when there are anaphylactoid reactions (urticaria, angio-oedema, hypotension and bronchospasm) due to the venom or antivenom. If the bite is on the face or neck, progressive oedema may compromise the airway. In such cases, early administration of antivenom and close attention to airway maintenance may be life saving.

Precautions:

General

ViperaTAB may contain mercury in the form of ethyl mercury from thiomersal, used in the manufacturing process. The final product contains less than 10µg of mercury per vial, which amounts to no more than 20µg of mercury per dose (based on a dose of 2 vials). While there are no definitive data on the toxicity of ethyl mercury, literature suggests that information related to methyl mercury toxicity may be applicable. Some patients may experience an allergic reaction to thiomersal and should inform their doctor if they have any known allergies.

Anaphylaxis, Anaphylactoid, and Allergic Reactions

Since the Fab fragment of the antibody lacks the antigenic determinants of the Fc fragment, it poses less of an immunogenic threat to patients than does an intact immunoglobulin molecule. Clinical experience with other Fab fragment products suggests that anaphylactoid reactions are rare but can occur and are related to the amount and rate of Fab administration. These reactions are temporal, self-limiting, and non life-threatening and may include, but are not limited to, mild urticaria, wheezing, flushing, and skin rash. Prior to administration of antivenom, appropriate therapy should be prepared. This may include 1:1000 adrenaline injection; an airway; oxygen; chlorpheniramine maleate (adults: 10mg intravenously; children: 0.2mg/kg intravenously); a corticosteroid or a plasma expander. An intravenous drip should be in place to administer other drugs if needed but adrenaline should only be given subcutaneously or intramuscularly. Constant attendance and observation of the patient for untoward reactions is required during and for at least an hour after the administration of the antivenom.

Storage conditions: The product should be stored at 2° to 8°C (36° to 46°F)

Manufactured by: MicroPharm Ltd, Station Road Industrial Estate, Newcastle Emlyn, SA38 9BY, United Kingdom

Distribution:

Sweden, Finland, Norway, Denmark, Iceland, Estonia, Latvia, Lithuania and Germany:

Swedish Orphan Biovitrum International AB, SE-112 76 Stockholm, Sweden

Tel +46 (0) 8 697 20 00

Fax +46 (0) 8 697 23 30

Rest of Europe:

Flynn Pharm Ltd, Hertlands House, Primett Road, Stevenage, Hertfordshire, SG1 3EE, UK

Tel +44 (0) 1438 727822

Fax +44 (0) 1438 727805

For supply on a named patient basis only

This is an unlicensed medicine

Date of last revision: 23 March 2011 (version 01)

ANNEXE 4

CONDUITE A TENIR POUR LA PRISE EN CHARGE DES ENVENIMENTS VIPERINES (Vipères de France)

Schéma proposé pour ViperaTab®

Description des couleuvres et vipères en France :

| COULEUVRE | VIPERA BERUS | VIPERA ASPIS |
|------------------------------------|---|---|
| Pupilles rondes | Pupilles en fente | Pupilles en fente |
| Queue effilée | Queue courte après le cloaque | Queue courte après le cloaque |
| 1 seule rangée d'écailles labiales | 2 rangées d'écailles labiales | 3 rangées d'écailles labiales |
| 9 grosses écailles sur la tête | 3 grosses écailles sur la tête : 1 frontale et 2 pariétales | Petites écailles semblables sur la tête |
| 2 écailles cloacales | Ecaille cloacale unique | Ecaille cloacale unique |
| Pas de crochet | Crochets rétractiles dans la gueule | Crochets rétractiles dans la gueule |

| GRADES D'ENVENIMATION | SYMPTOMES | TRAITEMENT |
|--|--|--|
| Grade 0 | Aucun symptôme, marque des crochets. | Surveillance 6h à l'hôpital. |
| Grade I | Œdème uniquement localisé au niveau de la morsure. Douleur modérée. | Ttt symptomatique. Surveillance 24h à l'hôpital. Bilan bio toutes les 12h. |
| Grade IIA Grade IIB | Œdème extensif (autour du point de morsure sur plus de 4cm ou en cas de morsure digitale dès que l'œdème atteint la main ou le pied) Et/ou suffusion hématiche au-delà des points de morsure Et/ou douleur intense. Grade IIA + Signes généraux* Et/ou biologiques ** | Administration de ViperaTab® = 1 perfusion = 2 ampoules Perfusion des 8ml (2 ampoules) dans 100ml de sérum physiologique sur 30 minutes, le plus précocement possible à renouveler 1 à 2 fois à 4h d'intervalle (voir posologie en page 2) |
| Grade III | Extension de l'œdème au tronc Et/ou signes généraux sévères*** | |

***Signes généraux :** digestifs (vomissements, douleurs abdominales), cardio-vasculaires (hypotension, bradycardie), neurologiques (ptôsis, paires crâniennes), autres...

****Signes biologiques de gravité :**

- Leucocytes >15 000/mm³
- Plaquettes < 150 000/mm³
- TP < 60%
- Fibrinogène < 2 g/L

*****Signes généraux sévères :** réaction anaphylactoïde, choc, OAP, coagulopathie, insuffisance rénale.

CONDUITE A TENIR

⇒ Traitement symptomatique :

- Soins locaux simples (désinfection)
- Exceptionnellement si nécrose ou hématome local d'un doigt, avis chirurgical pour excision.
- PAS de corticoïde, PAS d'HBPM ni HNF (aggravent l'hématome et allongent la durée d'hospitalisation), PAS d'antibiotiques systématiques.
- Surveillance horaire de l'extension de l'œdème vers un grade II.

⇒ Antalgiques : Palier 1 ou 2.

⇒ ViperaTab® : indiqué dès le grade IIA.

Viperatab® est un antivenin indiqué dans les envenimations modérés et sévères par *Vipera berus*.

En pratique et contrairement à Viperfav® qui ne nécessite qu'une seule administration, ViperaTab® doit être obligatoirement renouvelé.

Les indications posologiques sont celles proposées en cas d'envenimation par *V. berus*.

En cas d'envenimation par *V. aspis*, un avis spécialisé doit être pris pour adapter le schéma posologique proposé ci-dessous en fonction de l'efficacité de la perfusion initiale observée.

- Le plus précoce possible pour une efficacité optimale, mais possible jusqu'à 72h après la morsure.
- 2 ampoules (au total 8ml, 200mg de fragments Fab) initialement ; renouvelées au minimum une fois en fonction de l'évolution clinico-biologique

1 boîte de ViperaTab® = 1 perfusion = 2 ampoules d'antidote qu'il faut injecter en même temps

Pour *V. berus*, 1 traitement d'envenimation = 2 perfusions espacées de 4 h soit 2 boîtes = 2 ampoules dans la première perfusion puis 2 ampoules dans la seconde perfusion 4 heures après la fin de la première perfusion.

Pour *V. aspis*, minimum 2 perfusions et probablement 3 perfusions avec accord du CAP

- même posologie pour adultes/enfants/femmes enceintes.
- Perfusion des 8ml (2 ampoules) dans 100ml de sérum physiologique sur 30 minutes.
- Dépister des signes d'intolérance immédiate au Viperatab®.

