Provided for non-commercial research and education use.
Not for reproduction, distribution or commercial use.

This article appeared in a journal published by Elsevier. The attached copy is furnished to the author for internal non-commercial research and education use, including for instruction at the authors institution and sharing with colleagues.

Other uses, including reproduction and distribution, or selling or licensing copies, or posting to personal, institutional or third party websites are prohibited.

In most cases authors are permitted to post their version of the article (e.g. in Word or Tex form) to their personal website or institutional repository. Authors requiring further information regarding Elsevier's archiving and manuscript policies are encouraged to visit:

http://www.elsevier.com/copyright

Author's personal copy

Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com
ScienceDirect
Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 27 (2008) 302–309
annales françaises d'ANESTHÉSIE ET DE RÉANIMATION
http://france.elsevier.com/direct/ANNFAR/

Mise au point

Troubles de l'hémostase induits par les venins de serpents

Haemostasis disorders caused by snake venoms

S. Larréché [a], G. Mion [b,*], M. Goyffon [c]

[a] *Service médical, 11e RAMa, Saint-Aubin-du-Cormier, France*
[b] *Service d'anesthésie, HIA du Val-de-Grâce, 74, boulevard de Port-Royal, 75230 Paris cedex 05, France*
[c] *Muséum national d'histoire naturelle, Paris, France*

Reçu le 27 décembre 2007 ; accepté le 5 février 2008
Disponible sur Internet le 16 avril 2008

Résumé

Diverses perturbations de l'hémostase peuvent survenir à la suite d'une morsure de serpent. La quasi-totalité des espèces ophidiennes responsables d'envenimations humaines graves voire mortelles est concernée. Les venins de ces serpents sont riches en protéines agissant sur l'hémostase, notamment de nombreuses enzymes qui peuvent être classées en quatre groupes (une enzyme) selon leur action. Les hémorragines induisent des troubles de la perméabilité capillaire. Les protéines perturbant l'hémostase primaire peuvent aussi bien activer qu'inhiber les plaquettes : phospholipases A2, sérine-protéases et métalloprotéases, L-amino-acido-oxydases, phosphoestérases, désintégrines, lectines de type C, dendropeptines, agrégoserpentines, thrombolectines. Les protéines interférant avec la coagulation sont distinguées entre protéases procoagulantes (activateurs de la prothrombine, enzymes thrombine-*like*, activateurs du facteur X, du facteur V) et protéases anticoagulantes (inhibiteurs du facteur IX et X, activateurs de la protéine C, phospholipases A2 anticoagulantes). Les constituants de venins agissant sur la fibrinolyse sont des enzymes fibrinolytiques ou des activateurs du plasminogène. La conséquence clinique de ces mécanismes est un syndrome hémorragique local ou diffus. Une hypofibrinogénémie voire une afibrinogénémie est fréquemment observée. D'autres paramètres de l'hémostase sont perturbés : effondrement du TP, allongement du TCA ou thrombopénie, non systématique. Les venins ophidiens font l'objet de nombreuses applications médicales, diagnostiques ou thérapeutiques. Actuellement, seule l'immunothérapie antivenimeuse a fait la preuve incontestable de son efficacité dans ces syndromes hémorragiques.
© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Various haemostasis disorders can occur following snakebite. Almost all ophidian species that are responsible for serious, even lethal, human envenomations are concerned. Venoms of these snakes are rich in proteins interfering with haemostasis, including many enzymes. These proteins can be classified in four groups according to their action. The haemorrhagins induce capillary permeability disorders. The proteins disturbing the primary haemostasis can activate as well as inhibit platelets: phospholipases A2, serine proteases and metalloproteinases, L-amino-acido-oxydases, phosphoesterases, disintegrins, C-type lectins, dendropeptin, agregoserpentin, thrombolectin. The proteins interfering with coagulation are separated into procoagulant proteases (prothrombin activator, thrombin-like enzymes, factor X and factor V activators) and anticoagulant proteases (factor IX and X inhibitors, protein C activator, anticoagulant phospholipases A2). The venom components acting on fibrinolysis are the fibrinolytic enzymes and the plasminogene activators. The clinical consequence of these mechanisms is a local as well as diffuse haemorrhagic syndrome. A hypofibrinogenemy, even an afibrinogenemy is frequently noted. Other haemostasis parameters are disturbed: PT collapse, a patient's ACT several times higher than the control and non-systematic thrombopenia. Ophidian venoms take part in many medical, diagnostic or therapeutic, applications in medicine. Currently, the antivenomous immunotherapy is the only efficient treatment in these haemorrhagic disorders.
© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Envenimation ; Vipères ; Hémostase ; Troubles de l'hémostase ; Immunothérapie

Keywords: Envenoming; Viperidae; Haemostasis; Haemostasis disorders; Immunotherapy

* Auteur correspondant.
Adresse e-mail : georges.mion@club-internet.fr (G. Mion).

0750-7658/$ – see front matter © 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.
doi:10.1016/j.annfar.2008.02.009

Author's personal copy

1. Introduction

Sur 500 espèces venimeuses parmi les 2900 serpents décrits, une trentaine est à l'origine d'envenimations humaines graves, voire mortelles. Le nombre annuel de morsures dépasserait cinq millions et celui des décès, 125 000, essentiellement en région tropicale [1].

Contrairement au syndrome cobraïque, caractérisé par une atteinte neurologique (paralysie respiratoire), ou aux autres tableaux rencontrés (atteinte circulatoire, rhabdomyolyse, insuffisance rénale, etc.) [2], le syndrome vipérin associe un syndrome local (œdème, douleur, nécrose, voire gangrène gazeuse) et une atteinte de l'hémostase, responsable de plus de la moitié de la mortalité imputable aux morsures de serpents dans le monde. Les venins de nombreux ophidiens, riches en enzymes, agissent sur l'hémostase au niveau de cibles variées [3], parfois très rapidement : moins d'un quart d'heure pour les élapidés australiens [4].

