

## FAV-Afrique® : un sérum antivenimeux polyvalent employé en Afrique et en Europe

Wolf A<sup>1,2</sup>, Mazenot C<sup>3</sup>, Spadoni S<sup>4</sup>, Calvet F<sup>5</sup>, Demoncheaux JP<sup>6</sup>

1. Laboratoire de Biochimie, Hôpital d'Instruction des Armées Laveran, Marseille

2. Unité de distribution des produits de santé, Centre médical interarmées des Eléments Français au Sénégal, Dakar, Sénégal.

3. Unité de recherche sur les maladies infectieuses et tropicales émergentes, Institut de recherche pour le développement, Dakar, Sénégal.

4. Service de pharmacie hospitalière, Hôpital d'instruction des armées Laveran, Marseille, France.

5. Antenne vétérinaire de Paris, Paris-Ecole militaire, France.

6. Conseiller vétérinaire, Centre médical interarmées des Eléments Français au Sénégal, Dakar, Sénégal.

*Med Trop* 2011 ; 71 : 537-540

**RÉSUMÉ** • FAV-Afrique® est un sérum antivenimeux polyvalent obtenu par immunisation de chevaux avec les venins de 10 espèces de serpent parmi les plus dangereuses d'Afrique, appartenant aux familles des Elapidés et des Vipéridés. Seuls les fragments F(ab')<sub>2</sub> sont conservés et purifiés. Ce sérum est capable de diminuer la quantité de venin présent dans la circulation et donc sa toxicité. Son utilisation est indiquée dès les premiers signes d'envenimation (œdème local). Il est administré par voie intraveineuse à raison de 20 mL quel que soit le poids du patient. Des ré-administrations sont possibles si l'amélioration n'est pas suffisante. Le traitement doit être initié le plus rapidement possible mais peut être réalisé quel que soit le délai après l'envenimation. Des effets indésirables de type allergique sont à envisager mais à mettre en balance avec la gravité des symptômes de l'envenimation. Il n'existe aucune contre-indication absolue ni interaction médicamenteuse rapportées avec ce médicament. FAV-Afrique® est autorisé et distribué dans plusieurs pays africains et dispose d'une autorisation temporaire d'utilisation en France. Les principales limites à l'utilisation de ce produit sont son coût élevé et ses conditions de conservation (maximum 36 mois entre +2°C et +8°C). À l'avenir, la mise à disposition du sérum polyvalent Antivipmyn Africa®, présenté sous forme lyophilisée et se conservant à température ambiante, devrait permettre d'améliorer les conditions de stockage et donc la disponibilité du traitement en Afrique, notamment en zone rurale.

**MOTS-CLÉS** • FAV-Afrique®. Sérum antivenimeux. Serpent. Afrique.

### FAV-AFRICA®: A POLYVALENT ANTIVENOM SERUM USED IN AFRICA AND EUROPE

**ABSTRACT** • FAV-Afrique® is a polyvalent snake antivenom, elaborated by immunisation of horses with venom from 10 different snake species among the most dangerous in Africa and belonging to *Elapidae* and *Viperidae* families. Only F(ab')<sub>2</sub> fragments are kept and purified. This serum is able to decrease the quantity of circulating venom and therefore its toxicity. Its use is indicated as soon as the first signs of poisoning are observed (local oedema). Twenty millimetres are administered via intra-venous route whatever the weight of the patient. Re-administration may be performed if improvement is not sufficient. Treatment should be initiated as soon as possible but can be realized as long as the symptoms are present. Side effects (allergy) should be considered but balanced with the seriousness of poisoning. There is no absolute contraindication or drug interaction reported with FAV-Africa®. It is authorized and distributed in several African countries and has a temporary regulatory approval in France. The major limits to its use are high cost and storage conditions (maximum 36 months between +2°C and +8°C). In the future, the new serum Antivipmyn Africa®, available as a freeze-dried product, which can be preserved at room temperature, should improve storage conditions and availability of treatment, especially in rural Africa.

**KEY WORDS** • FAV-Afrique®. Antivenomous serum. Snake. Africa.

Les morsures de serpent constituent un véritable problème de santé publique en Afrique. Malgré le manque de données épidémiologiques précises sur ce continent, on estime que les ophidiens sont à l'origine de 1 100 000 morsures, 600 000 envenimations et 25 000 décès chaque année, pour une population totale de 800 millions d'habitants (1). Une méta-analyse a récemment démontré qu'en zone sub-saharienne la mortalité pouvait atteindre 6,29 pour 100 000 en milieu rural, où surviennent 95% des envenimations et où l'accès à un traitement est le plus difficile (2).

