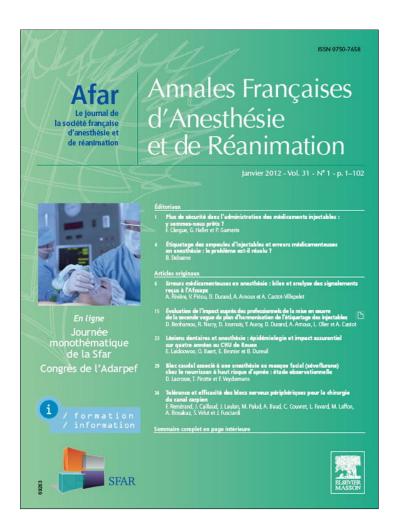
Provided for non-commercial research and education use. Not for reproduction, distribution or commercial use.



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

Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 31 (2012) 82-85



Disponible en ligne sur

SciVerse ScienceDirect

www.sciencedirect.com





Cas clinique

Accident vasculaire cérébral ischémique à la suite d'une envenimation vipérine grave au Maroc, traitée par un antivenin inadapté

Ischaemic stroke secondary to viper envenomation in Morocco in the absence of adequate antivenom

M. Chani a, A. Abouzahir b, C. Haimeur A, N. Drissi Kamili A, G. Mion C,*

- ^a Service de réanimation médicale, hôpital militaire d'instruction Mohammed V, Rabat, Maroc
- ^b Service de médecine interne B, hôpital militaire, d'instruction Mohammed V, Rabat, Maroc
- c Pôle anesthésie-réanimation thorax exploration, groupe hospitalier Cochin-Broca-Hôtel-Dieu, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75679 Paris cedex 14, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article : Reçu le 17 mai 2011 Accepté le 19 août 2011 Disponible sur Internet le 6 décembre 2011

Mots clés : Envenimation Cerastes Accident vasculaire cérébral CIVD Sérum antivenimeux

Keywords: Envenomation Cerastes Stroke DIC Antivenom

RÉSUMÉ

Un accident vasculaire cérébral ischémique est une complication exceptionnelle des envenimations vipérines, de mécanisme physiopathologique probablement multifactoriel. Les auteurs décrivent le cas d'un patient de 55 ans victime d'une morsure de serpent de l'espèce *Cerastes cerastes*. Le patient était admis en réanimation dans un tableau de défaillance multiviscérale avec coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), rhabdomyolyse, anurie et élévation de la troponine. La persistance de troubles de la conscience motivait un scanner cérébral qui révélait un double foyer d'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique. Le venin complexe de l'espèce *C. cerastes* engendre des hypotensions, des nécroses tissulaires, des atteintes rénales et des coagulopathies de type CIVD. Avec l'arrêt d'une héparinothérapie intempestive et sous hémodialyse, l'évolution était favorable en quelques semaines malgré la perfusion initiale d'un sérum antivenimeux inadapté en raison de l'identification tardive du reptile. Le traitement préventif des complications de cette envenimation repose sur la perfusion du sérum antivenimeux polyvalent Favirept[®].

© 2011 Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

An ischaemic stroke is a rare complication of viper envenomation that is due to multifactorial pathophysiological mechanisms. The authors describe the case of a 55-year-old patient bitten by the viper *Cerastes cerastes*. The patient was admitted to the intensive care unit with multiple organ failure, disseminated intravascular coagulopathy, rhabdomyolysis, anuria and elevated troponin level. The persistent disturbance of consciousness has motivated a brain scan which has revealed a bifocal ischemic stroke. The complex venom of the species *C. cerastes* may induce hypotension, tissue necrosis, acute renal failure, bleeding disorders or DIC. With the cessation of a non-indicated heparintherapy and haemodialysis, the patient recovered in a few weeks despite the initial infusion of an unsuitable antivenom due to the late identification of the reptile. The preventive treatment of the complications of this envenomation is based on the infusion of the polyvalent antivenom Favirept[®].