⇒ Si suspicion de thrombose veineuse profonde du membre mordu :

Echo-doppler veineux et traitement de la thrombose veineuse profonde si nécessaire.

⇒ Suivi à J15 du patient:

Recherche de signes de maladie sérique

Recherche d'une gêne fonctionnelle persistante

Bibliographie:

http://www.toxinfo.org/antivenoms/resources/antivenom_uk-micropharm-viperatab_2011-03-23.pdf

Boels D., Hamel JF., Bretaudeau deguigne M., and Harry P. European viper envenomings: Assessment of Viperfav™ and other symptomatic treatments. *Clinical Toxicology* (2012); 50, 189–96

de Haro L., Bon C., Choumet V. Envenimation vipérine en France: Mise au point et découverte de nouvelles neurotoxines. In: Goudey-Perrière F., Benoit E., Marchot P., Popoff MR., eds. *Toxines émergentes: nouveaux risques*, Paris, France: Lavoisier Tec & Doc ed (2007);185 – 96.



**VIPERFAV, solution à diluer pour perfusion
Lot numéro K8120-1 :
Extension de péremption Jusqu'au 31 Décembre 2016**

Lyon, le 07 Juin 2016

Madame, Monsieur,

Suite à un arrêt temporaire de la production, nous rencontrons actuellement des difficultés d'approvisionnement en VIPERFAV, solution à diluer pour perfusion. Compte-tenu de la nécessité de disposer de fragments F(ab')₂ d'immunoglobuline équine antivenimeuse de vipères européennes, la durée de péremption du lot K8120-1 de VIPERFAV actuellement commercialisé a été prolongée jusqu'au 31 Décembre 2016, en accord avec l'ANSM et à titre exceptionnel.

Ainsi, les doses du lot K8120-1 de VIPERFAV que vous êtes susceptibles de détenir en stock restent valides jusqu'au 31 Décembre 2016.

Cette extension exceptionnelle de la durée de péremption de ce lot s'appuie sur de nouvelles données de stabilité du produit. Par ailleurs, ce lot fait l'objet d'un suivi renforcé de stabilité jusqu'à sa nouvelle date de péremption étendue.

Déclaration des effets indésirables

Les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance, au centre régional de pharmacovigilance dont ils dépendent géographiquement et dont les coordonnées sont disponibles sur le site internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr (rubrique « déclarer un effet indésirable ») ou au service d'information médicale et pharmacovigilance de Sanofi Pasteur MSD (voir ci-dessous).

Coordonnées du service d'information médicale et de pharmacovigilance

La pharmacovigilance et l'information médicale sont assurées par Sanofi Pasteur MSD qui reste à votre disposition pour toute information complémentaire au numéro de téléphone suivant : 0825 822 246.

Restant à votre disposition pour tout renseignement complémentaire, nous vous prions d'agréer, Madame, Monsieur, nos salutations distinguées.

Cécile CHARROIN,
Pharmacien Responsable
Sanofi Pasteur MSD France



**VIPERFAV, solution à diluer pour perfusion
Lot numéro K8120-1 :
Extension de péremption jusqu'au 30 Septembre 2017**

Lyon, le 14 Décembre 2016

Madame, Monsieur,

Suite à un arrêt temporaire de la production, nous rencontrons actuellement des difficultés d'approvisionnement en VIPERFAV, solution à diluer pour perfusion. Compte-tenu de la nécessité de disposer de fragments F(ab')₂ d'immunoglobuline équine antivenimeuse de vipères européennes, la durée de péremption du lot K8120-1 de VIPERFAV actuellement commercialisé a été prolongée jusqu'au 30 septembre 2017, en accord avec l'ANSM et à titre exceptionnel.

Ainsi, les doses du lot K8120-1 de VIPERFAV que vous êtes susceptibles de détenir en stock restent valides jusqu'au 30 septembre 2017.

Cette extension exceptionnelle de la durée de péremption de ce lot s'appuie sur de nouvelles données de stabilité du produit. Par ailleurs, ce lot fait l'objet d'un suivi renforcé de stabilité jusqu'à sa nouvelle date de péremption étendue.

Déclaration des effets indésirables

Les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance, au centre régional de pharmacovigilance dont ils dépendent géographiquement et dont les coordonnées sont disponibles sur le site internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr (rubrique « déclarer un effet indésirable ») ou au service d'information médicale et pharmacovigilance de Sanofi Pasteur MSD (voir ci-dessous).

Coordonnées du service d'information médicale et de pharmacovigilance

La pharmacovigilance et l'information médicale sont assurées par Sanofi Pasteur MSD qui reste à votre disposition pour toute information complémentaire au numéro de téléphone suivant : 0825 822 246.

Restant à votre disposition pour tout renseignement complémentaire, nous vous prions d'agréer, Madame, Monsieur, nos salutations distinguées.


Cécile CHARROIN,
Pharmacien Responsable Sanofi Pasteur MSD France

ANNEXE 7



Ministère des affaires sociales et de la santé

Direction générale de la santé

Sous-direction veille et sécurité sanitaire
Centre opérationnel de régulation et de réponse aux urgences
sanitaires et sociales (CORRUSS)
Corinne LOCATELLI-JOUANS
Tél. 01 40 56 78 91
corinne.locatelli-jouans@sante.gouv.fr

Direction générale de l'offre de soins

Sous-direction du pilotage de la performance des acteurs de
l'offre de soins
Bureau Qualité et sécurité des soins (PF2)
Agnès LAFOREST-BRUNEAUX
Tél. 01 40 56 69 86
agnes.laforest-bruneaux@sante.gouv.fr

La Ministre des affaires sociales et de la santé

à

Mesdames et Messieurs les directeurs généraux
des agences régionales de santé

INSTRUCTION N° DGS/CORRUSS/PP1/DGOS/PF2/2017/159 du 9 mai 2017 relative à la gestion
de la pénurie de sérum antivenimeux Viperfav® au cours de la saison estivale

Date d'application : immédiate

NOR : AFSP1714383J

Classement thématique :

Validée par le CNP, le 12 mai 2017 – Visa CNP 2017-72

Publiée au BO : oui

Déposée sur le site circulaires.gouv.fr : oui

| |
|---|
| Catégorie : santé publique, sécurité sanitaire |
| Résumé : La présente instruction vise à préciser la stratégie de gestion de la pénurie de sérum antivenimeux Viperfav® au cours de la saison estivale 2017. Elle prévoit notamment les actions à mener par les agences régionales de santé, les centres antipoison et de toxicovigilance (CAP-TV) et les établissements de santé. |
| Mots-clés : pénurie, sérum antivenimeux, ARS, ANSM, approvisionnement |
| Textes de référence : - Article L.5621-2 du Code de la santé publique |
| Textes abrogés : néant |
| Textes modifiés : néant |
| Annexes : - Annexe 1 : Etat des stocks de Viperfav ® présents dans les Pharmacies à Usage Intérieur au 25 avril 2017 |
| Diffusion : Agences régionales de santé (ARS) de métropole, Etablissements de santé, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES), Centres Anti-Poison et de Toxicovigilance (CAP-TV) |

La spécialité Viperfav® (solution à diluer pour perfusion), composée de fragments d'immunoglobulines d'origine équine antivenimeuse de vipères européennes, fait l'objet de tensions d'approvisionnement depuis avril 2015, suite à des difficultés de production du laboratoire Sanofi Pasteur (SP). Les délais de production communiqués par le laboratoire permettent de prévoir un retour à la normale des stocks à partir de l'été 2018.