Parmi les serpents responsables d'envenimation chez l'homme en Afrique subsaharienne, deux familles sont particulièrement dangereuses en raison des propriétés de leur venin et de leur proximité avec l'homme. Les Elapidés (mambas, cobras...) ont un venin neurotoxique, respon-

sable du syndrome cobraïque : paresthésies locorégionales, fasciculations, signes musculaires, ptose palpébrale, paralysie respiratoire... Le décès survient généralement en 2 à 10 heures (3). Les Vipéridés ont un venin hémotoxique et nécrosant, à l'origine du syndrome vipérin : œdème, phlyctènes, nécrose, syndrome hémorragique... D'apparition plus lente, les symptômes peuvent durer jusqu'à 6 jours. Si le patient survit, des séquelles sont à redouter : insuffisance rénale, amputation ou handicap physique. Ainsi, une prise en charge médicale précoce et adaptée des envenimations est nécessaire (3).

L'immunothérapie est le seul traitement étiologique des morsures de serpent. Les anti-venins ont longtemps souffert de leurs mésusages passés (voies d'administration, posologie et schémas d'administration inadaptés) et de la crainte d'effets

indésirables. Cependant, depuis 1894, date de fabrication de la première préparation antivenimeuse, d'importants progrès ont été faits dans la production de ces sérums. Ces médicaments sont aujourd'hui reconnus comme sûrs et efficaces (4). Cet article rapporte les caractéristiques, avantages et inconvénients de FAV-Afrique®, un anti-venin parmi les plus utilisés en Afrique intertropicale.

### Production et composition

Commercialisé par Sanofi Pasteur SA depuis 1998, FAV-Afrique® est un sérum polyvalent, composé de fragments F(ab')<sub>2</sub> d'immunoglobulines (Ig) équine antivenimeuses. Ces immunoglobulines sont produites chez le cheval par des injections répétées de venins détoxifiés. Les venins proviennent de 10 espèces de serpent d'élevage réputées parmi les plus

• Correspondance : audrey\_wolf@hotmail.fr

• Article arrivé le 05/12/2011, définitivement accepté le 19/12/2011

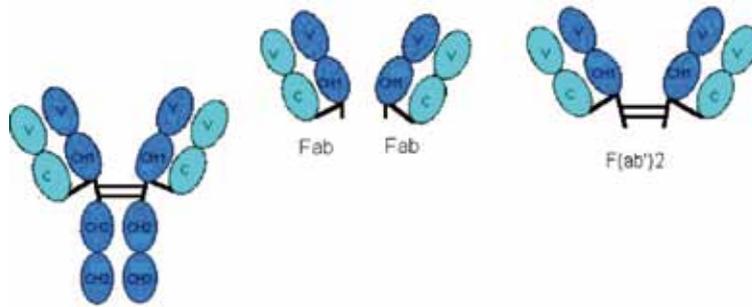


Figure 1. schéma d'un anticorps et ses différentes fractions.

Tableau 1. Espèces de serpents dont le venin est utilisé pour la fabrication de FAV-Afrique® et pouvoir neutralisant d'1 ml de sérum après injection chez la souris pour chaque espèce.

| Famille   | Espèce                       |                          |                             | Effet neutralisant |
|-----------|------------------------------|--------------------------|-----------------------------|--------------------|
|           | Nom scientifique             | Nom commun français      | Nom commun anglais          |                    |
| Viperidae | <i>Bitis gabonica</i>        | Vipère du Gabon          | Gaboon Adder                | ≥ 25 DL50          |
|           | <i>Bitis arietans</i>        | Vipère heurtante         | Puff Adder                  |                    |
|           | <i>Echis leucogaster</i>     | Echide à ventre blanc    | White-bellied Carpet Viper  |                    |
| Elapidae  | <i>Echis ocellatus</i>       | Echide ocellé            | West African Carpet Viper   | ≥ 20 DL50          |
|           | <i>Dendroaspis polylepis</i> | Mamba noir               | Black Mamba                 |                    |
|           | <i>Dendroaspis viridis</i>   | Mamba vert               | West African Green Mamba    |                    |
|           | <i>Dendroaspis jamesoni</i>  | Mamba de Jameson         | Jameson's Mamba             |                    |
|           | <i>Naja haje</i>             | Naja d'Egypte            | Egyptian Cobra              |                    |
|           | <i>Naja melanoleuca</i>      | Naja noir et blanc       | Forest Cobra                |                    |
|           | <i>Naja nigricollis</i>      | Naja cracheur à cou noir | Black-necked Spitting Cobra |                    |