2. Espèces dont le venin interfère avec l'hémostase

Il s'agit en premier lieu des vipérinés (sous-famille des vipéridés). En Afrique, où les habitants disent volontiers des patients envenimés par une vipère, qu'ils « transpirent du sang », les serpents qui provoquent un syndrome hémorragique appartiennent aux genres *Cerastes* (*C. Cerastes*, vipère cornue ; *C. Vipera*, céraste d'Avicenne), *Bitis* (*B. arietans*, vipère heurtante ; *B. gabonica*, vipère du Gabon ; *B. nasicornis*, vipère rhinocéros) et surtout *Echis* (*E. pyramidum*, échide des pyramides ; *E. ocellatus*, échide ocellée ; *E. coloratus*, échide d'Arabie et *E. leucogaster* ou échide à ventre blanc).

En Asie, les populations locales paient chaque année un lourd tribut à *Daboia russelii*, la vipère de Russell, mais aussi à *Echis carinatus*, l'échide carénée ; *Pseudocerastes persicus* et *Eristocophis macmahoni* ou vipère de MacMahon. Les *Macrovipera* du Moyen-Orient (*M. lebetina*, vipère lébétine ; *M. palestinae*, vipère de Palestine) sont beaucoup plus venimeuses que leurs cousines européennes du genre *Vipera* (*V. aspis*, vipère aspic ; *V. berus*, vipère péliade), responsables d'une symptomatologie essentiellement inflammatoire.

Les crotales (crotalinés) sont également responsables de saignements. En Amérique du Nord, les genres *Crotalus*, *Sistrurus* et *Agkistrodon* sont rarement à l'origine d'envenimations fatales. Les fers de lance *(Bothrops*) et le maître de la brousse (*Lachesis muta*) sont beaucoup plus dangereux – et redoutés – en Amérique du Sud. *Crotalus durissus terrificus*, le cascavelle, est doté d'un venin à la fois hémotoxique et neurotoxique. Le trigonocéphale ou fer de lance antillais (*Bothrops lanceolatus*) est responsable, en Martinique, d'une atteinte inhabituelle, purement thrombotique. En Asie du Sud-Est, les crotales sont des *Agkistrodon*, des *Trimeresurus* et *Calloselasma rhodostoma*.

Le syndrome vipérin n'est cependant pas l'apanage des vipéridés (vipères et crotales), mais s'observe aussi avec certains élapidés et quelques colubridés opisthoglyphes.

Les cobras et mambas (genres *Naja* et *Dendroaspis*) sont responsables de troubles de l'hémostase infracliniques. En revanche, les élapidés australiens des genres *Pseudonaja*, *Notechis* (serpent tigre), *Tropidechis*, *Pseudechis*, *Acantophis* (vipère de la mort) et *Oxyuranus* (Taïpan) provoquent des envenimations qui associent syndrome cobraïque et troubles sévères de l'hémostase. Avant la disponibilité d'un antivenin, on ne connaissait que deux cas de survie à une morsure de Taïpan qui dispose du venin le plus toxique connu.

Le Boomslang d'Afrique (*Dispholidus typus*), les *Rhabdophis* asiatiques et en Amérique du Sud, *Philodryas,* sont des colubridés qui provoquent également un syndrome hémorragique [5].

3. Processus hémostatique normal

Lors d'une brèche vasculaire, au cours de l'hémostase primaire, les plaquettes adhèrent au sous-endothélium par l'intermédiaire du facteur Willebrand (vWF) qui se lie aux deux principaux récepteurs plaquettaires, GPIIbIIIa et GPIb, puis constituent le clou plaquettaire (agrégation). Les plaquettes activées, qui fournissent la surface phospholipidique sur laquelle s'organisent les complexes de la coagulation, sécrètent également du facteur V.

À la description classique en voies intrinsèque et extrinsèque, on oppose désormais un concept de la coagulation qui s'articule en trois phases : initiation, amplification et propagation. Le facteur VII y joue un rôle central [6].

La constitution de la brèche vasculaire forme le complexe facteur tissulaire (FT)-F VIIa, qui active le facteur X (phase d'initiation).

Le complexe Va-Xa transforme de faibles quantités de prothrombine en thrombine (phase d'amplification). Le facteur IIa, puissant agoniste plaquettaire, active une cascade de facteurs pour constituer le complexe prothrombinase : plaquettes activées – Va – VIIIa – IXa.

Ce complexe, complété par du facteur X, activé par le facteur IXa, forme un supercomplexe qui transforme de grandes quantités de thrombine de façon exponentielle (phase de propagation).

Le pic de thrombine transforme le fibrinogène en fibrine, le thrombus étant stabilisé par le facteur XIII [7,8].

Le processus de coagulation est limité par des inhibiteurs plasmatiques : protéines C et S, antithrombine III et *tissue factor pathway inhibitor* (TFPI) et la fibrinolyse assure la lyse du caillot en produits de dégradation (PDF) par la plasmine, produite par transformation du plasminogène au sein du thrombus.

4. Impact des venins sur l'hémostase

L'activité enzymatique d'un venin total brut ne se résume pas à la somme des activités des enzymes qu'il renferme. Les protéines qui agissent sur l'hémostase peuvent être classées en quatre groupes :

- celles qui induisent des troubles de la perméabilité capillaire ;
- celles qui perturbent l'hémostase primaire ;
- celles qui interfèrent avec la coagulation ;
- et celles qui activent la fibrinolyse.

Author's personal copy

On trouve parmi ces protéines de nombreuses enzymes, classées en familles par homologies structurales, bien que leurs actions soient très différentes [3]. La persistance dans l'organisme de ces enzymes, dont le poids moléculaire élevé, de 50 000 à 130 000 Da [9], ralentit la diffusion, a une influence majeure sur l'envenimation : la toxicité est essentiellement chronodépendante [10].