Dans l'attente, afin de répondre aux besoins de la saison estivale 2017 et d'épargner les doses résiduelles en stock dans les PUI, la durée de conservation de l'unique lot a été prolongée jusqu'en septembre 2017 selon les mêmes modalités que précédemment. Les établissements de santé ont été informés par le laboratoire par courrier, le 1^{er} janvier 2017.

La présente instruction vise à préciser l'état des besoins en sérums antivenimeux en France métropolitaine et à présenter la stratégie de gestion en cette période de tension d'approvisionnement.

1. Etat des besoins en sérums antivenimeux

1.1. Les espèces de vipères présentes sur le territoire métropolitain

Quatre espèces de vipères sont présentes sur le territoire français selon la carte de répartition suivante :

- Vipère aspic (*Vipera aspis*),
- Vipère péliade (*Vipera berus*),
- Vipère de Séoane (*Vipera seoanei*),
- Vipère d'Orsini (*Vipera ursinii*)

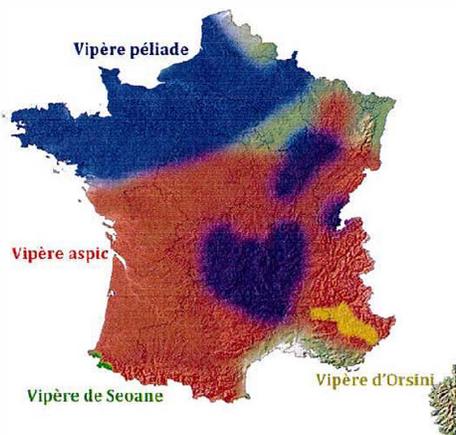


Figure 1 : carte de répartition des espèces de vipères (source : www.vipera.fr)

La vipère aspic est la plus fréquente en France métropolitaine et est présente sur les 2/3 sud du territoire. La vipère péliade est une espèce plus répandue en Europe du Nord et présente essentiellement dans les Hauts de France, Normandie, Bretagne et Grand-Est, soit le 1/3 nord du territoire. Certains départements ou régions sont totalement exempts de vipères : Corse, Bas-Rhin, Nord.

1.2. Epidémiologie des cas d'exposition à des vipères

L'analyse rétrospective réalisée par l'ANSES en lien avec le réseau des CAPTV rapporte annuellement de 257 à 334 cas d'exposition à serpents terrestres¹ de 2012 à 2016, avec une prédominance des cas en Pays de Loire, Nouvelle Aquitaine, Occitanie et Auvergne-Rhône Alpes.

Tableau I : Nombres annuels et mensuels des cas traités par sérum anti-venin de vipères du 01/01/2012 au 31/12/2016. Source : SICAP

| | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | Total |
|------------------|-----------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Janvier | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 2 |
| Février | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Mars | 3 | 1 | 4 | 2 | 1 | 11 |
| Avril | 4 | 10 | 5 | 10 | 7 | 36 |
| Mai | 11 | 13 | 14 | 17 | 23 | 78 |
| Juin | 11 | 29 | 27 | 22 | 22 | 111 |
| Juillet | 12 | 27 | 22 | 19 | 45 | 125 |
| Août | 13 | 23 | 21 | 21 | 26 | 104 |
| Septembre | 8 | 9 | 21 | 15 | 13 | 66 |
| Octobre | 3 | 1 | 3 | 0 | 4 | 11 |
| Novembre | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 | 3 |
| Décembre | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Total | 67 | 114 | 119 | 106 | 142 | 548 |

Il est cependant important de mentionner que le Système d'information commun des centres antipoison (SICAP) ne peut être considéré comme une source de données exhaustive pour le recensement des cas traités par anti-venin de vipère, car il n'existe pas d'obligation réglementaire de déclarer l'utilisation d'antidote au réseau des CAP-TV. L'enregistrement dans le SICAP des cas ayant bénéficié d'un antidote est donc très vraisemblablement sous-estimé.

Tableau II : Répartition régionale des administrations de sérum anti-venin de vipères du 01/01/2012 au 31/12/2016. Source : SICAP.

| | Nombre | Pourcentage |
|-----------------------------|------------|--------------|
| Pays de la Loire | 123 | 22,4 |
| Auvergne Rhône-Alpes | 85 | 15,5 |
| Centre Val de Loire | 76 | 13,9 |
| Nouvelle Aquitaine | 68 | 12,4 |
| Bretagne | 63 | 11,5 |
| Occitanie | 46 | 8,4 |
| Provence Alpes Côtes d'Azur | 30 | 5,5 |
| Ile de France | 20 | 3,6 |
| Normandie | 17 | 3,1 |
| Bourgogne - Franche Comté | 11 | 2,0 |
| Grand-Est | 6 | 1,1 |
| Hauts-De-France | 3 | 0,5 |
| Total | 548 | 100,0 |

¹ Serpents correspondant à une vipère ou à un serpent terrestre « sans autre » précision lorsque celui-ci n'avait pas pu être identifié. Les couleuvres ont été exclues de l'étude.

1.3. Point sur les thérapeutiques existantes

Il est rappelé en préalable que, devant tout cas d'envenimation, il est indispensable de solliciter l'avis du CAP-TV régional.

A ce jour seule la spécialité Viperfav® est commercialisée en France. Pour mémoire, Viperfav® est composé de fragments F(ab')₂ d'immunoglobulines d'origine équine et produits à partir des venins de 3 espèces européennes : *Vipera aspis*, *Vipera berus* et *Vipera ammodytes*. L'expérience et l'état des connaissances actuelles permettent d'affirmer que l'administration d'une dose unique de Viperfav® est généralement suffisante et permet une amélioration clinique significative dans les 5 heures. L'avis d'un toxicologue est recommandé pour déterminer s'il est nécessaire d'administrer une dose supplémentaire.

Par ailleurs une autre spécialité est disponible et est très utilisée dans le nord de l'Europe où elle correspond aux besoins au regard de la faune présente. Cette spécialité, Viperatab®, est composée de fragments d'immunoglobulines d'origine ovine et produits à partir du venin de *Vipera berus*. Cette spécialité est efficace sur les manifestations cliniques induites par les enzymes présentes dans les venins de vipères. Elle permet principalement de répondre aux morsures de vipères péliades. Néanmoins, n'ayant pas d'effet sur la neurotoxine présente dans le venin de vipères aspic, son efficacité sera partielle en cas de morsure par cette espèce. Par ailleurs à la différence de Viperfav®, l'administration de Viperatab® doit nécessairement être renouvelée 5 à 6 heures après la première dose.