DL50 (dose létale 50) : dose de venin qui tue 50% des souris envenimées sur un même lot.

dangereuses en Afrique (5) : *Bitis gabonica*, *Bitis arietans*, *Echis leucogaster*, *Echis ocellatus*, *Dendroaspis polylepis*, *Dendroaspis viridis*, *Dendroaspis jamesoni*, *Naja haje*, *Naja melanoleuca* et *Naja nigricollis* (tableau 1). Les injections génèrent une hyperimmunisation graduelle du cheval avec sécrétion d'anticorps spécifiques des venins. La grande quantité de sérum qu'il est possible de collecter chez cet animal en fait une espèce de choix pour la production de sérum. Le produit obtenu est débarrassé des Ig non spécifiques et des autres protéines ; seules les Ig G sont conservées. Elles sont digérées par la pepsine à pH acide afin de ne disposer que des zones F(ab')<sub>2</sub>, thermostables et porteuses de l'activité anticorps (figure 1). Les fragments Fc, thermolabiles et potentiellement réactogènes, sont éliminés par chauffage. Une série d'étapes comportant deux précipitations au sulfate d'ammonium, une coagulation à chaud, une absorption sur gel d'ammonium, une chromatographie et deux diafiltrations permet l'obtention d'un produit très pur ayant une excellente tolérance chez les patients. La dernière étape de fabrication consiste en une pasteurisation à +60°C durant 10 heures qui permet de maîtriser les risques liés à l'éventuelle présence de particules virales. Cette pasteurisation est suivie d'une élimination des composants pyrogènes. Le produit obtenu subit alors divers contrôles microbiolo-

giques, toxicologiques et immunologiques avant le conditionnement final (6).

FAV-Afrique® est destiné à la voie parentérale, il se présente en ampoules de 10 mL. Il est disponible en boîte de 1 ou de 10 ampoules.

### Pharmacodynamie

Les fragments F(ab')<sub>2</sub> antivenimeux diminuent la quantité de venin actif en circulation. En effet, ils ont la propriété de se fixer spécifiquement sur les antigènes du venin présents dans le sang et de les inactiver par complexation. Les complexes formés sont éliminés par phagocytose.

Expérimentalement, l'efficacité d'un sérum antivenimeux se mesure par la diminution de la létalité du venin injecté chez la souris. L'injection de 1 mL de FAV-Afrique® à la souris neutralise des doses au moins égales à 25 doses létales 50 (DL50) de venin de vipéridés (*Bitis*, *Echis*), de mambas (*Dendroaspis*) ou de cobra d'Egypte (*Naja haje*). L'efficacité est moindre mais reste élevée pour les autres venins de cobra (*Naja melanoleuca* et *Naja nigricollis*), puisque chaque millilitre de sérum antivenimeux permet de neutraliser au minimum 20 DL50 de venin chez la souris (tableau 1) (6).

La principale étude d'efficacité du FAV-Afrique® a été réalisée au Cameroun

en 1996. Sur 46 patients traités, la guérison clinique a été obtenue pour tous les patients après injection d'une dose supérieure ou égale à 20 mL de FAV-Afrique® (7).

### Indications thérapeutiques

Le choix de l'administration du sérum FAV-Afrique® lors d'une envenimation repose sur l'importance des signes cliniques et biologiques observés. Au grade clinique 0, lorsqu'on observe seulement les marques des crochets du serpent mais pas d'œdème, l'administration n'est pas recommandée. Au grade 1 (œdème local, pas de signe général), l'envenimation est minimale, FAV-Afrique® est potentiellement indiqué. Au grade 2 (œdème régional ne dépassant pas les membres ou signes généraux modérés), l'indication est formelle. Au grade 3 (œdème étendu au-delà de la racine du membre, signes généraux graves, syndrome hémorragique), l'administration doit être effectuée en urgence (6). Lors de l'observation de troubles neurologiques (ptose palpébrale, chute du tonus musculaire et des réflexes tendineux, dysarthrie, dyspnée) laissant supposer un syndrome cobraïque, l'administration de FAV-Afrique® est formellement indiquée. L'observation d'anomalies biologiques, comme un temps de coagulation sur tube sec supérieur à 30 minutes, représente également une indication absolue pour l'immunothérapie (8).