© 2011 Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Adresse e-mail: chanimedaicha@gmail.com (M. Chani), a_abouzahir@yahoo.fr (A. Abouzahir), drhaimeur@gmail.com (C. Haimeur), ndrissikamili@yahoo.fr (N. Drissi Kamili), georges.mion@bbox.fr (G. Mion).

^{*} Auteur correspondant.

1. Introduction

Il est exceptionnel d'observer un accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique au décours d'une envenimation vipérine. Le mécanisme physiopathologique n'en est pas clairement établi, mais semble multifactoriel. Dans un contexte de défaillance multiviscérale, le diagnostic peut être difficile et le retard thérapeutique engager le pronostic vital. Nous rapportons un cas d'AVC ischémique compliquant une morsure de vipère à cornes de l'espèce *Cerastes cerastes*. À travers une revue de la littérature, nous discutons les différents mécanismes physiopathologiques et les modalités thérapeutiques de ce tableau.

2. Observation

Un patient âgé de 55 ans a été admis dans le service de réanimation médicale de l'hôpital militaire de Rabat en octobre 2010 pour la prise en charge d'une morsure grave de vipère de l'espèce *Cerastes cerastes*. Les antécédents pathologiques de ce patient étaient sans particularités en dehors d'un tabagisme chronique.

Le 16 octobre à 11 heures, le patient avait été victime dans le Sud marocain d'une morsure de vipère au niveau de la main droite. Il était évacué par hélicoptère vers l'hôpital le plus proche où il recevait cinq unités de plasma frais congelé (PFC) avant son transfert à Rabat.

À l'admission, le 17 octobre à 17 heures, le patient était confus, agité, en état de choc avec une pression artérielle mesurée à 80/45 mmHg, une fréquence cardiaque à 130 battements par minute, un score de Glasgow coté à 10, mais sans déficit neurologique focal. Il présentait un œdème et une ecchymose du membre supérieur droit, étendus de la main jusqu'à la racine du membre (Fig. 1).

Il recevait immédiatement en 20 minutes une perfusion de sérum antivenimeux FAV-Afrique[®] à raison de six ampoules le premier jour, puis six ampoules le lendemain, associé à un remplissage vasculaire par des cristalloïdes, une antibiothérapie probabiliste à base d'amoxicilline–acide clavulanique, une analgésie par de la morphine titrée, des soins locaux au niveau de la morsure et de l'héparine calcique à doses prophylactiques.

Le bilan biologique (Fig. 2) montrait initialement le profil d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) avec des p-dimères positifs à 600 $\mu g/L$, un TP à 49 %, des plaquettes à 37 G/L et une hypofibrinogénémie à 1,35 g/L. L'hémoglobine était à 12 g/dl et il existait une insuffisance rénale avec une urée à 43 mmol/L et une créatininémie à 381 μ mol/L. Par ailleurs, il existait un tableau de rhabdomyolyse avec des créatine-phospho-kinases (CPK) à 15 000 UI/L et une myoglobine à 150 μ g/L. On notait une élévation de la troponine à 3 μ g/L sans troubles de la repolarisation à l'électrocardiogramme. L'échocardiographie transthoracique montrait une fraction d'éjection normale, une absence de dysfonction diastolique et l'écho-Doppler des vaisseaux du cou ne montrait pas de plaques d'athérome.

Qurante-huit heures après la morsure, le patient développait une anurie ne répondant ni au remplissage, ni aux diurétiques. L'évolution était marquée par une amélioration progressive du bilan d'hémostase, mais avec la persistance d'une insuffisance rénale oligurique traitée par des séances d'hémodialyse à partir du 22 octobre. 0,4 ml d'énoxaparine (Lovenox®) était utilisé pour le circuit de dialyse.

