Sérum antivenimeux de *Bothrops* (pentavalent)

Immunoglobuline hétérologue dirigée contre le venin de *Bothrops sp*. 5 mg/mL

PRESENTATION

Solution injectable.

Chaque mL du sérum neutralise au moins 5 mg de venin de référence de *Bothrops jararaca*, soit au total au moins 50 mg de venin par ampoule de 10 mL.

Chaque cartouche contient 5 ampoules contenant 10 mL de sérum antivenimeux de *Bothrops* (pentavalent).

Le sérum antivenimeux de *Bothrops* (pentavalent) est présenté dans une ampoule contenant 10 mL de solution injectable de la fraction F (ab') 2 d'immunoglobulines hétérologues, spécifiques et purifiées, capables de neutraliser au moins 5 mg de venin de référence de *Bothrops jararaca* (neutralisation déterminée chez la souris) par mL de sérum. Le sérum antivenimeux de *Bothrops* (pentavalent) est produit à partir du plasma de chevaux hyperimmunisés, avec un mélange de venins provenant de cinq espèces de *Bothrops* (*B. jararaca, B. alternatus, B.jararacussu, B. moojeni et B. neuwiedi*).

VOIE D'ADMINISTRATION : intraveineuse.

UTILISATION CHEZ L'ADULTE ET CHEZ L'ENFANT.

COMPOSITION

Chaque ampoule de 10 mL contient :

- fraction F(ab')2 d'immunoglobulines hétérologues neutralisant, au moins, 50 mg de venin de référence de *Bothrops jararaca* (séroneutralisation chez la souris) ;
- phénol ---------- 35 mg (maximum) ;
- solution physiologique à 0,85 % --- -------- q.s.p. 10 mL.

INFORMATIONS TECHNIQUES POUR LES PROFESSIONNELS DE SANTÉ

1. INDICATIONS

Le sérum antivenimeux de *Bothrops* (pentavalent) est spécifiquement indiqué pour le traitement des envenimations causés par les morsures de serpents du genre *Bothrops*. Les anticorps (immunoglobulines spécifiques) contenus dans le sérum se lient spécifiquement au venin non encore fixé aux cellules des tissus cibles, en le neutralisant. Les doses d'antivenin doivent être suffisamment élevées, comme recommandé, afin que l'antivenin soit présent en quantité relativement excédentaire dans le sang circulant, dans un délai relativement court.

Dans ces conditions, plus le sérum est administré tôt, plus son potentiel thérapeutique est important. Il est important que l'identification du serpent responsable de la morsure s'effectue, dans la mesure du possible, par la capture prudente et sûre de l'animal.

Si cela n'est pas possible ou s'il existe un risque au moment de la capture, la priorité doit être le transport du patient vers le service médical dans les meilleurs délais. Dans ce cas, le diagnostic clinique et l'orientation thérapeutique doivent être établis sur la présence et l'intensité de la symptomatologie caractéristique du type d'envenimation.

2. EFFICACITÉ

La capacité du sérum antivenimeux de *Bothrops* à neutraliser les activités toxiques du venin est démontrée par des modèles animaux de laboratoire et son utilisation systématique chez les patients. La littérature brésilienne montre, au moyen d'études réalisées dans des hôpitaux de référence, l'efficacité du sérum antivenimeux de *Bothrops* pour neutraliser les effets systémiques de l'envenimation chez les patients mordus par des serpents du genre *Bothrops*. Après 24 heures de traitement antivenimeux de *Bothrops*, une normalisation des troubles de la coagulation est attendue, lorsque l'antivenin spécifique est administré à la dose *correcte (Qmj 1993; 86: 315-325; TRANS R Soc Trop Med Hyg 2004; 98: 28-42; Clin Toxicol (Phila) 2020; 58 (4): 266-27*4).