1.4. Etat des stocks et évaluation des besoins

A ce jour, le laboratoire SP ne dispose plus de stock de Viperfav® à son niveau. Le recensement effectué au 25 avril 2017 par le CORRUSS via les ARS dans les différentes PUI montre qu'elles disposent d'environ 206 flacons (unidose de 4 ml de sérum antivenimeux) au total (cf. annexe 1).

Par ailleurs, au vu des données de vente de Viperfav® et de l'étude des cas rapportés au réseau des CAP-TV d'administration d'antivenimeux, le besoin annuel est estimé à environ 150 flacons, avec une prédominance des besoins en Pays de Loire, Auvergne-Rhône Alpes, Centre Val de Loire et Nouvelle Aquitaine.

2. Stratégie de gestion de la pénurie de Viperfav® au cours de l'été 2017

La stratégie de gestion repose sur les principes suivants :

- L'importation de flacons de Viperatab® pour les mettre à disposition des prescripteurs dans les régions où *Vipera berus* est présent : Hauts-de-France, Normandie, Bretagne (Finistère et Côtes d'Armor), Grand-Est (Ardennes et Marne) ;
- La relocalisation des stocks de Viperfav® présents dans ces régions vers des régions où *Vipera aspis* est présente et où les stocks actuels de sérum antivenimeux sont insuffisants : Pays de la Loire et Provence-Alpes-Côte d'Azur.

Cette stratégie de gestion implique à la fois l'organisation de relocalisation de stocks entre les régions mais également de faciliter les dépannages inter-hospitaliers, au niveau régional. Il s'agit de permettre la prise en charge, de la manière la plus adaptée, les cas d'envenimation nécessitant l'administration de sérum antivenimeux dans les 6 premières heures.

2.1. Modalités de l'importation de Viperatab®

Une solution d'importation de ce médicament est mise en œuvre par l'ANSM dans les meilleurs délais. Toutefois ce médicament est dès à présent disponible en France avec Autorisation Nominative d'Utilisation (ATUn).

Les informations relatives à la mise à disposition de Viperatab® délivrée dans un premier temps avec ATU puis dans un deuxième temps dans le cadre d'une importation mise en place pendant la période de rupture de stock seront transmises par note et disponibles sur le site internet de l'ANSM dans la rubrique ruptures de stock.

Dans ces conditions, les établissements des régions concernées Hauts-de-France, Normandie, Bretagne (Finistère et Côtes d'Armor), Grand-Est (Ardennes et Marne) pourront constituer un stock d'urgence qui devra comporter un nombre suffisant de flacons permettant la prise en charge d'un patient, soit un stock d'au moins quatre flacons de Viperatab®.

Vous veillerez à ce que les établissements passent effectivement commande auprès du laboratoire concerné. Vous les sensibiliserez également aux différences entre les produits, notamment en termes d'indication et de posologie, en leur rappelant la nécessité de se rapprocher du CAP-TV territorialement compétent.

2.2. Modalités de relocalisation des stocks de Viperfav®

La relocalisation des stocks de Viperfav® consiste à transférer tout ou partie des stocks détenus par les établissements de santé mentionnés dans le tableau ci-dessous vers les établissements de santé situés dans les zones où les stocks sont insuffisants dès la réception de leur stock de Viperatab®. La relocalisation se fera selon la répartition suivante :

| Région | Département | Etablissement de santé | Stock de Viperfav ⁴ | Etablissement destinataire | Département | Région |
|-----------------|---------------------|---------------------------------------|--------------------------------|----------------------------|-----------------------|---------------|
| Hauts de France | Aisne (02) | CH Saint Quentin | 1 | CHU de Nice | Alpes Maritimes (06) | PACA |
| | | CH Laon | 1 | | | |
| | Nord (59) | CHRU de Lille | 2 | | | |
| | Somme (80) | CHU Amiens | 1 | | | |
| Grand-Est | Ardennes (08) | Groupe Hospitalier Sud Ardennes | 1 | CHU du Mans | Sarthe (72) | Pays de Loire |
| | Calvados (14) | CHU de Caen | 7 | | | |
| ARS Normandie | Eure (27) | CH Evreux (urgences) | 1 | | | |
| | | CH Vermon (urgences) | 1 | | | |
| | Manche (50) | Centre Hospitalier du Cotentin | 1 | CHU d'Angers | Maine et Loire (49) | |
| | | CH Mémorial France Etat-Unis (St-Jo) | 2 | | | |
| | | CH Avranches-Granville | 1 | | | |
| | Seine-Maritime (76) | CHU de Rouen (PUI) | 2 | CHU de Nantes | Loire Atlantique (44) | |
| | | Groupement hospitalier du Havre (PUI) | 1 | | | |
| | | CH Dieppe (urgences) | 1 | | | |
| ARS Bretagne | Côtes d'Armor (22) | CH - Saint-Brieuc | 3 | | | CHU de Nantes |
| | | CH - Guingamp | 1 | | | |
| | | CH - Palmarol | 1 | | | |
| | | CH - Dinan | 1 | | | |
| | Finistère (29) | CH Morlaix | 4 | CH de La Roche-sur-Yon | Vendée (85) | |
| | | CH - Douarnenez | 1 | | | |
| | | CHU Brest - Site Morvan | 1 | | | |

La logistique de cette relocalisation sera assurée par un transporteur habilité par le laboratoire Sanofi-Pasteur, dont les coordonnées seront transmises par l'ANSM dans la note mentionnée ci-dessus. Les coûts relatifs à ce transport seront pris en charge par Sanofi-Pasteur.

La procédure pour l'établissement de santé concerné est la suivante :

- Contacter le transporteur pour organiser le transfert du stock de Viperfav® vers l'établissement destinataire ;
- Transmettre une attestation de conservation conforme aux Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière et respectant les conditions précisées dans le RCP du médicament établie par le pharmacien gérant de la PUI. Cette attestation sera remise au pharmacien gérant de l'établissement destinataire ;
- Transmettre la facture correspondant au prix d'achat des unités de Viperfav® transmises à l'attention de l'établissement destinataire ;
- Etablir la facture correspondant au coût du transport au laboratoire Sanofi-Pasteur.

2.3. Modalités de dépannage inter-hospitalier au niveau régional

Conformément à l'article L.5126-2 du code de la santé publique, le directeur général de l'agence régionale de santé prend un arrêté autorisant, pour la saison estivale 2017, les établissements de

santé détenteurs de Viperfav® à approvisionner d'autres pharmacies à usage intérieur de la région.

Par ailleurs, les établissements détenteurs de Viperfav® :

- Renseignent l'état de leur stock en temps réel, en fonction de l'organisation locale mise en place par l'ARS et de l'outil de suivi de stock existant dans leur région (ex. logiciel SLOGAN) afin que les CAP-TV et les SAMU en soient informés ;
- S'engagent à effectuer des dépannages inter hospitaliers en tant que de besoin ;
- Rendent compte à l'ARS des difficultés éventuellement rencontrées.