4.1. Action vasculaire

Des métalloprotéases zinc-dépendantes, appelées hémorragines, détruisent les membranes basales de l'endothélium capillaire [11,12] et sont responsables du développement de l'œdème, des phlyctènes, de la nécrose, mais aussi d'hémorragies locales ou systémiques [5]. On les rencontre dans la plupart des venins de vipéridés, de certains élapidés australiens ou de colubridés. La bothropasine, isolée du venin de *Bothrops jararaca,* dégrade le collagène, la gélatine, la fibronectine, le fibrinogène et la fibrine [9]. Les hémorragines sont également responsables d'une inhibition plaquettaire, de la dégradation de facteurs de la coagulation et d'une production de *tumor necrosis factor*-α (TNF-α) [13]. Les désintégrines et les lectines de type C (cf. infra) altèrent également les parois vasculaires [14].

4.2. Action plaquettaire

De nombreuses protéines isolées de venins de crotalinés ou de vipérinés [15] sont capables in vitro d'activer ou d'inhiber les plaquettes, deux activités qui peuvent coexister dans un même venin ; c'est le cas chez *Echis carinatus*, où l'échistatine inhibe l'agrégation plaquettaire tandis que l'écarine est un agoniste plaquettaire [5]. La résultante de l'activation, qui provoque une thrombopénie, et de l'inhibition, qui réduit l'activité des plaquettes, est un risque hémorragique (Fig. 1) [4].

4.2.1. Désintégrines

Elles inhibent l'agrégation plaquettaire en bloquant les intégrines des classes β1 et β3, protéines de liaison au sous-endothélium. C'est une séquence peptidique des désintégrines, dite RGD, qui bloque l'interaction entre fibrinogène et séquence RGDS (Arg-Gly-Asp-Ser) des récepteurs GPIIb/IIIa,

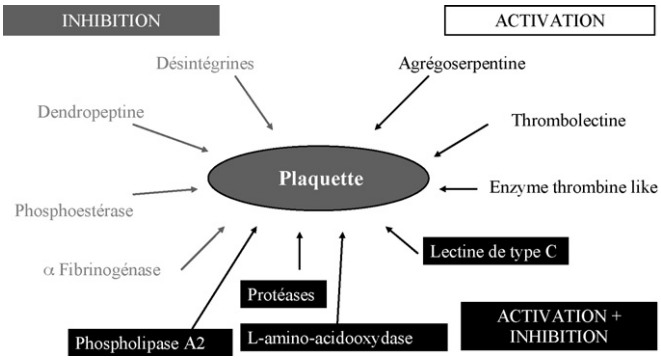

Fig. 1. Actions plaquettaires des venins.

exprimés en surface des plaquettes activées par l'ADP ou la thrombine [15]. L'échistatine est la plus petite des désintégrines connues.

4.2.2. Autres protéines non enzymatiques

Les lectines de type C et les protéines assimilées constituent une superfamille de protéines, en majorité multimériques, qui comportent un ou plusieurs domaines CRD (*carbohydrate recognition domain*) [3]. Ces lectines (par exemple EMS16 d'*E. multisquamatus)* inhibent la formation du clou plaquettaire en bloquant également les intégrines responsables des interactions plaquettes–fibrinogène. L'échicétine d'*E. carinatus* est une lectine qui bloque la liaison vWF-GP1b. La lébécétine de *Macrovipera lebetina*, protéine basique hétérodimérique proche des lectines de type C, inhibe également l'agrégation plaquettaire [5]. L'aspercetine, lectine de type C antiagrégante du venin de *Bothrops asper*, potentialise l'activité hémorragique pulmonaire de certaines hémorragines [16]. La botrocétine, isolée des venins de différents *Bothrops*, induit l'agglutination plaquettaire en se liant au facteur vWF et au complexe GPIb-IX [15]. La bothrojaracine, extraite du venin de *Bothrops jararaca*, inhibe l'agrégation plaquettaire, mais également la thrombine naturelle, aussi bien libre que liée au thrombus, et empêche l'association entre thrombine et fibrinogène. Elle inhibe également la liaison avec la thrombomoduline, protéine membranaire qui active la protéine C [10].

La dendropeptine est un inhibiteur plaquettaire isolé du venin de *Dendroaspis angusticeps*. Elle appartient à la famille des facteurs cardiaques natriurétiques et, à ce titre, intervient dans l'excrétion rénale du sodium et la diminution de la pression artérielle [10]. Les agrégoserpentines activent les plaquettes, en présence de calcium, par le biais d'un mécanisme similaire à celui du collagène. La convulxine du venin de *Crotalus durissus terrificus*, qui se lie avec une haute affinité avec le récepteur GP VI de la membrane plaquettaire en est un exemple [15]. Les thrombolectines sont des protéines calcium-dépendantes qui n'agissent qu'à des concentrations élevées (une dizaine voire une centaine de micro gramme par millilitre), comparées aux concentrations efficaces des sérine-protéases (quelques μg/ml) et des agrégoserpentines (quelques dizaines de ng/ml) [15]. Plusieurs thrombolectines ont été extraites des venins de *Bothrops atrox, Crotalus atrox, Deinagkistrodon acutus, Lachesis muta* et *Dendroaspis jamesoni*. En masquant les sites effecteurs membranaires, elles stimulent la libération des granulations cytoplasmiques dont le contenu permet l'agrégation plaquettaire [10].