3. CARACTÉRISTIQUES PHARMACOLOGIQUES

Le sérum antivenimeux de *Bothrops* (pentavalent) est une solution isotonique d'immunoglobulines hétérologues spécifiques d'origine équine (IgG), purifiées par digestion enzymatique apyrogène. Les immunoglobulines proviennent de plasma équin hyperimmunisé, issu de donneurs sains, et d'un mélange de venins intégraux de cinq espèces de *Bothrops* provenant de différentes régions du Brésil, dont 50 % se composent de venin de *Bothrops jararaca*, 12,5 % de *B. alternatus*, 12.5 % de *B. jararacussu*, 12,5 % de *B. moojeni* et 12,5 % de *B. neuwiedi*. L'activité biologique neutralisante de la létalité des venins, exercée par le sérum antivenimeux de *Bothrops* (pentavalent) est évaluée par la protection conférée aux souris, après inoculation intrapéritonéale de mélanges de différents volumes de sérum avec une quantité fixe de venin de référence.

Le pouvoir neutralisant du sérum antivenimeux de *Bothrops* (pentavalent) doit être d'au moins 5 mg de venin de référence de *Bothrops* par mL de sérum.

Le plasma équin digéré par enzyme par l'action de la pepsine réduit le poids moléculaire de l'IgG de 160 kDa à 90 kDa - 100 kDa en éliminant la fraction Fc de la molécule d'IgG, qui est responsable de l'activation du système de complément par la voie classique. Il en résulte une molécule moins réactogène quant aux effets allergiques induits chez le patient.

L'activité neutralisante des sites de liaison à l'antigène reste inchangée après traitement par la pepsine et la possibilité de formation spontanée d'agrégats protéiques, également responsables de réactions allergiques indésirables, est considérablement réduite. Malgré le degré élevé de purification du sérum, il subsiste, bien qu'à un faible niveau, un risque d'apparition de réactions allergiques chez les personnes présensibilisées. Parmi les effets indésirables, un choc anaphylactique peut se produire par dégranulation des mastocytes ou activation du système de complément, bien que le choc anaphylactique létal soit très rare.

Les effets les plus importants sur le plan clinique des venins de *Bothrops* sont les suivants :

- Action protéolytique ou inflammatoire aiguë : elle provoque les lésions locales (dans la région de la morsure) telles que douleur, œdème, phlyctènes et nécrose en libérant des médiateurs de réponse inflammatoire et des substances vasoactives.

- Action coagulante : elle provoque l'activation de la cascade de coagulation, entraînant la consommation consécutive de fibrinogène, ce qui peut empêcher la coagulation sanguine. Des altérations de la fonction plaquettaire peuvent également être observées.

- Action hémorragique : elle est due à l'action d'enzymes sur l'endothélium capillaire et peut provoquer une hémorragie locale ou systémique.

Les altérations dans la zone de la morsure peuvent évoluer vers la nécrose et nécessiter, selon l'intensité, un débridement chirurgical et, dans les cas les plus graves, une amputation d'une partie du membre atteint.

Les effets systémiques les plus graves provoqués par les envenimations par *Bothrops* sont principalement les hémorragies massives, les chocs et les lésions rénales aiguës (IRA).

Les manifestations d'envenimation sont relativement rapides et l'administration précoce d'un traitement antivenin détermine le succès du traitement, notamment en évitant les lésions secondaires graves, parmi lesquelles les IRA sont l'une des plus préoccupantes.

4. CONTRE-INDICATIONS

Il n'y a pas de contre-indications, mais l'administration du sérum antivenimeux de *Bothrops* (pentavalent) doit être effectuée sous étroite surveillance médicale en raison du risque de réactions allergiques.

REMARQUES

- Le sérum antivenimeux de *Bothrops* (pentavalent) n'est pas contre-indiqué pendant la grossesse, mais le médecin doit être informé de cette condition ;

- l'alimentation et/ou l'ingestion préalables de boissons ne contre-indiquent pas l'utilisation du sérum antivenimeux de *Bothrops* (pentavalent) mais des précautions plus importantes sont nécessaires en raison du risque de complications lié à l'aspiration des vomissements.

