

# Association de lésions cérébrales thrombotiques et hémorragiques lors d'une envenimation grave par la vipère à cornes du Sahara (*Cerastes cerastes*)

## Association of ischemic and hemorrhagic cerebral stroke due to severe envenomation by the Sahara horned viper (*Cerastes cerastes*)

Y. Aissaoui · S. Hammi · K. Chkoura · I. Ennafaa · M. Boughalem

Reçu le 18 juin 2013 ; accepté le 9 juillet 2013

© Société de pathologie exotique et Springer-Verlag France 2013

**Résumé** Les envenimations vipérines peuvent entraîner des troubles complexes de l'hémostase. Ces troubles provoquent le plus souvent un syndrome hémorragique. La survenue de thromboses reste exceptionnelle. Ce cas clinique relate une envenimation grave par la vipère à cornes du Sahara (*Cerastes cerastes*), compliquée d'atteintes cérébrales inhabituelles, à la fois hémorragiques et thrombotiques. La relation physiopathologique entre cette coagulopathie grave et les multiples toxines contenues dans le venin de *Cerastes cerastes* est mise en avant.

**Mots clés** Envenimation · *Cerastes cerastes* · Coagulopathie · Coagulation intravasculaire disséminée · Hémorragie cérébrale · Infarctus cérébral · Guelmim–Es Smara · Marrakech · Maroc · Maghreb · Afrique du Nord

**Abstract** Viper envenomation can cause complex disorders of hemostasis. These disorders usually lead to hemorrhagic syndrome. The occurrence of thrombosis is exceptional. This case report describes a severe envenomation by the Saharan horned viper (*Cerastes cerastes*), complicated by unusual brain injuries: hemorrhagic and ischemic stroke. The physiopathologic link between this serious toxic coagulopathy and the multitude of toxins in the venom of *Cerastes cerastes* is highlighted.

**Keywords** Envenomation · *Cerastes cerastes* · Coagulopathy · Disseminated intravascular coagulation ·

Y. Aissaoui (✉) · S. Hammi · K. Chkoura · I. Ennafaa · M. Boughalem  
Pôle anesthésie réanimation, Hôpital militaire Avicenne,  
Université Cadi Ayyad, Faculté de médecine et de pharmacie,  
Avenue Al Mouqauama, 40100 Marrakech, Maroc  
e-mail : younes.aissaoui@live.fr

Cerebral hemorrhage · Cerebral infarction · Guelmim–Es Smara · Marrakech · Morocco · Maghreb · Northern Africa

## Introduction

Les complications cérébrales des envenimations vipérines sont rares. Elles sont secondaires à des troubles complexes de l'hémostase engendrés par les toxines et les enzymes contenus dans leur venin [5,7]. Cette observation rapporte une association inhabituelle de lésions cérébrales hémorragiques et thrombotiques dues à une coagulopathie lors d'une envenimation grave par la vipère *Cerastes cerastes* (*C. cerastes*).

## Cas clinique

Un homme de 72 ans, sans antécédents médicaux particuliers, a été victime d'une morsure au niveau du pied par une vipère à cornes du Sahara *C. cerastes* (Fig. 1). L'incident a eu lieu à 18h00, au cours de l'été 2012, dans le sud du Maroc (région de Guelmim – Es Smara). Il s'agit de la région ayant l'incidence la plus élevée d'envenimations ophidiennes au Maroc [4]. Le serpent a été capturé sur le site et tué par des témoins. À l'admission aux urgences (une heure après la morsure), la victime se plaignait de douleurs intenses du pied gauche, de précordialgies, de nausées et de vomissements. L'examen clinique trouvait un patient conscient, normotherme, avec une pression artérielle à 140/90 mm Hg et une fréquence cardiaque à 90 b/min. L'examen du pied montrait la trace des deux crochets au niveau de la région pré-malléolaire interne, avec un œdème limité au pied et une petite plaque ecchymotique (Fig. 2). Le bilan biologique initial comprenant hémogramme, fonction rénale et fonction hépatique, enzymes cardiaques et musculaires, était normal. Par contre, le bilan