Toutefois, la persistance d'un syndrome confusionnel avec des épisodes d'agitation justifiait, malgré l'absence de syndrome lésionnel, la réalisation le 27 octobre d'un scanner cérébral qui révélait deux lésions ischémiques, frontale et pariéto-occipitale avec un ramollissement hémorragique (Fig. 3). La Calciparine[®] était alors arrêtée. Un antiagrégant plaquettaire était secondaire-



Fig. 1. Ecchymose et extension de l'œdème sur le membre supérieur droit.

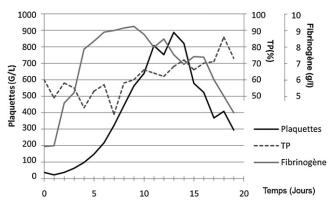


Fig. 2. Profil évolutif des plaquettes et du taux de prothrombine.

ment prescrit devant l'apparition d'une thrombocytose, alors que la fibrinogénémie connaissait un pic à près de 10~g/L (Fig. 2).

L'évolution était favorable et le patient pouvait quitter l'hôpital à j30 sans séquelles.

3. Commentaires

Les vipères sont les serpents le plus communément rencontrés au Maroc, mais on y rencontre occasionnellement des cobras (Tableau 1). Les désordres de l'hémostase s'observent en cas de syndrome vipérin, qui associe habituellement troubles locaux (œdème, nécrose) et syndrome hémorragique : le plus souvent hématuries, hémorragies conjonctivales, hémorragies digestives,

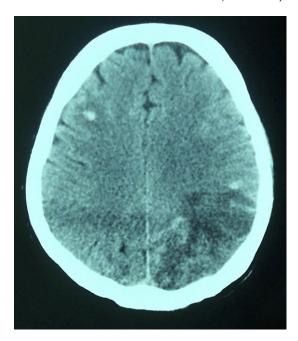


Fig. 3. TDM cérébrale en coupe horizontale avec injection de produit de contraste, montrant un double foyer d'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique pariéto-occipital gauche et frontal droit avec ramollissement hémorragique.

hémoptysies, mais tout type d'hémorragie peut être rencontré. Une morsure de serpent se complique rarement d'un infarctus cérébral : dans une série de 309 patients, seules huit complications vasculaires cérébrales (2,6 %) ont été signalées, dont sept de nature hémorragique et une seule de type ischémique [1].

Les venins de vipéridés possèdent plusieurs effets procoagulants, tels que l'activation du facteur X, une action thrombine-like (fibrinogénases) ou encore la dégradation de l'antithrombine III et l'activation de l'agrégation plaquettaire. On observe le plus souvent une coagulopathie de consommation induite par le venin, avec une fibrinogénémie effondrée ou indosable, parfois associée à une fibrinolyse. L'état d'hypocoagulation est responsable d'hémorragies parfois fatales [2]. On peut toutefois observer une CIVD. L'atteinte cérébrale pourrait être favorisée par à une hypotension aiguë par vasodilatation artérielle [3], associée à un vasospasme dû à un saignement périvasculaire, d'autant que les hémorragines contenues dans le venin provoquent une vascularite par lyse pariétale. Enfin, des emboles d'origine cardiaque ont également été mentionnés [4]. Au cours de certaines envenimations, bien que les thrombus soient instables, un syndrome thrombotique survient en

quelques heures, à type d'infarctus du myocarde, d'embolie pulmonaire, d'accident vasculaire cérébral ischémique, de thrombose de l'artère fémorale ou encore de nécrose extensive des parties molles, avec même de rares tableaux de nécrose hypophysaire. La migration de microthrombi pourrait provoquer des infarcissements viscéraux à distance, parfois différés, auxquels ont été attribués des accidents vasculaires cérébraux ou des arrêts cardiaques [5]. Ces thromboses restent toutefois exceptionnelles dans le syndrome vipérin. Elles sont habituellement l'apanage de certains crotales d'Amérique centrale : *Bothrops lanceolatus* et *B. caribbaeus* [6].