- En cas d'accident causé par des serpents du genres *Crotalus, Lachesis, Micrurus*, ou par d'autres animaux venimeux, le sérum antivenimeux de *Bothrops* n'est pas indiqué.

5. MISES EN GARDE SPECIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Le sérum antivenimeux de *Bothrops* doit être administré sous contrôle médical, par voie intraveineuse.

Conserver le sérum antivenimeux de *Bothrops* entre + 2 °C et + 8 °C. NE PAS CONGELER.

Une fois l'ampoule ouverte, le sérum antivenimeux de *Bothrops* (pentavalent) doit être utilisé immédiatement.

REMARQUES

- Le succès du traitement antivenin dans les accidents avec des animaux venimeux est directement lié à l'administration des doses correctes le plus tôt possible après l'apparition des symptômes, ce qui nécessite un diagnostic rapide ;

- les doses de sérum antivenimeux de *Bothrops* (pentavalent) sont établies en fonction de la gravité de l'envenimation, indépendamment de l'âge, du poids ou de la masse corporelle du patient ;

- les patients âgés, les femmes enceintes, les personnes ayant des antécédents de maladies rénales ou cardiovasculaires sont considérés comme des sous-populations à risque ;

- les patients ayant des antécédents allergiques ou sensibles aux sérums d'origine équine sont considérés comme susceptibles de développer une anaphylaxie.

Toutefois, une réaction indésirable peut se produire même chez des individus sans aucun antécédent allergique ;

- le traitement ne devra être interrompu que sur avis médical ;

- l'IRA est une complication systémique pouvant entraîner le décès. Il convient de veiller particulièrement dès le début à l'hydratation du patient. La surveillance de la fonction rénale peut être effectuée par la mesure du volume urinaire et des examens biochimiques. En fonction du degré d'insuffisance rénale, une dialyse peut être nécessaire.

6. INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS

Aucun médicament concomitant ne constituera une contre-indication à l'utilisation du sérum antivenimeux de *Bothrops* (pentavalent), mais tout médicament utilisé par le patient doit être notifié au médecin.

7. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Le sérum antivenimeux de *Bothrops* (pentavalent) doit être conservé et transporté à une température comprise entre + 2 °C et + 8 °C. Il ne doit pas être congelé ; la congélation est strictement contre-indiquée. Une fois ouvert, ce médicament doit être utilisé immédiatement.

Ne pas utiliser après la date de péremption.

DUREE DE CONSERVATION :

La durée de conservation du sérum antivenimeux de Bothrops (pentavalent) est de 36 mois à compter de la date de fabrication, à condition qu'il soit strictement conservé à une température comprise entre + 2 °C et + 8 °C, comme indiqué sur l'emballage.

Numéro de lot et dates de fabrication et de péremption : voir emballage.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption. Conservez-le dans son emballage d'origine.

Avant utilisation, observez l'aspect du médicament.

Le contenu de l'ampoule doit être clair à légèrement opalescent et incolore à légèrement jaunâtre.

Le sérum antivenimeux de Bothrops (pentavalent) ne doit pas être utilisé s'il est trouble ou s'il contient des dépôts.

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

8. POSOLOGIE ET UTILISATION

Le sérum antivenimeux de *Bothrops* (pentavalent) doit être administré aux doses recommandées, qui varient en fonction de la gravité de l'envenimement, le plus tôt possible après l'accident.

L'administration doit se faire par voie intraveineuse. Le sérum doit être de préférence dilué dans du sérum physiologique ou dans une solution à 5 % de glucose, à une vitesse de 8 à 12 mL/min, en veillant à ne pas surcharger le volume.