FAV-Afrique® est indiqué dans le traitement des envenimations provoquées par morsure de serpent d'espèces identiques à celles utilisées pour sa fabrication (tableau 1). Cependant, en pratique, si l'identification précise de l'espèce n'a pu être effectuée, toute envenimation de grade supérieur ou égal à 1, par morsure de serpent africain, peut être suivie d'une administration de FAV-Afrique®. Ce sérum présente une certaine paraspécificité : il permet de neutraliser les effets d'un venin d'une espèce voisine de celles ayant servi à sa fabrication. L'efficacité de FAV-Afrique® a par exemple été reportée sur des envenimations par *Echis pyramidum* (9).

L'utilisation de FAV-Afrique® est recommandée chez tous les sujets mordus et envenimés, en particulier les sujets à risque tels que les enfants, dont le rapport quantité de venin / poids corporel est défavorable, ainsi que les femmes enceintes car certains composants du venin peuvent traverser la barrière placentaire et provoquer la mort fœtale. Cependant, aucune étude spécifique n'a été réalisée dans ces populations à risque.

## Administration

Le produit peut être administré par voie intraveineuse directe ou dilué dans une solution pour perfusion. Pour les adultes et les enfants, quel que soit le poids, la dose initiale recommandée est de 20 mL (soit 2 ampoules). Selon l'équipement disponible et les conditions de prise en charge de l'envenimation, la durée totale d'administration de la dose initiale est de 5 minutes par voie intraveineuse directe lente ou de 1 heure lorsque la dose initiale est diluée dans 250 mL de liquide de perfusion (chlorure de sodium à 0,9% ou solution de glucose à 5%).

L'évolution clinique et biologique du sujet en réponse à la première injection doit être prise en compte dans la décision de réadministration. S'il n'existe pas d'amélioration de l'état du sujet 2 heures après la fin de la première administration, ou si elle est transitoire, une deuxième administration doit être pratiquée dans les mêmes conditions que la dose initiale. Une troisième administration peut être considérée sur ces mêmes critères avec un délai de 4 heures après la fin de la deuxième perfusion (6).

Le traitement par FAV-Afrique® doit être instauré préférentiellement dans les 6 heures suivant la morsure (6), voire dans les 4 heures lorsqu'il s'agit d'un Elapidé (10). Cependant lorsqu'un long délai est observé entre l'envenimation et la prise en charge, l'immunothérapie ne doit pas être exclue (11). Si l'immunothérapie antivenimeuse est moins efficace chez un patient présentant une défaillance respiratoire installée (syndrome cobraïque), elle reste active sur les effets hémotoxiques du venin quel que soit le délai d'administration (12), ce qui est particulièrement intéressant lors de syndrome vipérin (9). La règle générale qui doit être retenue est qu'il n'est jamais trop tard pour administrer un anti-venin (11).

## Effets indésirables

Compte tenu de la nature hétérologue des fragments protéiques contenus dans FAV-Afrique®, le risque d'effets indésirables de type allergiques est à envisager. Ce risque doit cependant toujours être évalué au regard du pronostic de l'envenimation. Etant donnée la haute pureté du FAV-Afrique®, ce risque est considéré comme faible (6). Lors de l'essai clinique réalisé au Cameroun, aucun effet secondaire grave ou majeur n'a été attribué au traitement. En particulier aucune maladie sérique n'a été rapportée. Seuls deux des 46 patients



Figure 1. Morsure d'*Echis ocellatus* au nord Cameroun (coll JP Chippaux)

(4,3%) ont présenté une réaction immédiate mineure considérée comme due au produit (une induration au site d'injection et un étourdissement modéré). La fréquence des effets indésirables semble corrélée au volume de FAV-Afrique® injecté (7).

## Contre-indications et précautions d'emploi

Il n'existe pas de contre-indications absolues à l'utilisation FAV-Afrique® si l'envenimation présente un risque vital pour le patient et sous réserve de pouvoir mettre en œuvre sans délai le traitement d'un éventuel choc anaphylactique. Un antécédent d'allergie connu aux protéines hétérologues d'origine équine doit être considéré comme une contre-indication relative.

La perfusion devra toujours être débutée sous étroite surveillance et à un rythme lent. En cas de signe d'intolérance, il convient de réduire la vitesse de perfusion ou l'interrompre si nécessaire. Une seringue d'adrénaline et des moyens appropriés de réanimation doivent être rapidement disponibles. En cas de réaction anaphylactique sévère lors de l'administration du produit, l'injection doit être immédiatement arrêtée (6).