4.2.3. Enzymes interférant avec les plaquettes

Certaines phospholipases A2 sont capables d'activer les plaquettes sanguines, tandis que d'autres inhibent l'agrégation plaquettaire. L'action est parfois complexe : activation à faible concentration ou pour des temps d'incubation courts, inhibition dans le cas contraire [15]. Les phospholipases A2 inhibitrices (*Austrelaps superba, Ophiophagus hannah, Pseudechis papuanus*) provoquent l'altération du cytosquelette plaquettaire et l'augmentation de la concentration intracellulaire en AMPc

Author's personal copy

[4,10]. Certaines phospholipases A2 activatrices (*Naja mossambica, Daboia russelii*) libèrent de l'acide arachidonique, d'autres (*Agkistrodon contortrix*) activent les plaquettes par un mécanisme distinct. Les activités phopholipasiques ne sont dans l'ensemble neutralisées que par un sérum spécifique du venin incriminé, ce qui confirme l'hétérogénéité des phospholipases provenant d'espèces différentes [9].

Les protéases se répartissent entre sérine-protéases et métalloprotéases. La plupart des sérine-protéases sont capables de provoquer simultanément l'agrégation et la dégranulation plaquettaire [10]. Certaines métalloprotéases, comme la catrocollastine et la crovidisine, se lient au collagène ou à son récepteur par l'intermédiaire de leur domaine riche en cystéine ou désintégrine-*like* et provoquent une inhibition de l'agrégation plaquettaire. La kaouthiagine clive le vWF, la mocarhagine clive GPIb, tandis que la crotaline clive à la fois le vWF et GPIb. D'autres métalloprotéases activent les plaquettes en se liant à leurs récepteurs, comme l'alborhagine, qui se lie à GPVI [14].

De nombreuses enzymes thrombine-*like* (cf. infra) entraînent une activation plaquettaire soit en clivant les récepteurs d'activation plaquettaire, soit en se liant à GPIb [14] : par exemple, la cérastobine de *Cerastes vipera* [15], la thrombocytine de *Bothrops atrox* [10] ou la cérastocystine de *C. cerastes*. En revanche, la cérastotine, de *C. cerastes* également, se lie, en présence de fibrinogène, sur un site distinct de celui reconnu par la thrombine. Comme la thrombine naturelle, la crotalocytine du venin de *Crotalus horridus* agrège les plaquettes en l'absence de fibrinogène exogène [3,10].

Les L-amino-acido-oxydases provoquent la désamination, puis l'oxydation des acides aminés en acides α-cétoniques avec production d'ammonium et de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) qui inhibe la liaison entre le récepteur GPIIb/IIIa et le fibrinogène, mais peut avec certains venins, induire l'agrégation plaquettaire [10,15].

Les phosphoestérases présentes des venins inhibent l'agrégation plaquettaire [3].

4.3. Action sur la coagulation

Les venins ophidiens agissent sur l'ensemble des étapes de la coagulation (Fig. 2). Chaque protéase procoagulante possède des propriétés analogues à l'un des facteurs de la coagulation dont elle prend la place : c'est le principe de substitution. Lorsque le processus de coagulation est activé, il persiste jusqu'à épuisement d'un ou plusieurs facteurs de la coagulation (consommation) et conduit à un syndrome hémorragique dû, le plus souvent, à une afibrinogénémie [5]. Exception faite du venin de *Bothrops lanceolatus,* ces protéases procoagulantes n'entraînent jamais de syndrome thrombotique in vivo [4].

4.3.1. Inhibiteurs du facteur X et du facteur IX

Ces hétérodimères « lectine de type C-*like* » se lient avec le facteur correspondant à l'état inactif et empêchent, par compétition, son association avec le complexe d'activation [10]. On décrit la protéine IX/X-bp (*factor IX/factor X-binding protein*) du *Habu snake* ou X-bp de *Deinagkistrodon acutus* [5] parmi ces anticoagulants.

4.3.2. Activateur de la protéine C

La protéine C, qui hydrolyse les facteurs VIII et V activés et favorise la fibrinolyse en dégradant les inhibiteurs de l'activateur du plasminogène [10], est activée quinze fois plus rapidement qu'avec la thrombine, par le Venzyme (Protac®), extrait du venin d'*Agkistrodon contortrix*. On rencontre ces activateurs dans les venins de plusieurs autres vipéridés (*Bothrops, Cerastes*).

4.3.3. Activateurs du facteur X

On en isole chez *Echis, Vipera, Daboia, Cerastes, Bothrops* et *Calloselasma*. Le venin de *C. cerastes* contient l'afaacytine, une α,β-fibrinogénase qui active le facteur X et induit une libération de sérotonine [5]. L'activateur du facteur X le plus étudié est le RVV-X, une métalloprotéase isolée du venin de *Daboia russelii* [14].

4.3.4. Activateur du facteur V

Cette sérine-protéase est retrouvée dans plusieurs venins, dont ceux de *Naja naja, N. nigricollis, Daboia russelli, V. aspis, V. lebetina* et *B. atroxi* [14]. L'activateur du facteur V extrait de *D. russelii*, le RVV-V, agit sur un site qui est également la cible de la thrombine. La thrombocytine, extraite du venin de *B. atrox*, possède des propriétés plus étendues : outre le facteur V, elle hydrolyse le facteur XIII et VIII, la prothrombine, le fibrinogène et elle active les plaquettes [10].

4.3.5. Phospholipases A2 anticoagulantes

Décrites chez la plupart des familles de serpents venimeux, elles hydrolysent les phospholipides qui jouent rôle de support indispensable à différents niveaux de la coagulation, en particulier la transformation de la prothrombine en thrombine [10]. Certaines phospholipases peuvent également entrer en compétition avec les facteurs de la coagulation [14].

4.3.6. Activateurs de la prothrombine

La prothrombine est normalement hydrolysée au niveau de deux liaisons peptidiques, (Arg271 – Thr272), puis (Arg320 – Ile321), en thrombine naturelle ou thrombine α [13]. La classification de Rosing et Tans répartit les activateurs ophidiens en quatre groupes selon leur mécanisme d'activation.