L'administration doit se faire sous la supervision du professionnel de la santé responsable. L'administration de l'antivenin ne doit pas être fractionnée. La fréquence des réactions au traitement antivenin semble être plus faible lorsque le sérum est administré sous sa forme diluée.

Classification des envenimations par *Bothrops* par degré de gravité et traitement antivenin recommandé

Manifestations et traitements	**Classification**		
	Faible	**Modéré**	**Sévère**
Effets locaux : · Douleur · Œdème · Ecchymose	Absents ou discrets	Visibles	Intenses
Effets systémiques : · Hémorragie grave · Choc · Anurie	Absents	Absents	Présents
Nombre d'ampoules	2 à 4	4 à 8	12
Voie d'administration	Intraveineuse		

(*Adapté du Guide de Surveillance Sanitaire, Accidents causés par des animaux venimeux, du Ministère de la santé du Brésil, 2019*).

Les tests de la coagulation contribuent à la confirmation diagnostique et au suivi après un traitement antivenin, mais ne déterminent pas la gravité ni la quantité d'antivenin à administrer.

La nécessité de doses supplémentaires doit être évaluée en fonction de l'évolution du tableau clinique et des tests de coagulation. En l'absence de coagulation 24 heures après l'administration du sérum antivenimeux de *Bothrops*, envisager une dose supplémentaire.

9. EFFETS INDÉSIRABLES

Effets très fréquents (survenant chez 10 % des patients utilisant ce médicament) : des effets immédiats et précoces peuvent survenir pendant la perfusion et dans les deux heures suivantes, et jusqu'à 24 heures après l'administration du sérum. Ils sont le plus souvent légers. Les protéines hétérologues, en plus de libérer de l'histamine, peuvent entraîner la formation d'agrégats de protéines ou de complexes immuns, activant le système du complément. Ce phénomène peut, à son tour, entraîner la formation d'anaphylatoxines et provoquer la libération de médiateurs chimiques des mastocytes et des basophiles.

Les signes et symptômes les plus fréquents sont les suivants : prurit, urticaire, érythème, angiocœdème, éruption morbilliforme, tachycardie, rhinorrhée, éternuements, toux, nausées, douleur abdominale et diarrhée.

Effets fréquents (survenant entre 1 % et 10 % des patients utilisant ce médicament) : l'administration de sérum, ainsi que de tout autre médicament, peut induire des réactions locales précoces et bénignes telles que douleur, œdème, hypérémie et ecchymose. La réaction retardée, également connue sous le nom de maladie sérique, peut survenir 5 à 24 jours après l'administration du sérum d'origine hétérologue. La réaction se caractérise dans un premier temps par de la fièvre, de l'urticaire, des éruptions cutanées de différentes tailles et une distribution irrégulière. Il peut y avoir une atteinte articulaire, parfois très marquée, et touchant généralement de grandes articulations, où apparaissent des œdèmes sans érythèmes, douleurs spontanées à la pression, et difficulté de mouvement. L'engorgement lymphonodulaire entraîne des adénopathies généralisées d'intensité variable, ce qui se traduit par des ganglions palpables, mobiles et douloureux. Ils évoluent généralement vers la guérison et sans séquelles. La vasculite et la néphrite peuvent survenir dans de plus rares cas.

Effets peu fréquents (survenant entre 0,1 % et 1 % des patients utilisant ce médicament) : la réaction pyrogène, de moins en moins fréquemment rapportée, se produit lors de l'utilisation du sérum et peut entraîner une fièvre élevée (jusqu'à 39°C), accompagnée de frissons et de sueurs. Dans ce cas, il convient d'arrêter la perfusion et d'administrer un antipyrétique. Après la rémission des symptômes, le traitement antivenin doit être à nouveau instauré.
Si ce tableau clinique se répète, la solution contenant le sérum doit être éliminée et une nouvelle solution doit être préparée.