3. Suivi de la situation au cours de l'été 2017

Nous vous remercions de coordonner le suivi des stocks de Viperfav®, tout au long de la saison estivale 2017 et de signaler sans délai toute difficulté au CORRUSS selon les modalités habituelles.

L'ANSES et le réseau des CAP-TV ont mis en place un suivi prospectif des cas de morsure par des vipères afin d'estimer :

- Le nombre de cas de morsure par des vipères, ainsi que le grade de la morsure ;
- Le nombre de cas traités par sérum anti-venin, ainsi que le nom et le nombre de doses de sérum administré ;
- La localisation géographique de survenue des morsures et du traitement de l'envenimation.

Un bilan sera transmis au CORRUSS de façon bihebdomadaire ou plus fréquemment en fonction de l'actualité sanitaire.

Nous vous remercions donc de diffuser cette instruction aux établissements de santé, aux CAP-TV et aux SAMU de votre région et de veiller à la mise en œuvre des dispositions qu'elle contient par chacun des acteurs. Vous transmettez toute difficulté rencontrée au niveau national au CORRUSS.

Le directeur général de la santé



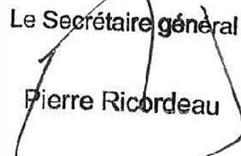
Benoit VALLET

La directrice générale de l'offre de soins par
interim



Katia JULIENNE

Le Secrétaire général



Pierre Ricordeau

Annexe 1 : Etat des stocks de Viperfav ● présents dans les PUI au 25 avril 2017

| ARS | Département | Nom de l'établissement | Nombre de flacons Viperfav* en stock | Numéro de lot | Date de péremption |
|----------------------------|---|---|--|----------------|-----------------------|
| Nouvelle Aquitaine | Charente (15) | CH Angoulême | 1 | | |
| | Charante-Maritime (17) | CH la rochelle | 1 | K8120-1 | 30/09/2017 |
| | | CH Rochefort | 1 | | 30/09/2017 |
| | | CH Saintes | 3 | | 30/09/2017 |
| | | CH Royan | 1 | K8120-1 | 30/09/2017 |
| | Corrèze (19) | CH Brives | 1 | | |
| | | CH Tulle | 1 | | 30/09/2017 |
| | Creuse (23) | CH gueret | 1 | K8120-1 | 30/09/2017 |
| | Dordogne (24) | ch PERIGUEUX | 2 | K8120-1 | 30/09/2017 |
| | Gironde (33) | CHU Bordeaux | 3 | | |
| | | Ch St Foy la grande | 1 | K8120-1 | 30/03/2017 |
| | Landes (40) | CH mcmt de marsan | 1 | K8120-1 | 30/09/2017 |
| | | CH Dax | 1 | | |
| | Pyrénées Atlantiques (64) | CH Pau | 1 | K8120-1 | 30/09/2017 |
| | | CH de bayonne | 1 | | |
| | Deux-Sevres (79) | CH Niort | 1 | | 30/09/2017 |
| | | CH Nord 2 sevres | 2 | | 30/09/2017 |
| Vienne (86) | CHU Poitiers | 3 | | | |
| Haute Vienne (87) | CH Limoges | 1 | K8120-1 | 30/09/2017 | |
| | CH St Junien | 1 | | | |
| | CH et Yrieix | 9 | | | |
| Auvergne-Rhône-Alpes | Ain (01) | 01000024 - CH FLEYRIAT | 3 | K8120-1 | 30-09-2017 |
| | | 010005239 - CH DU HAUT BUGEY SITE GEOVREISSET | 1 | K8120-1 | 30-09-2017 |
| | Allier (03) | 030000061 - CH MOLLINS YZEURE | 1 | K8120-1 | 30-09-2017 |
| | | 030000087 - CH „ACOLLES JACARIN VICHY | 1 | K8120-1 | 30-09-2017 |
| | Ardèche (07) | 070000179 - CH D'ARDÈCHE NORD | 1 | K8120-1 | 30-09-2017 |
| | | 260000011 - CH DE VAIFFAN | 4 | K8120-1 | 30-09-2017 |
| | Drôme (26) | 260000146 - CH DE CRÉST | 1 | K8120-1 | 30-09-2017 |
| | | 380000016 - HOPITAL NORD CHILIZAN | 1 | K8120-1 | 30-09-2017 |
| | Isère (38) | 380000026 - CH DE LA MURE | 1 | K8120-1 | 30-09-2017 |
| | | 380000034 - CH PIERRE OUDOT BOURGOIN JALLIEU | 2 | K8120-1 | 30-09-2017 |
| | | 420000210 - CH DE ROANNE | 4 | K8120-1 | 30-09-2017 |
| | Loire (42) | 420000267 - CH DU FOREZ SITE DE FEURS | 1 | K8120-1 | 30-09-2017 |
| | | 420000226 - CH DU FOREZ SITE DE MONTBRISON | 1 | K8120-1 | 30-09-2017 |
| | | 420000234 - CH DE FIRMINY | 4 | K8120-1 | 30-09-2017 |
| | Haute Loire (43) | 430000117 - CH LE PUY - EMILE ROUX | 1 | K8120-1 | 30-09-2017 |
| | Puy-de-Dôme (63) | 630000420 - CH „SSOIRE FAULARDIER | 1 | K8120-1 | 30-09-2017 |
| | Rhône (69) | 690783154 - HOPITAL EDOUARD HERRIOT | 3 | K8120-1 | 30-09-2017 |
| | | HCL-phcie centrale | 1 | K8120-1 | 30-09-2017 |
| | | HCL grpt hospitalier sud | 1 | K8120-1 | 30-09-2017 |
| Savoie (73) | 690075339 - HOPITAL FEMME MERE ENFANT | 1 | K8120-1 | 30-09-2017 | |
| | 730000031 - CH METROPOLE SAVOIE - SITE CHAMBERY | 1 | K8120-1 | 30-09-2017 | |
| Haute Savoie (74) | 730000030 - CH DE SAINT JEAN DE MAURIENNE | 1 | K8120-1 | 30-09-2017 | |
| | 740781141 - CENTRE HOSPITALIER ALPES-LEMAN | 1 | K8120-1 | 30-09-2017 | |
| | 740781141 - CENTRE HOSPITALIER ALPES-LEMAN | 1 | K8120-1 | 30-09-2017 | |
| Centre-Val de Loire | Cher (18) | Centre hospitalier "Jacques-Coeur" | 2 | K8120-1 | 30/09/2017 |
| | | Centre hospitalier | 2 | K8120-1 | 30/09/2017 |
| | Eure-et-Loir (28) | Centre hospitalier Louis Pasteur | 4 | K8120-1 | 30/09/2017 |
| | | Centre hospitalier Victor Rousselin | 1 | K8120-1 | 30/09/2017 |
| | Indre (36) | Centre hospitalier | 2 | K8120-1 | 30/09/2017 |
| | | Centre hospitalier La Tour Blanche | 3 | K8120-1 | 30/09/2017 |
| | Indre-et-Loire (37) | Centre hospitalier intercommunal | 1 | K8120-1 | 30/09/2017 |
| | | Clinique de "Alliance" | 1 | K8120-1 | 30/09/2017 |
| | Loir-et-Cher (41) | Centre hospitalier régional et universitaire | 1 | Non communiqué | Non communiqué |
| | | Centre hospitalier Simone Veil | 4 | K8120-1 | 30/05/2017 |
| Loiret (45) | Centre hospitalier | 2 | K8120-1 | 30/05/2017 | |
| | Centre hospitalier de l'agglomération montargoise | 2 | K8120-1 | 30/05/2017 | |
| | Centre hospitalier P. Desarnauds | 2 | K8120-1 | 30/05/2017 | |
| Bourgogne-Franche-Comté | Côte d'Or (21) | Centre hospitalier régional n°Orléans | 4 | K8120-1 | 30/09/2017 |
| | | CHU Dijon | 3 | | |
| | Doubs (25) | CH Besançon | 2 | K8120-1 | 12/2016 |
| | | CH Haute Comté-Pontarlier | 2 | | |
| | Nievre (58) | CH Nevers | 2 | K8120-1 | |
| Saône-et-Loire (71) | CH Chalon/Saône | 2 | | | |
| Yonne (85) | CH Joigny | 1 | K8120-1 | 30/09/2017 | |
| Territoire de Belfort (90) | Hopital Nord Franche Comté | 1 | K8120-1 | | |