Le groupe A est constitué par la majorité des activateurs de la prothrombine isolés dans les venins de serpent. Le type en est l'écarine, extraite du venin d'*E. carinatus* [14]. On parle d'activateurs écarine-*like* ou directs [5], car ces métalloprotéases monocaténaires n'hydrolysent que la liaison (Arg320–Ile321), ce qui conduit à la formation de meizothrombine dont les propriétés sont différentes de celles de la thrombine α, notamment une insensibilité à l'héparine ou l'hirudine. De plus, ces activateurs ne requièrent pas de cofacteurs (facteur Va, phospholipide, ou calcium) [10,14].

Le groupe B est représenté par la carinactivase 1, une enzyme du venin *d'E. carinatus*. Sa structure, composée, associe une métalloprotéase calcium-dépendante semblable à

Author's personal copy

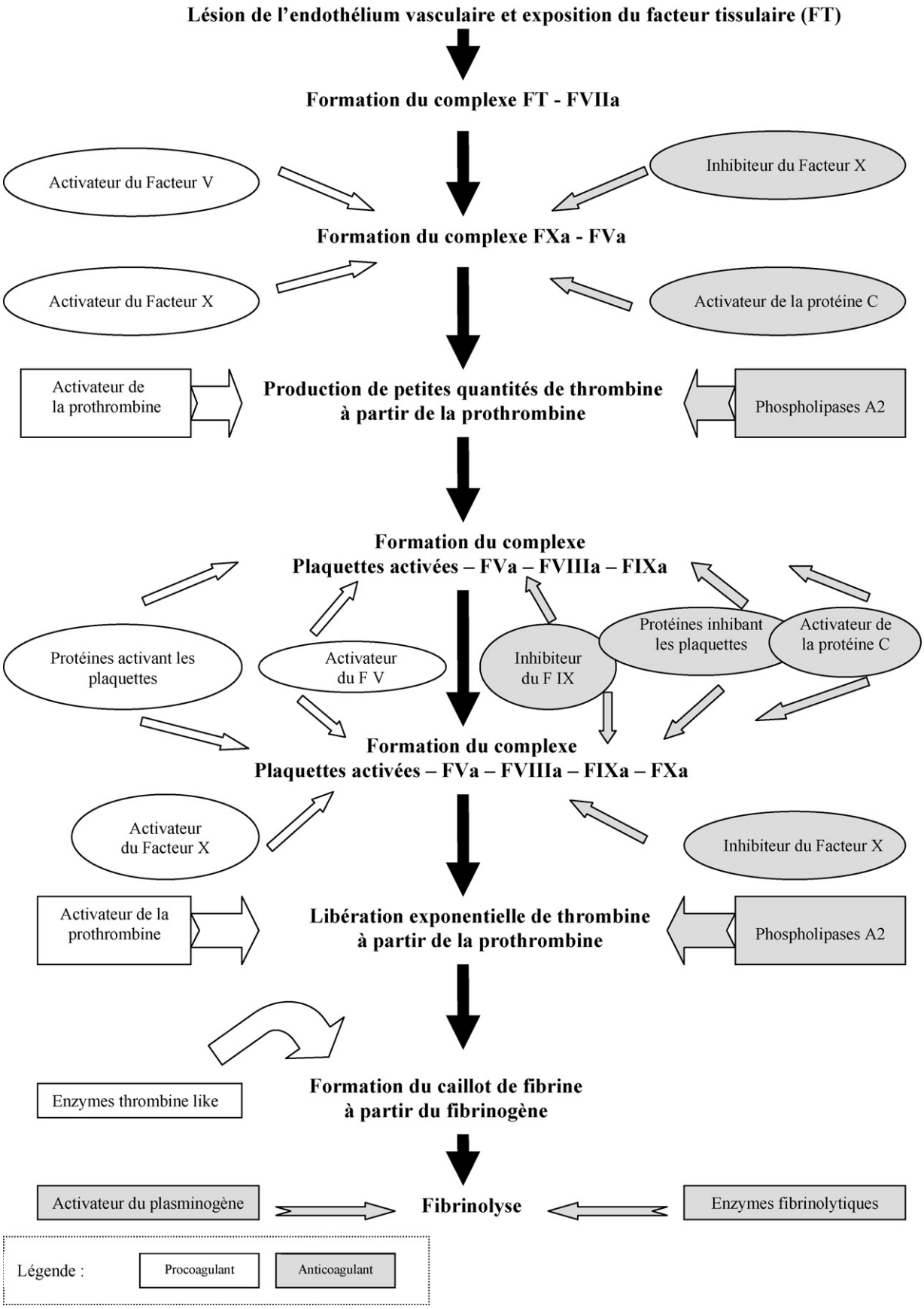

Fig. 2. Action des venins sur la coagulation et la fibrinolyse.

Author's personal copy

celle du groupe A à un peptide dimérique *lectine type C-like*, qui facilite la présentation de l'enzyme à son substrat et l'hydrolyse.

Le groupe C comprend des sérines-protéases de certains venins d'élapidés australiens, comme l'oscutarine d'*Oxyuranus scutellatus*, qui ne nécessitent pas la présence de facteur V activé, mais celles de phospholipides et de calcium [14].

Les protéases du groupe D ou activateurs Xa-*like* sont des sérine-protéases dépendant en revanche des phospholipides, du Va ou du calcium, dont le type est l'activateur isolé du venin de *Notechis scutatus* [10,14]. Elles hydrolysent la prothrombine selon le processus physiologique, en thrombine naturelle.