Effets rares (survenant entre 0,01 % et 0,1 % des patients utilisant ce médicament) : les réactions immédiates peuvent rarement évoluer vers des cadres cliniques sévères, incluant : pâleur, dyspnée, œdème laryngé, insuffisance respiratoire avec hypoxémie, tachycardie intense, bradycardie, hypotension artérielle pouvant évoluer en choc et syncope, perte de conscience et collapsus circulatoire persistant.

Effets très rares (survenant chez moins de 0,01 % des patients utilisant ce médicament) : non décrit dans la littérature.

PRÉVENTION DES EFFETS INDESIRABLES :

- Interroger le patient sur l'existence d'injections antérieures de sérum hétérologue (antitétanique, antidiphtérique, antirabique ou antivenin) et de réactions allergiques de différents types.

- L'absence d'antécédents allergiques n'exclut pas l'apparition d'effets indésirables. Il n'existe pas de consensus sur la prémédication par antihistaminiques dans la prévention ou la réduction des manifestations allergiques. Ainsi, le médecin peut administrer des antihistaminiques (antagonistes H_1 et H_2) et des corticostéroïdes 15 minutes avant la dose de sérum recommandée.

- Le test de sensibilité ne doit pas être effectué car il n'est pas en mesure de détecter la sensibilité du patient et peut déclencher des réactions. En outre, le temps consacré à sa mise en œuvre retarderait l'administration du traitement antivenin.

TRAITEMENT DES RÉACTIONS PRÉCOCES :

Une fois une réaction précoce détectée, le traitement antivenin doit être interrompu temporairement et son traitement doit être initié. En cas d'urticaire généralisée, de crise asthmatiforme, d'œdème laryngé et de choc, une solution aqueuse d'adrénaline (1:1000, millésimal, 1 mg/mL) doit être administrée immédiatement par voie

intramusculaire (IM) sur la face antérolatérale de la cuisse (muscle latéral large) à une dose de 0,01 mg/kg (0,01 mL/kg) jusqu'à une dose maximale de 0,5 mL.

En l'absence de réponse, la même dose peut être répétée toutes les 5 à 15 minutes. Les corticostéroïdes et antihistaminiques jouent un rôle secondaire dans le contrôle de ces réactions, et peuvent également être utilisés.

Chez les patients atteints de bronchospasmes, il est possible d'utiliser des agonistes $\beta 2$ inhalés tels que le fénotérol. Après rémission du tableau clinique d'hypersensibilité, le traitement antivenin doit être réinstauré.

Face à des réactions précoces et graves (rares), qui s'accompagnent généralement d'hypotension/choc et/ou insuffisance respiratoire, le patient doit être placé en décubitus dorsal en cas d'hypotension ou de choc (si le patient tolère la position et n'est pas en insuffisance respiratoire), ou en décubitus latéral gauche en cas de vomissements. Le remplissage volémique par une solution physiologique intraveineuse (20 mL/kg) doit être initié en adaptant le débit en fonction de la réponse du patient. Une intubation orotrachéale peut être nécessaire en cas d'insuffisance respiratoire grave.

REMARQUES :

- une fois que la réaction précoce sévère a été contrôlée, le traitement antivenin doit être réinitié.

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament.

Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/

10. SURDOSAGE

Il n'existe aucune donnée sur les cas et/ou les conséquences liés à l'administration d'une surdose de sérum antivenimeux de *Bothrops* (pentavalent).

MENTIONS LEGALES :

Enregistrement : 1.2234.0007

Pharm. Resp. : Dr Gustavo Mendes Lima Santos

CRF-SP n° 117.503

Enregistré et produit par : Instituto Butantan

AV. Vital Brasil, 1500, Butantã – São Paulo/SP

CNPJ : 61.821.344/0001-56

Indústria Brasileira

SAC : 0800 701 2850

E-mail : sac@butantan.gov.br

Utilisation sur ordonnance.

Vente interdite au commerce.

Cette brochure a été approuvée par l'ANVISA le 12/07/2024.