Le genre *Cerastes* comporte trois espèces de vipères distribuées dans les régions désertiques : *C. cerastes* de l'Afrique du Nord à la péninsule arabique, *C. gasperettii*, d'Israël en Iran et *C. vipera* (vipère des sables) confinée au Sahara. *C. cerastes*, connue dès l'antiquité, est une vipère à cornes prisée par les éleveurs et parfois responsable d'envenimations en Europe [7].

Les observations d'envenimation par C. cerastes, rarement fatales, font état de la capacité de son venin à engendrer des hypotensions, des nécroses, des rhabdomyolyses et des coagulopathies de type CIVD [7–10], comme c'est le cas pour ce patient qui présentait une CIVD définie selon les critères de la conférence de consensus [11]. Le venin de *C. cerastes* contient plusieurs protéines procoagulantes. La cérastocytine est une sérine protéase qui possède des propriétés thrombine-like et proagrégantes puissantes [12]. Elle peut également activer le facteur XIII et, à forte concentration, cliver la prothrombine et le facteur X [13]. La cérastobine est une autre enzyme thrombine-like possédant une activité arginine estérase, qui exerce une activité protéolytique visà-vis des constituants de la paroi plaquettaire et agrège fortement les plaquettes [14]. Les venins de Cerastes sp. contiennent aussi des désintégrines, petites protéines de 40 à 100 aminoacides reliés par plusieurs ponts disulfures, qui bloquent les intégrines de la surface plaquettaires, comme GPIIbIIIa [15]. On décrit également la cérastase, la cérastatine, la cérastine et la cérastotine, qui provoquent des hypofibrinogénémies et des thrombopénies [7]. L'afaâcytine est considérée comme responsable de CIVD. Une phospholipase A2 est enfin incriminée dans les signes locaux et une hémolyse [7], mais une protéine procoagulante a encore été découverte récemment [16].

L'ensemble de ces protéines pro- et anticoagulantes explique la diversité des tableaux cliniques. Des cas d'envenimation par *C. cerastes* mentionnent des syndromes microangiopathiques avec anémie hémolytique et des défaillances rénales [7], qui peuvent relever d'atteintes glomérulaires et vasculaires [17]. Des AVC hémorragiques ont été rapportés [7]. À notre connaissance, seules deux observations d'AVC ischémique ont été publiées [1,2]. L'absence, chez notre patient, d'arguments en faveur d'un infarctus

Tableau 1Serpents rencontrés au Maroc.

Espèces	Taille (cm)	Symptomatologie	Localisation	Antivenin adapté
Cerastes cerastes	80	Syndrome vipérin	Sahara Vallée Moulaya	Favirept® Antirept®
Cerastes vipera	45	Syndrome vipérin	Sahara	Antirept [®]
Echis leucogaster	80	Syndrome vipérin	Région pré-désertique	Favirept® Antirept® ?
Bitis arietans	190	Syndrome vipérin	Sud-Ouest Vallée du Souss	Fav-afrique® Favirept®
Vipera latastei	60	Syndrome vipérin	Rif et Moyen Atlas	Serpens Europeens®
Vipera monticola	35	Syndrome vipérin	Haut Atlas	?
Vipera mauritanica	120	Syndrome vipérin	Tout le Maroc	?
Naja Haje	160	Syndrome cobraïque	Sahara	Favirept [®] Fav-Afrique [®]

Lorsqu'un antivenin spécifique n'est pas disponible, on peut tenter d'utiliser un antivenin dirigé contre le venin d'une espèce proche (paraspécificité). L'Antirept[®] comporte par exemple des anticorps dirigés contre le venin de *Vipera lebetina*, mais l'efficacité n'a pas été forcément démontrée. Il est prudent de consulter la base de données du site MAVIN: http://www.toxinfo.org/antivenoms/ qui répertorie la plupart des antivenins.

hémorragique, l'absence de thrombus ou de plaques d'athérome à l'échocardiographie et au doppler des vaisseaux du cou, plaident en faveur de l'origine toxique de cet AVC. Par ailleurs, l'atteinte myocardique peut relever des effets des protéines proagrégantes et procoagulantes.