Chez certains colubridés africains (*Thelotornis kirtlandii*) ou les élapidés australiens (*Notechis scutatus, Pseudonaja textilis*, *Oxyuranus scutellatus*), l'activateur de la prothrombine semble être le responsable principal des syndromes hémorragiques [10]. Il n'est en revanche guère aisé de distinguer l'action de l'activateur de la prothrombine de celle des autres facteurs qui agissent sur la coagulation, dans les venins de vipéridés, notamment *E. carinatus*. Il existe, enfin, des activateurs de la prothrombine qui la transforment en préthrombines 1 et 2, dépourvues d'activité enzymatique et de toxicité, comme l'acutine du venin de *Deinagkistrodon acutus*.

4.3.7. Enzymes « thrombine-like » ou thrombiniques

Ces sérine-protéases, dont les séquences polypeptidiques sont semblables à celle de la thrombine [15], hydrolysent directement le fibrinogène en fibrine [5]. Plus d'une centaine ont été décrites, dans les venins de 35 espèces [17], parmi lesquelles la batroxobine de *Bothrops atrox*, ou l'Ancrod® isolée du venin de *Calloselasma rhodostoma* [5,15]. Aucune de ces enzymes monocaténaires n'est identique à la thrombine naturelle, constituée de deux chaînes peptidiques, ni même à la meizothrombine. Par ailleurs, le siège de l'hydrolyse (libération des fibrinopeptides A ou B), l'action sur d'autres facteurs de la coagulation et la sensibilité aux inhibiteurs diffèrent selon l'espèce [10]. Le thrombus ainsi formé reste friable, car il n'est pas stabilisé par le facteur XIII, ce qui explique sa rapide dissolution. La gabonase qui, chez *B. gabonica*, fait exception en polymérisant normalement la fibrine, ne peut pas davantage être assimilée à la thrombine, puisqu'elle n'active aucun des facteurs de la coagulation sur lesquels agit celle-ci (facteurs II, V, VIII) et qu'elle n'agit ni sur la protéine C, ni sur les plaquettes. Surtout, contrairement à la thrombine naturelle, la plupart des enzymes thrombiniques ne sont inhibées ni par l'héparine, ni par l'hirudine, qui n'ont aucun intérêt dans le traitement des envenimations vipérines [5].

4.4. Action fibrinolytique

Associées aux hémorragines, les protéines ophidiennes qui activent la fibrinolyse peuvent être à l'origine de saignements dramatiques [3]. Elles stimulent les activateurs du plasminogène d'origine tissulaire principalement, notamment l'urokinase, sérine-protéase qui favorise la libération de plasmine naturelle, dont l'activation permet l'hydrolyse de la fibrine et du fibrinogène. TVS-PA est un activateur de plasminogène extrait du venin de *Trimeresurus stejnegeri* [5].

Des enzymes fibrinolytiques isolées dans les venins de vipéridés et d'élapidés sont capables, comme la plasmine, d'hydrolyser directement le fibrinogène et la fibrine [14]. Certaines d'entre elles ont une action antiagrégante, notamment les fibrinogénases des venins de *Vipera aspis* et *V. palestina*, de *Trimeresurus mucrosquamatus*, *Deinagkistrodon acutus*, *Calloselasma rhodostoma* et de *Naja nigricollis* [15].

5. Manifestations cliniques

Un syndrome hémorragique est souvent de règle, saignement intarissable au niveau de la morsure, des points de ponction, purpura, hémorragies muqueuses : gingivorragie, épistaxis, hématurie. Hémorragie digestive ou hémoptysie peuvent se compliquer d'un tableau de choc hémorragique incontrôlable et, chez le vieillard, une hémorragie cérébroméningée peut assombrir le pronostic [5].

Dans les envenimations par *B. lanceolatus*, bien que les thrombus soient instables [18], un syndrome thrombotique survient en quelques heures : infarctus du myocarde, embolie pulmonaire, accident vasculaire cérébral ischémique, thrombose de l'artère fémorale ou encore nécrose extensive des parties molles.

Les troubles de l'hémostase participent à la constitution du syndrome local [19]. La thrombose vasculaire, l'œdème et l'extravasation induits par les hémorragines favorisent l'anoxie tissulaire qui fait le lit de la gangrène ultérieure. L'embolisation de microthrombi instables peut provoquer des infarcissements viscéraux à distance, parfois différés, à l'origine des rares tableaux de nécrose hypophysaire décrits à la suite d'envenimations par *D. russelii*, d'accidents vasculaires cérébraux ou d'arrêts cardiaques [4,20]. Dans les atteintes graves, les perturbations hémostatiques ou le choc hémorragique peuvent détériorer la fonction rénale [2].

6. Perturbations biologiques

L'apparition des signes cliniques est retardée par rapport aux troubles biologiques, précoces, qui surviennent dans les minutes ou les heures après la morsure. L'expression de l'envenimation peut demeurer purement biologique dans un tiers des cas [21].

La thrombopénie est plus fréquente lors des envenimations par *Bitis* qu'avec *Echis* [15].

Effondrement du TP, TCA non mesurable, hypo voire l'afibrinogénémie sont particulièrement prolongés : ils peuvent persister jusqu'à dix jours [22]. Plutôt que la traditionnelle CIVD, il s'agit d'une coagulopathie de consommation ou d'une fibrinogénolyse primitive (taux d'antithrombine III, de facteur XIII et de d-dimères souvent normaux [12]), la seule exception étant représentée par l'envenimation par *Bothrops lanceolatus* [18].

Sur le terrain et en l'absence de laboratoire, l'intérêt d'un temps de coagulation sur tube sec est de permettre un diagnostic rapide (15 min), spécifique et sensible [23].

Author's personal copy

7. Conséquences sur la prise en charge thérapeutique

La coagulopathie induite par les venins de serpents est insensible aux transfusions de facteurs substitutifs de l'hémostase (plasma, fibrinogène) ou de plaquettes, qui sont très rapidement consommés [23]. Le PPSB (Kaskadil®), qui apporte des facteurs concentrés et, contrairement au plasma, ne contient pas d'inhibiteurs naturels, comporte des risques d'exacerbation de la CIVD dans les morsures de *B. lanceolatus*. Les antifibrinolytiques restent peu utilisés.

