

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, 11^e 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, dendropeptides, agrégoserpentes, 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, aggregoserpentin, 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).

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. Viper*, 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*, *Acanthophis* (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 plaquettaire, GPIIb/IIIa 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.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2747921>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2747921>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)