Le traitement de cette complication neurovasculaire est essentiellement préventif, car une fois installé, son pronostic est souvent défavorable [18]. Il nécessite l'administration d'un antivenin adapté, si possible dans les six premières heures suivant la morsure. Mosquera et al. signalent dans leur série cinq décès et des séquelles neurologiques graves chez trois patients en dépit d'un traitement adapté [1].

Dans le cas que nous décrivons, le SAV n'était pas spécifique au genre *cerastes* puisqu'on ne disposait que de FAV-Afrique, administré 48 heures seulement après la morsure à de fortes doses qui témoignent de son inefficacité. La dose initiale, indiquée par le fabricant, est la même quel que soit le poids de la victime (y compris s'il s'agit d'un enfant), en général une ampoule suffit, mais le traitement est titré selon l'effet qui apparaît en quelques heures. On admet que si un syndrome hémorragique persiste à la quatrième heure, une seconde dose est nécessaire. Face à un syndrome thrombotique, la titration est plus aléatoire et il faut adopter la posologie recommandée par le fabricant.

Il aurait fallu disposer de Favirept[®] commercialisé en France par Sanofi Pasteur, antivenin polyvalent dirigé contre les venins de *C. cerastes, Bitis arietans, Echis leucogaster, Macrovipera deserti, Naja haje et Naja nigricollis.* L'alternative est le sérum Antirept[®] (Sanofi Pasteur) qui comporte en outre des anticorps destinés aux venins de *Cerastes persicus, Cerastes vipera, Echis carinatus, Echis coloratus, Echis pyramidum, Vipera lebetina, Vipera xanthina palestinae et Naja nigricollis.* Malheureusement ces deux sérums ne sont pas encore disponibles au Maroc et le centre antipoison de Casablanca ne dispense que du FAV-Afrique.

En fait, l'espèce n'a été identifiée qu'une semaine après la morsure, sur la photographie du reptile. L'absence d'un traitement spécifique efficace explique l'aggravation initiale de l'état clinique et biologique du patient et l'évolution favorable est donc vraisemblablement spontanée. D'autres critiques peuvent être formulées vis-à-vis du traitement entrepris : une antibioprophylaxie n'a pas démontré d'intérêt dans les morsures de serpents, pas plus que la perfusion de PFC qui reste inefficace tant qu'un antivenin adapté n'a pas été administré [19]. Surtout l'héparinothérapie est inefficace et potentiellement dangereuse, y compris dans les cas de thromboses avérées dont sont responsables *B. lanceolatus* et *B. caribbaeus*, comme l'a démontré une étude randomisée [20]. En effet, l'héparine, cofacteur de l'antithrombine, n'interfère pas avec les protéines du venin, distinctes de la thrombine. L'arrêt de la Calciparine[®] a donc été salutaire.