La multiplicité des composants d'un même venin explique qu'il est illusoire d'espérer contrecarrer un syndrome hémorragique en agissant sur une seule étape de l'hémostase [5]. L'héparinothérapie, qui aggrave les troubles complexes engendrés par les hémorragines, les désintégrines, voire les enzymes fibrinolytiques, est contre-indiquée. La meizothrombine, de structure différente de celle de la thrombine, est insensible à l'héparine ou à l'hirudine. L'inefficacité de l'héparine a été démontrée par des études randomisées non seulement sur les morsures d'*Echis* [24], mais également au cours de l'évolution des thromboses observées avec *B. lanceolatus* [18].

L'immunothérapie antivenimeuse, qui agit globalement sur les différents constituants du venin, demeure l'unique thérapeutique spécifique de l'envenimation ophidienne [2,19]. Il est surprenant d'observer l'arrêt des hémorragies plusieurs heures avant la normalisation du bilan biologique, ce qui témoigne d'une action multifocale, non seulement sur la coagulation, mais aussi sur les enzymes qui détruisent l'endothélium et les protéines qui inactivent les plaquettes.

Aussi longtemps que le malade saigne, l'immunothérapie conserve la capacité de neutraliser le venin en circulation. La normalisation des paramètres d'hémostase après morsure d'*Echis pyramidum* est similaire quel que soit le délai d'accès à l'antivenin (Fig. 3) : le retard de la prise en charge ne doit en aucun cas être perçu comme une contre-indication à l'administration de l'immunothérapie dans les syndromes vipérins [22,23,25].

8. Applications médicales

En raison de leurs potentialités variées et de leurs actions extrêmement spécifiques, les constituants des venins de serpents sont utilisés en médecine et en recherche fondamentale. Les biologistes les emploient dans certains tests d'hémostase et ces protéines ont des effets thérapeutiques, antithrombotiques, anticancéreux ou antihypertenseurs.

Les L-amino-acido-oxydases sont utilisées pour l'identification des isomères optiques des L-acides amines [9].

La 5'-nucléotidase, utilisée naguère par Crick et Watson pour déterminer la structure de la molécule d'ADN, est une nucléotidase du venin de *Naja* [10].

La batroxobine de certains *Bothrops* est à l'origine du temps de Reptilase®, allongé en cas de présence de produits de dégradation de la fibrine, d'hypo ou de dysfibrinogénémie. Comme cette enzyme thrombinique est insensible aux inhibiteurs de la thrombine, ce test reste valide chez les patients sous héparine [10,17].

Le temps de coagulation d'écarine (ECT) est préconisé pour la surveillance des traitements par r-hirudine (Refludan®) chez les patients allergiques à l'héparine.

Le Protac®, extrait du venin d'*A. contortrix*, est utilisé pour doser la protéine C.

La botrocétine, lectine de type C du venin de *B. jararaca*, permet le diagnostic de plusieurs maladies hémorragiques d'origine génétique dont la maladie de Willebrand et la dystrophie thrombocytaire hémorragique de Bernard et Soulier [10].

La thrombine est utilisée en chirurgie comme colle biologique, mais les risques de contamination de la thrombine naturelle lui font préférer les enzymes thrombiniques comme la batroxobine (Vivostat®) qui procure une adhésion rapide, résistante et résorbable [10].

L'Ancrod (*C. rhodostoma*), utilisé depuis longtemps comme hémostatique sous le nom d'Arvin®, est aujourd'hui proposé comme antithrombotique sous le nom de Viprinex®. Cette enzyme thrombinique a fait l'objet d'études cliniques dans les

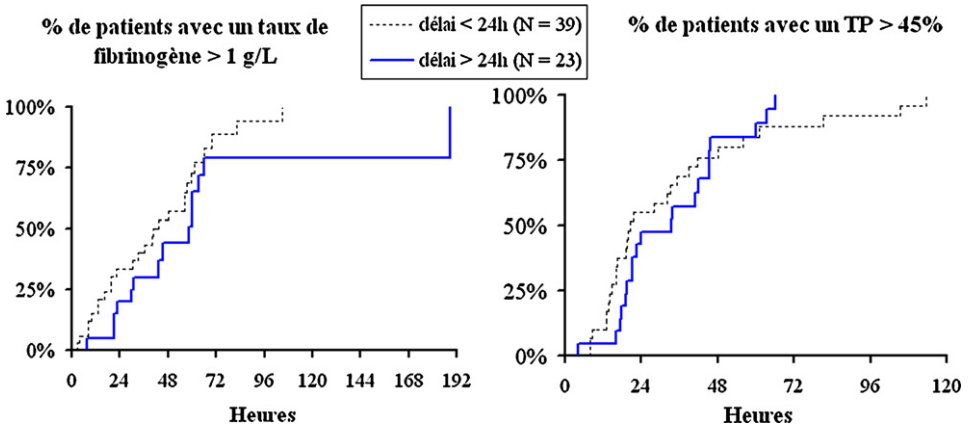

Fig. 3. Normalisation du fibrinogène et du taux de prothrombine au cours du temps, après morsure par *Echis pyramidum*, en fonction du délai de prise en charge (H0 : heure d'injection de l'antivenin). On n'observe pas de différence significative que l'immunothérapie antivenimeuse ait été administrée avant ou après 24 heure après la morsure.

Author's personal copy

AVC, la thrombose veineuse ou artérielle, l'utilisation au cours de la CEC ou encore l'anticoagulation des patients porteurs de thrombopénie à l'héparine [5].

La fibrolase du venin *A. contortrix* et le TSV-PA de *T. stejnegeri*, qui peuvent être produites par génie génétique sous forme recombinante [10], pourraient être utilisés comme fibrinolytiques.