Aucune interaction médicamenteuse n'a été recensée.

## Autorisations administratives

FAV-Afrique® est autorisé et distribué par procédure d'exportation dans plusieurs pays africains (6, 13) : Bénin, Burkina-Faso, Congo, Gabon, Côte-d'Ivoire, Mali, Sénégal, Togo, Ouganda, Guinée.

Des procédures d'autorisation de mise sur le marché sont en cours pour d'autres pays d'Afrique sub-saharienne. En France, FAV-Afrique® est sous Autorisation temporaire d'utilisation nominative. L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé peut accorder la détention d'un stock d'urgence comme c'est le cas pour les Banques des sérums antivenimeux de Marseille et d'Angers (14). Ces stocks présentent depuis quelques années un réel intérêt. En effet, entre 1997 et 2000, 31 envenimations par morsure de serpents exotiques, dont 14 au cours de l'année 2000, ont été recensées en France métropolitaine (15).

Pour le soutien médical des troupes françaises présentes en Afrique, le Service de santé des armées dispose de FAV-Afrique® au sein de ses formations sanitaires. Certains hôpitaux militaires métropolitains en stockent également depuis peu (15).

## Inconvénients

FAV-Afrique® présente une durée de conservation de 36 mois après fabrication. Les ampoules doivent être conservées à une température comprise entre +2°C et +8°C (16). Ceci est un obstacle majeur à son approvisionnement et son stockage, particulièrement en Afrique rurale où la chaîne du froid est difficile à maintenir.

En France, l'achat d'une boîte de 10 ampoules de FAV-Afrique® revient à environ 1100 €. Au Sénégal, une ampoule de 10 mL coûte un peu plus de 40 000 FCFA (17), soit environ 60 €. Le traitement d'une envenimation (2 ampoules) revient donc au minimum à 80 000 FCFA (120 €), souvent



Figure 2. Prélèvement de venin de *Bitis rhinoceros* à l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire (1975). Coll JP Chippaux

à la charge du patient (17). Ce prix élevé est un frein à la détention d'un stock qui nécessite d'être conservé au frais et présente le risque de périmer avant utilisation. Ceci explique en partie le faible recours à ce produit en Afrique où peu de pharmacies et de centres hospitaliers disposent d'un stock (3).

### Perspectives d'avenir

Afin de pallier à ces contraintes, un nouveau sérum (Antivipmyn Africa®), fabriqué par le laboratoire mexicain Institut Bioclon SA, est en cours d'homologation. Les venins utilisés pour l'immunisation des

chevaux sont issus de *Bitis gabonica*, *Bitis arietans*, *Echis leucogaster*, *Echis ocellatus*, *Echis pyramidum*, *Naja haje*, *Naja melanoleuca*, *Naja nigricollis*, *Naja pallida*, *Dendroaspis polylepis* et *Dendroaspis viridis*. Ce nouveau produit présente donc un spectre d'action proche de FAV-Afrique®. Son profil électrophorétique (89,9 % de fraction F(ab')<sub>2</sub>) est similaire à celui du FAV-Afrique® (18). Très purifié, il est peu réactogène : la prévalence des effets secondaires n'est pas significativement différente de celle rencontrée avec FAV-Afrique® (19). Il présente l'intérêt majeur de se présenter sous forme lyophilisée et donc aisé à conserver. Son efficacité ne serait pas diminuée après un an de stockage à température ambiante (18). Son prix, potentiellement plus faible, devrait augmenter la disponibilité des sérums antivenimeux en Afrique.

### Conclusion

FAV-Afrique® est un anti-venin efficace pour le traitement des envenimations par les espèces de serpents les plus dangereuses rencontrées en Afrique. Grâce à sa haute pureté, il est très bien toléré. Il présente un intérêt certain pour les populations

vivant dans la zone de répartition des espèces concernées ou pour des organisations comme les armées, susceptibles de déployer des personnels dans ces zones. Il est également utile en Europe pour les détenteurs de spécimens exotiques.

En revanche, le prix élevé de FAV-Afrique® et sa conservation obligatoire au froid positif rendent sa disponibilité et son emploi difficile voire impossible en milieu rural africain. A l'avenir, Antivipmyn Africa® représentera une excellente alternative.