4. Conclusion

Bien qu'un AVC ischémique soit une complication exceptionnelle au cours des envenimations vipérines, la pratique d'un scanner cérébral devant des signes neurologiques inexpliqués permet un diagnostic précoce et devrait favoriser une prise en charge plus adaptée, basée sur la perfusion précoce de l'antivenin polyvalent Favirept $^{\circledR}$.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- Mosquera A, Idrovo LA, Tafur A, del Brutto OH. Stroke following Bothrops spp. snakebite. Neurology 2003;60:1577–80.
- [2] Larréché S, Mion G, Goyffon M. Troubles de l'hémostase induits par les venins de serpents. Ann Fr Anesth Reanim 2008;27:302–9.
- [3] Chouaib N, Bensghir M, Azendour A, Balkhi H, Haimeur C. Infarctus cérébral secondaire à une morsure de vipère. Ann Fr Anesth Reanim 2010;29:311–9.
- [4] Panicker JN, Madhusudanan S. Cerebral infarction in young male following viper envenomation. J Assoc Physician India 2000;48:744-5.
- [5] White J. Snake venoms and coagulopathy. Toxicon 2005;45:951–67.
- [6] Numeric P, Moravie V, Didier M, Chatot-Henry D, Cirille S, Bucher B, et al. Multiple cerebral infarctions following a snakebite by *Bothrops caribbaeus*. Am J Trop Med Hyg 2002;67:287–8.
- [7] Schneemann M, Cathomas R, Laidlaw ST, El Nahas AM, Theakston RD, Warrell DA. Life-threatening envenoming by the Saharan horned viper (*Cerastes cerastes*) causing micro-angiopathic haemolysis, coagulopathy and acute renal failure: clinical cases and review. QJM 2004;97:717–27.
- [8] Chani M, L'khamissi H, Abouzahir A, Nazi M, Mion G. À propos de trois observations d'envenimations vipérines graves au Maroc. Ann Fr Anesth Reanim 2008;27:330-4.
- [9] Lifshitz M, Kapelushnik J, Ben-Harosh M, Sofer S. Disseminated intravascular coagulation after cerastes vipera envenomation in a 3-year-old child: a case report. Toxicon 2000;38:1593–8.
- [10] Lifshitz M, Kastel H, Harman-Boehm I. Cerastes cerastes envenomation in an 18-year-old female: a case report. Toxicon 2002;40:1227-9.
- [11] Bollaert PE, Annane D, Aube H, Bedos JP, Cariou A, Du Cheyron D, et al. Coagulations intravasculaires disséminées en réanimation (CIVD): définition classification et traitement (à l'exception des cancers et hémopathies malignes). Reanimation 2002;11:567–74.
- [12] Marrakchi N, Barbouche R, Guermazi S, Bon C, El Ayeb M. Procoagulant and platelet-aggregating properties of cerastocytin from *Cerastes cerastes* venom. Toxicon 1997;35:261–72.
- [13] Marrakchi N, Zingali RB, Karoui H, Bon C, el Ayeb M. Cerastocytin, a new thrombin-like platelet activator from the venom of the Tunisian viper Cerastes cerastes. Biochim Biophys Acta 1995;11(1244):147–56.
- [14] Farid TM, Tu AT, el-Asmar MF. Effect of cerastobin, a thrombinlike enzyme from *Cerastes vipera* (Egyptian sand snake) venom, on human platelets. Haemostasis 1990:20:296–304.
- [15] Sanz L, Bazaa A, Marrakchi N, Pérez A, Chenik M, Bel Lasfer Z, et al. Molecular cloning of disintegrins from Cerastes vipera and Macrovipera lebetina transmediterranea venom gland cDNA libraries: insight into the evolution of the snake venom integrin-inhibition system. Biochem J 2006;395:385–92.
- [16] Cherifi F, Rousselle JC, Namane A, Laraba-Djebari F. CCSV-MPase, a novel procoagulant metalloproteinase from *Cerastes cerastes* venom: purification, biochemical characterization and protein identification. Protein J 2010;29:466–74.
- [17] Abd el-Aal A, Fares NH. Renal alterations induced by *Cerastes cerastes* venom. J Nat Toxins 1998;7:45–71.
- [18] Thomas L, Chausson N, Uzan J, Kaidomar S, Vignes R, Plumelle Y, et al. Thrombotic stroke following snake bites by the "Fer-de-Lance" Bothrops lanceolatus in Martinique despite antivenom treatment: a report of three recent cases. Toxicon 2006:48:23–8.
- [19] Mion G, Larréché S. Antivenom therapy is efficient in viperidae bites, fresh frozen plasma probably not. Am J Emerg Med 2009;27:247–8.
- [20] Thomas L, Tyburn B, Bucher B, Pecout F, Ketterlé J, Rieux D, et al. Prevention of thromboses in human patients with *Bothrops lanceolatus* envenoming in Martinique failure of anticoagulants and efficacy of a monospecific antivenom. Am J Trop Med Hyg 1995;52:419–26.