Des études in vivo ont montré un rôle potentiel des désintégrines pour la prévention de l'agrégation plaquettaire après angioplastie ou thrombolyse. L'*Aggrastat* (Tirofiban®) modélisé à partir de l'échistatine est un antagoniste de GPIIbIIIa en cours de d'investigation dans l'angor instable [5]. Des essais prometteurs ont été effectués sur la bitistatine de *B. arietans* (Fig. 2) [17].

Certaines désintégrines pourraient permettre de limiter les processus métastatiques à l'origine de la dissémination et de l'adhésion des cellules cancéreuses [5]. L'éristostatine, désintégrine extraite du venin d'*Eristocophis macmahoni*, induit une apoptose des métastases de mélanome malin.

La bothrojaracine découverte par Bon et al. [10] dans le venin de *B. jararaca* est un inhibiteur de l'enzyme de conversion à l'origine de la synthèse de ces médicaments.

Références

[1] Chippaux JP, Goyffon M. Épidémiologie des envenimements dans le monde. In: Mion G, Goyffon M, editors. Les envenimations graves. Paris: Arnette; 2000. p. 1–7.

[2] Mion G, Olive F, Giraud D, Lambert E, Descraques C, Garrabe E, et al. Surveillance clinique et biologique des patients envenimés. Bull Soc Pathol Exot 2002;95:139–43.

[3] Braud S, Wisner A, Bon C. Venins de serpent et hémostase. Ann Inst Pasteur Actual 1999;10:197–206.

[4] White J. Snake venoms and coagulopathy. Toxicon 2005;45:951–67.

[5] Mion G, Olive F, Hernandez E, Martin YN, Vieillefosse AS, Goyffon M. Action des venins sur la coagulation sanguine : diagnostic des syndromes hémorragiques. Bull Soc Pathol Exot 2002;95:132–8.

[6] Raynaud L, Grasser L, Vichard A, Daban JL, Brinquin L, Borne M. Facteur VII activé recombinant et prise en charge des états hémorragiques : indications actuelles ; intérêt pour le service de santé des armées en opération. Med Armees 2007;35:67–74.

[7] Sie P, Claeyssens S. Mécanismes d'action prohémostatique du facteur VIIa recombinant. Hematol 2003;9:203–12.

[8] Vondepka M. NovoSeven: mode of action and use in acquired haemophilia. Intensive Care Med 2002;28:222–7.

[9] Detrait J. Composition chimique des venins et immunologie. In: France SHd, editor. Serpents, venins, envenimations. Lyon: Editions Fondation Marcel Mérieux; 1989. p. 77–87.

[10] Chippaux J-P. Venins de serpent et envenimations. Paris: IRD éditions; 2002.

[11] Choumet V, Goyffon M. Les morsures de vipères. Concours Med 2003;125:1383–8.

[12] Singletary EM, Rochman AS, Bodmer JC, Holstege CP. Envenomations. Med Clin North Am 2005;89:1195–224.

[13] Gutierrez JM, Rucavado A. Snake venom metalloproteinases: their role in the pathogenesis of local tissue damage. Biochim 2000;82:841–50.

[14] Lu Q, Clemetson JM, Clemetson KJ. Snake venoms and hemostasis. J Thromb Haemost 2005;3:1791–9.

[15] Zingali RB, Bon C. Les protéines de venins de serpents agissant sur les plaquettes sanguines. Ann Inst Pasteur Actual 1991;4:267–76.

[16] Rucavado A, Soto M, Escalante T, Loria GD, Arni R, Gutierrez JM. Thrombocytopenia and platelet hypoaggregation induced by Bothrops asper snake venom. Toxins involved and their contribution to metalloproteinase-induced pulmonary hemorrhage. Thromb Haemost 2005;94: 123–31.

[17] Marsh N, Williams V. Practical applications of snake venom toxins in haemostasis. Toxicon 2005;45:1171–81.

[18] Thomas L, Tyburn B, Ketterle J, Rieux D, Garnier D, Smadja D, et al. Troubles de la coagulation et thromboses induits par la morsure de serpent (*Bothrops lanceolatus*) chez l'homme en Martinique. Reanim Urg 1994;3:25–30.

[19] Larréché S, Mion G, Debien B, Goyffon M. Conduite à tenir devant une envenimation ophidienne en France. Urg Prat 2006;76:13–8.

[20] Goyffon M, Chippaux JP. Animaux venimeux terrestres. Encyclopedie Med Chir (Paris, Elsevier), Intoxications, Pathologie du travail 4-1990 ; 16078 A10 : 14.

[21] Chippaux JP, Rage-Andrieux V, Mener-Delore VL, Rondiere MC, Sagot P, Lang J. Épidémiologie des envenimations ophidiennes dans le nord du Cameroun. Bull Soc Pathol Exot 2002;95:184–7.

[22] Mion G, Rüttimann M, Saïssy JM, Olive F. Efficacy of antivenom therapy (bitis-echis-naja®) in the treatment of bites by the carpet viper (Echis carinatus). Intensive Care Med 1997;23(suppl 1):S179.

[23] Mion G, Rüttimann M, Olive F, Saïssy JM. Traitement des envenimations vipérines graves. In: Mion G, Goyffon M, editors. Les envenimations graves. Paris: Arnette; 2000. p. 23–34.

[24] Warrell DA, Pope HM, Prentice CRM. Disseminated intra vascular coagulation caused by the carpet viper: trial of heparin. Br J Haematol 1976;33:335–42.

[25] Larréché S. Envenimations par vipéridés en république de Djibouti d'octobre 1994 à mai 2006 : étude rétrospective menée dans le service de réanimation du groupement médico-chirurgical Bouffard. Thèse Bordeaux, 2007: 174 pages.