| ARS | Département | Nom de l'établissement | Nombre de flacons Viperfav ¹ en stock | Numéro de lot | Date de péréemption |
|----------------------------|--|---|--|-------------------|------------------------|
| Ile De France | Seine et Marne (77) | Centre hospitalier général Fontainebleau | 1 | K8120-1 | |
| | | CH Nemours | 1 | K8120-1 | |
| | Yvelines (78) | CH F. Quesnay | 2 | K8120-1 | |
| | | CH Sud Francilien - Corbeil Essonne | 1 | K8120-1 | |
| | Essonne (91) | Centre hospitalier sud Essonne - Site Dourdan | 1 | K8120-1 | |
| | | Centre hospitalier sud Essonne - Site Etampes | 1 | K8120-1 | |
| | Hauts de Seine (92) | Pharmacie centrale des Hôpitaux (AGPES) | 1 | K8120-1 | |
| Val de Marne (94) | LABEGIN | 1 | K8120-1 | | |
| Val d'Oise (95) | CH René Dubos | 1 | K8120-1 | | |
| Occitanie | Aveyron (12) | Centre hospitalier de Millau | 1 | K8120-1 | 30/09/2017 |
| | | Centre hospitalier de Saint Affrique | 1 | K8120-1 | 30/09/2017 |
| | Gard (30) | Centre hospitalier de Bagnols-sur-Cèze | 1 | K8120-1 | 30/09/2017 |
| | Haut Garonne (31) | Centre hospitalier Universitaire de Toulouse | 1 | K8120-1 | 30/09/2017 |
| | Lot (46) | Centre hospitalier de Cahors | 1 | K8120-1 | 30/09/2017 |
| | Lozère (48) | Centre hospitalier de Mende | 1 | K8120-1 | 30/09/2017 |
| | Hautes-Pyrénées (65) | Centre hospitalier de Bigorre | 1 | K8120-1 | 30/09/2017 |
| | | Centre hospitalier de Lourdes | 1 | K8120-1 | 30/09/2017 |
| | | Hôpitaux de Lannemezan | 1 | K8120-1 | 30/09/2017 |
| | Pyrénées Orientales (66) | Centre hospitalier de Perpignan | 2 | K8120-1 | 30/09/2017 |
| Tarn (81) | Centre hospitalier d'Albi | 1 | K8120-1 | 30/09/2017 | |
| Grand-Est | Meurthe et Moselle (54) | CHRU NANCY | 4 | | |
| | Moselle (57) | Hôpital Bel-Air - Thionville | 1 | | |
| | | Hôpital Mercy - Metz | 3 | | |
| | Bas Rhin (67) | Hôpitaux Universitaires de Strasbourg | 1 | | |
| | | Hôpitaux Civils de Colmar | 1 | | |
| | Haut Rhin (68) | Centre Hospitalier Ouest Vosgien, Site de Neufchâteau | 1 | | |
| Arcennes (03) | CH Charleville Mezieres | 1 | | | |
| Bretagne | Côtes d'Armor (22) | CH - Saint-Brieuc | 3 | K8120-1 | 30 septembre 2017 |
| | | CH - Guingamp | 1 | | 30 septembre 2017 |
| | | CH - Paimpol | 1 | | 30 septembre 2017 |
| | | CH - Dinan | 1 | | 30 septembre 2017 |
| | Finistère (29) | CH - Morlaix | 4 | K8120-1 | 30 septembre 2017 |
| | | CH - Bournenez | 1 | K8120-1 | 30 septembre 2017 |
| | | CHU Brest - Site Morvan | 1 | | 30 septembre 2017 |
| | Ile et Vilaine (35) | CHU Rennes - Portchaillou | 1 | | 30 septembre 2017 |
| | | CH - Redon | 3 | K8120-1 | 30 septembre 2017 |
| | Morbihan (56) | CHBA - Vannes | 2 | K8120-1 | 30 septembre 2017 |
| CHBS - Lorient | | 4 | K8120-1 | 30 septembre 2017 | |
| Hauts de France | Aisne (02) | CH Saint Quentin | 1 | K8120-1 | |
| | | CH Laon | 1 | K8120-1 | 30/03/2017 |
| | Nord (59) | CHRU de Lille | 2 | K8120-1 | 30/09/2017 |
| | Somme (80) | CHU Amiens | 1 | K8120-1 | |
| Normandie | Calvados (14) | CHU de Caen | 2 | K8120-1 | 30/09/2017 |
| | | | | | |
| | Eure (27) | CH Evreux (urgences) | 1 | K8120-1 | 30/09/2017 |
| | | CH Vernon (urgences) | 1 | K8120-1 | 30/09/2017 |
| | Manche (50) | Centre Hospitalier du Cotentin | 1 | K8120-1 | 30/09/2017 |
| | | CH Mémorial France Etat Unis (St Lô) | 2 | K8120-1 | 30/09/2017 |
| | | CH Avranches-Granville | 1 | K8120-1 | 30/09/2017 |
| Seine Maritime (76) | CHU de Rouen (PUJ) | 2 | K8120-1 | 30/09/2017 | |
| | Groupement hospitalier du Havre (P.J.) | 1 | K8120-1 | 30/09/2017 | |
| | CH Dieppe (urgences) | 1 | K8120-1 | 30/09/2017 | |
| Provence-Alpes-Cote-d'Azur | Alpes Maritimes (06) | CHU de Nice | 1 | | |
| | Bouches du Rhône (13) | APHM | 1 | | |
| | | Vaucluse (84) | CH d'AVIGNON | 2 | |
| Pays de la Loire | Loire Atlantique (44) | CHU Nantes | 2 | K8120-1 | 30 sept 2017 |
| | Maine et Loire (49) | CHU Angers | 1 | K8120-1 | 30 sept 2017 |
| | | CH Cholet | 2 | K8120-1 | 30 sept 2017 |
| | Mayenne (53) | CH Laval | 2 | K8120-1 | 30 sept 2017 |
| | Sarthe (72) | CH La Ferté-Bernard | 1 | K8120-1 | 30 sept 2017 |
| | | | | | |
| | Vendée (85) | CHLWO Challans | 1 | K8120-1 | 30 sept 2017 |
| CHD La Roche sur Yon | | 1 | K8120-1 | 30 sept 2017 | |

ANNEXE 8 :



INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de santé

Août 2018

Remise à disposition de la spécialité VIPERFAV, coexistence temporaire de VIPERFAV et VIPERATAB et rappel des différences entre les deux spécialités :

Précision sur les modalités d'administration de Viperatab avec renouvellement systématique de la seconde dose*

Information destinée aux urgentistes, réanimateurs, pharmaciens hospitaliers et aux Centres Antipoison et de Toxicovigilance.