Afin d'améliorer la prise en charge des envenimations, la Conférence internationale sur les envenimations par morsures de serpent et piqûres de scorpion en Afrique recommande la mise en œuvre des points suivants. En amont, afin d'évaluer les besoins thérapeutiques, des études épidémiologiques doivent être entreprises afin de préciser la répartition géographique et saisonnière des envenimations. Des essais cliniques de grande échelle devront être organisés avant l'homologation de nouveaux produits. L'approvisionnement des structures sanitaires périphériques devra être assuré par un circuit fiable. Enfin, une réorganisation de la prise en charge du coût de ces traitements devra être effectuée (13). ■

### RÉFÉRENCES

- Chippaux JP. Incidence et mortalité par animaux venimeux dans les pays tropicaux. *Med Trop* 2008 ; 68 : 334-9.
- Chippaux JP. Estimate of the burden of snakebites in sub-Saharan Africa: a meta-analytic approach. *Toxicon* 2011 ; 57 : 586-99.
- Chippaux JP. L'envenimation ophidienne en Afrique : épidémiologie, clinique et traitement. *Ann Inst Pasteur - Actualités* 1999 ; 10 : 161-71.
- Espino-Solis GP, Riano-Umbarila L, Becerril B, Possani LD. Antidotes against venomous animals: state of the art and prospectives. *J Proteomics* 2009 ; 72 : 183-99.
- Chippaux JP. Venins de serpent et envenimations. Paris, IRD éd., Col. *Didactiques*, 2002, 288 p.
- Sanofi Pasteur SA. Application for inclusion of equine F(ab')<sub>2</sub> antivenoms in the WHO model list for essential medicines. 26 p. Disponible à : <http://archives.who.int/eml/expcem/expcem15/applications/newmed/equine/antivenoms.pdf>
- Chippaux JP, Lang J, Amadi-Eddine S, Fagot P, Le Mener V. Treatment of snake envenomations by a new polyvalent antivenom composed of highly purified F(ab')<sub>2</sub>: results of a clinical trial in northern Cameroon. *Am J Trop Med Hyg* 1999 ; 61 : 1017-8.
- Mion G, Olive F, Giraud D, Lambert E, Descraques C, Garrabé E et al. Surveillance clinique et biologique des patients envenimés. *Bull Soc Pathol Exot* 2002 ; 95 : 139-43.
- Larréché S, Mion G, Mayet A, Verret C, Puidupin M, Benois A et al. Antivenin remains effective against African Viperidae bites despite a delayed treatment. *Am J of Emerg Med* 2011 ; 29 : 155-61.
- Leclerc T, Debien B, Perez JP, Petit MP, Lenoir B. Envenimation cobraïque en France métropolitaine : repenser la prise en charge des envenimations exotiques. *Ann Franç Aneth Réa* 2008 ; 27 : 323-5.
- Chippaux JP, Goyffon M. Venoms, antivenoms and immunotherapy. *Toxicon* 1998 ; 36 : 823-46.
- Mion G, Larréché S, Ramsang S, Le Noel A, Saksak N, Chani M et al. Les envenimations par serpents exotiques chez l'enfant. *Arch Ped* 2011 ; 18 : 158-9.
- Chippaux JP, Diouf A, Massougbdji A, Stock RP, Kane O, Dièye AM et al. La 4ème conférence internationale sur les envenimations par morsures de serpent et piqûres de scorpion en Afrique, Dakar 25-29 avril 2011. *Med Trop* 2011 ; 71 : 431-433.
- Darsonval A, Boels D, Clerc AM, De Haro L, Penot-Ragon C, Moal F et al. Création et organisation d'une banque des sérums antivenimeux en France. *Press Med* 2010 ; 39 : 865-70.
- Debien B, Mion G. Envenimation par serpent exotique en France : risque ou menace ? *Ann Fr Anesth Reanim* 2008 ; 27 : 289-91.
- Résumé des caractéristiques du produit, fourni par le laboratoire Sanofi Pasteur SA. Mis à jour en Mars 2008.
- Bellefleur JP, Le Dantec P. Prise en charge hospitalière des morsures de serpent en Afrique. *Bull Soc Pathol Exot* 2005 ; 98 : 273-6.
- Ramos-Cerillo B, d Roodt A, Chippaux JP, Olguin L, Casasola A, Guzman G et al. Characterization of a new polyvalent antivenom (Antivipmyn® Africa) against African vipers and elapids. *Toxicon* 2008 ; 52 : 881-8.
- Chippaux JP, Massougbdji A, Stock RP, Alagon A and the Investigators of Antivipmyn® in Benin. Clinical trial of an F(ab')<sub>2</sub> polyvalent equine antivenom for African Snake Bites in Benin. *Am J Trop Med Hyg* 2007 ; 77 : 538-46.