Madame, Monsieur, Chère Consoeur, Cher Confrère,

En accord avec l'ANSM, le laboratoire INRESA souhaite vous informer de la remise à disposition, depuis le **12 juin 2018, de la spécialité VIPERFAV.**

La spécialité **VIPERFAV**, solution à diluer pour perfusion, était en rupture de stock. Afin d'assurer la continuité de l'approvisionnement en fragments d'immunoglobulines antivenimeuses de vipères en France, le laboratoire INRESA avait mis à disposition, depuis le **19 mai 2017**, un médicament initialement destiné au marché du Royaume-Uni : **VIPERATAB**, solution à diluer pour perfusion.

Désormais, **le laboratoire INRESA** a décidé de cesser la distribution du stock restant de VIPERATAB et de ne distribuer que le VIPERFAV.

Néanmoins, il est possible que ces produits soient tous deux disponibles dans la PUI de votre établissement.

Aussi, nous attirons votre vigilance sur les différences entre ces deux spécialités, afin de limiter le risque d'erreur médicamenteuse. En effet, le laboratoire INRESA a été informé d'une déclaration d'un cas grave de pharmacovigilance dû à l'administration de VIPERATAB en suivant le protocole d'administration du VIPERFAV (administration initiale d'un flacon au lieu de deux, conduisant à des complications par sous dosage).

Pour cela, vous trouverez ci-dessous un tableau comparatif des deux spécialités prenant en compte les recommandations élaborées par les Centres Anti-Poison :

| | VIPERFAV® | VIPERATAB® |
|----------------------------|---|---|
| Indications thérapeutiques | Traitement des envenimations (grade II ou III) par les vipères européennes (<i>Vipera aspis</i> , <i>Vipera berus</i> , <i>Vipera ammodytes</i>) | Traitement des envenimations modérées à sévères par les vipères <i>Vipera berus</i> . Des données sur modèle animal suggèrent un bénéfice de ce médicament dans le traitement des envenimations par les vipères <i>Vipera aspis</i> , <i>Vipera ammodytes</i> , mais ceci n'a pas été confirmé par des données chez l'homme. |
| Composition | Fragments F(ab')₂ d'immunoglobuline équine antivenimeuse de vipères européennes neutralisant les venins de <i>Vipera aspis</i> , <i>Vipera berus</i> , <i>Vipera ammodytes</i> . | Fragments F(ab) d'immunoglobuline ovine antivenimeuse de vipère européenne neutralisant le venin de <i>Vipera berus</i> . |
| Présentation | Flacon de 4 ml de solution | Ampoule de 4 ml de solution |
| Posologie | La dose initiale recommandée est une perfusion de 4 ml de fragments F(ab') ₂ de Viperfav, → soit 1 flacon. | La dose initiale recommandée est une perfusion de 8 ml de fragments F(ab) de Viperatab, → soit 2 ampoules. |

| | VIPERFAV® | VIPERATAB® |
|-----------------------|---|---|
| | Selon l'évolution clinique , cette perfusion peut être renouvelée 2 fois à 5 heures d'intervalle . | Cette perfusion doit être administrée le plus précocement possible et doit être systématiquement renouvelée une fois (voire deux fois pour <i>Vipera aspis</i>) à 4 heures d'intervalle* . |
| Mode d'administration | <p>Les 4 ml de la solution (1 flacon de Viperfav) doivent être dilués dans 100 ml de NaCl à 0,9 %.</p> <p>La durée totale de la perfusion est de 1 heure. <i>La perfusion devra toujours être débutée sous surveillance médicale étroite, à une vitesse de perfusion réduite à 15 gouttes/minute ou 50 ml/h.</i></p> <p>L'administration se fait en perfusion intraveineuse lente sous surveillance médicale.</p> | <p>Les 8 ml de la solution (2 ampoules de Viperatab) doivent être dilués dans 100 ml de NaCl à 0,9%.</p> <p>La durée totale de perfusion est de 30 minutes.</p> <p>Une surveillance médicale étroite est requise <i>a minima</i> pendant une heure après l'administration de Viperatab.</p> |
| Recommandations | <p>Rappel de l'importance :</p> <ul style="list-style-type: none"> . d'une désinfection locale soigneuse de la plaie, . d'un interrogatoire minutieux sur les antécédents allergiques du patient, . d'une surveillance étroite en milieu hospitalier afin de pouvoir contrôler au plus tôt toute réaction d'hypersensibilité immédiate. <p>Compte-tenu de la nature hétérologue des immunoglobulines antivenimeuses de vipères qu'elles soient d'origine équine ou ovine, des réactions anaphylactoïdes peuvent se produire. Cependant, le véritable choc anaphylactique reste exceptionnel.</p> | |

Aussi, il est rappelé :

- **aux médecins**, de se référer à la notice ou équivalent de chacun de ces médicaments pour disposer d'une information complète avant administration. L'avis d'un toxicologue auprès d'un centre antipoison et de toxicovigilance de référence est recommandé avant l'administration et un éventuel renouvellement du traitement.

- **aux pharmaciens**, en raison de la possible coexistence des deux produits dans votre PUI, de relayer cette information auprès des prescripteurs et des services concernés à chaque délivrance d'un de ces deux produits. Un feuillet synthétisant ces différences devra être remis avec chaque boîte dispensée. Ce feuillet vous sera fourni par le laboratoire INRESA avec chaque boîte de Viperfav livrée (voir annexe).

Déclaration des effets indésirables :

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament auprès de votre Centre Régional de Pharmacovigilance ou sur www.signalement-sante.gouv.fr.

Pour plus d'information sur les médicaments, consultez :

<http://ansm.sante.fr>, ou <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>.



Information médicale

Pour toute demande d'information complémentaire, contactez le laboratoire INRESA par téléphone au 03 89 70 76 60 ou par fax au 03 89 70 78 65.

Nous vous prions d'agréer, Madame, Monsieur, chère Consoeur, cher Confrère, l'expression de nos salutations distinguées.

Thierry GILLARD
Pharmacien responsable

BIBLIOGRAPHIE

1. WHO | Governing Body Documentation [Internet]. [cité 30 mars 2020]. Disponible sur: <https://apps.who.int/gb/>
2. Mermet C. Utilité du site de localisation et de gestion des antidotes (SLOGAN) en toxicovigilance [Internet]. Th : Médecine : Université de Bordeaux : 2016. Disponible sur : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01409140>
3. Mégarbane B, Oberlin M, Alvarez JC, Balen F, Beaune S, Bédry R, et al. Management of pharmaceutical and recreational drug poisoning. *Ann Intensive Care*. 23 nov 2020;10(1):157.
4. De Haro L, Le Roux G, Abadie E, Boels D, Delcourt N, Maillot A, et al. ANSES - Rapport d'étude de toxicovigilance. Surveillance saisonnière des intoxications accidentelles par des champignons. Bilan des cas enregistrés par les centres antipoison (de juillet à décembre 2021). *juill 2022*;28.
5. Mattison Chris. *Tous les serpents du monde*. Delachaux et Niestlé. Paris; 2014.
6. Bauchot Roland. *Les serpents*. Bordas. Paris; 1994.
7. Mattison Chris. *Serpents passion*. Hachette livre. 2000.
8. Ferri Vincenzo. *Serpents de France et d'Europe*. De Vecchi S.A. Paris; 2011. 95 p.
9. THE REPTILE DATABASE [Internet]. [cité 26 mars 2020]. Disponible sur : <http://www.reptile-database.org/>
10. WHO Blood Products and related Biologicals Animal sera Antivenons frames page [Internet]. [cité 26 mars 2020]. Disponible sur : <https://apps.who.int/bloodproducts/snakeantivenoms/database/>
11. Gutiérrez JM, Calvete JJ, Habib AG, Harrison RA, Williams DJ, Warrell DA. Snakebite envenoming. *Nat Rev Dis Primer*. 14 sept 2017;3:17063.
12. Boels D, Hamel JF, Bretaudeau Deguigne M, Harry P. European viper envenomings: Assessment of ViperfavTM and other symptomatic treatments. *Clin Toxicol Phila Pa*. mars 2012;50(3):189-96.
13. de Haro L, Glaizal M, Tichadou L, Blanc-Brisset I, Hayek-Lanthois M. Asp Viper (*Vipera aspis*) Envenomation: Experience of the Marseille Poison Centre from 1996 to 2008. *Toxins*. 24 nov 2009;1(2):100-12.
14. WHO. WHO - Snakebite Information and Data Platform [Internet]. [cité 10 déc 2022]. Disponible sur : <https://www.who.int/teams/control-of-neglected->

tropical-diseases/snakebite-envenoming/snakebite-information-and-data-platform/overview

15. CalPhotos [Internet]. [cité 2 avr 2020].
Disponible sur : <https://calphotos.berkeley.edu/>
16. Chippaux Jean-Philippe. Venins de serpent et envenimations [Internet]. IRD Editions. Venins de serpent et envenimations. Marseille; 2002 [cité 4 avr 2020]. 288 p. Disponible sur : <http://books.openedition.org/irdeditions/10625>
17. De Haro L, Robbe-Vincent A, Saliou B, Valli M, Bon C, Choumet V. Unusual neurotoxic envenomations by *Vipera aspis aspis* snakes in France. *Hum Exp Toxicol*. mars 2002;21(3):137-45.
18. De Haro L. Management of snakebites in France. *Toxicon*. 15 sept 2012;60(4):712-8.
19. Giribaldi J, Kazandjian T, Amorim FG, Whiteley G, Wagstaff SC, Cazals G, et al. Venomics of the asp viper *Vipera aspis aspis* from France. *J Proteomics*. avr 2020;218:103707.
20. Envenoming by viper bites in France: Clinical gradation and biological quantification by ELISA. *Toxicon*. 1 mai 1992;30(5-6):599-609.
21. Boels D, Hamel JF, Le Roux G, Labadie M, Paret N, Delcourt N, et al. Snake bites by European vipers in Mainland France in 2017-2018: comparison of two antivenoms Viperfav® and Viperatab®. *Clin Toxicol Phila Pa*. 5 mars 2020;1-8.
22. Jollivet V, Hamel JF, De Haro L, Labadie M, Saponi JM, Cordier L, et al. European viper envenomation recorded by French poison control centers: A clinical assessment and management study. *Toxicon Off J Int Soc Toxicology*. 15 déc 2015;108:97-103.
23. Guiavarch, Michel, Médus, Marie, Tichadou, Lucia, Glaizal, Mathieu, De Haro, Luc. Efficacité variable de l'antivenin Viperfav® pour traiter les envenimations vipérines avec neurotoxicité. *Presse Médicale*. 1 juin 2011;40(6):654-6.
24. Lamb T, de Haro L, Lonati D, Brvar M, Eddleston M. Antivenom for European *Vipera* species envenoming. *Clin Toxicol Phila Pa*. juill 2017;55(6):557-68.

AUTEUR : OURGAUD Léa

TITRE : SLOGAN (Site de Localisation et de Gestion des Antidotes) : un outil de toxicovigilance

Directeur de thèse : Dr PELISSIER Fanny

Lieu et date de soutenance : Faculté des Sciences Pharmaceutiques Toulouse, le 29 septembre 2023

RESUMÉ

Afin de palier à la difficulté de localisation des antidotes, traitements souvent onéreux et rares, le Centre Antipoison de Toulouse a développé le Site de Localisation et de Gestion des Antidotes (SLOGAN). Il permet de connaître la disponibilité des stocks de ces traitements spécifiques en temps réel dans les établissements de santé en les géolocalisant sur une carte de France.

En se basant sur l'exemple de pénurie sanitaire du Viperfav®, SLOGAN a prouvé son utilité. Il permet d'optimiser la prise en charge des patients intoxiqués ou envenimés pour lequel le recours à un antidote est parfois indispensable. Par ailleurs, il a été démontré que cet outil informatique permet également de recueillir indirectement des cas de toxicovigilance qui n'auraient pas été signalé auprès d'un Centre Antipoison. Il satisfait donc aux obligations de signalement de toxicovigilance.

TITLE AND ABSTRACT

SLOGAN (Antidote Location and Management Site) : a toxicovigilance tool

In order to overcome the difficulty to locate antidotes, which are often expensive and rare treatments, the Toulouse Poison Control Center has developed the web site for the Location and Management of Antidotes (SLOGAN). It allows to know the availability of stocks of these specific treatments in real time in health establishments by geolocating them on a map of France.

Based on the example of health shortage of Viperfav®, SLOGAN has proven its usefulness. It optimizes the management of poisoned or envenomed patients for whom the use of an antidote is sometimes essential. Furthermore, it has been shown that this IT tool also makes it possible to indirectly collect cases of toxicovigilance that would not have been reported to a Poison Control Centre. It therefore satisfies the toxicovigilance reporting obligations.

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

MOTS-CLES : SLOGAN – Antidote – Toxicovigilance – Localisation – Gestion de stock – Centre Antipoison – Viperfav – Envenimations

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Paul Sabatier – Toulouse III
Faculté des Sciences Pharmaceutiques
35 chemin des Maraîchers
31062 TOULOUSE CEDEX 9