**Fig. 1** Vipère à cornes du Sahara (*Cerastes cerastes*). Avec l'aimable autorisation de Michel Aymerich (<http://www.sahara-vivant.com/>) / Saharan horned viper (*cerastes cerastes*). With kind permission of Michel Aymerich (<http://www.sahara-vivant.com/>)



**Fig. 2** Photographie du pied du patient envenimé montrant la zone de morsure. La marque des deux crochets est bien évidente avec des plaques ecchymotiques sur un pied oedématié / Picture of the patient's foot showing the bitten area. The mark of the two hooks is evident with ecchymotic and edematous plaques on foot

d'hémostase montrait une baisse du taux de prothrombine (TP) à 40 %, un temps de céphaline activée (TCA) normal et une légère thrombopénie à 130 000/mm<sup>3</sup>. L'électrocardiogramme était sans particularités.

L'examen du patient quelques heures plus tard montrait une extension de l'œdème et des ecchymoses à la jambe gauche. Le bilan d'hémostase, répété à la sixième heure, montrait les stigmates d'une coagulopathie à type de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), avec une élévation des D-dimères, un effondrement du TP à 10 %, un TCA non mesurable, une thrombopénie à 92 000/mm<sup>3</sup>, et une baisse

du fibrinogène à 0,8 g/l. Le patient a été admis en réanimation au vu de la sévérité de l'envenimation.

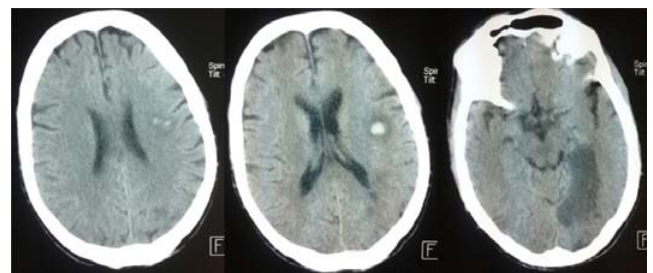
Devant l'absence de l'antivenin spécifique, le traitement a été symptomatique, analgésie par paracétamol et néfopam, prophylaxie antitétanique et désinfection du site de la morsure.

L'évolution a été marquée par une aggravation de la thrombopénie à 17 000/mm<sup>3</sup> au 2<sup>e</sup> jour d'admission, avec un TP à 15 %. Cependant, le patient ne présentait aucun signe d'hémorragie extériorisée, mis à part des saignements prolongés aux points de ponction veineuse. Les paramètres de l'hémostase ont commencé à se corriger spontanément à partir du 3<sup>e</sup> jour, avec une remontée progressive du taux de plaquettes et une amélioration des temps de coagulation (TP et TCA). Le taux de plaquettes s'est normalisé (> 100 000/mm<sup>3</sup>) au 11<sup>e</sup> jour et le TP est redevenu supérieur à 50 % à partir du 9<sup>e</sup> jour.

Cependant, au 3<sup>e</sup> jour d'admission en réanimation, le patient a présenté une dysarthrie et une hémianopsie latérale homonyme gauche. La tomodensitométrie cérébrale a révélé la présence d'une lésion ischémique occipitale gauche et de lésions hémorragiques pétéchiales temporo-pariétales gauches (Fig. 3). Le patient a fait l'objet d'une surveillance afin de détecter toute aggravation neurologique. L'évolution a été favorable. Le patient est sorti de l'hôpital au 12<sup>e</sup> jour et un contrôle à un mois a montré une récupération du champ visuel et la disparition des troubles de la parole.

## Discussion

Cette observation relate la survenue de complications cérébrales graves secondaires aux troubles de l'hémostase



**Fig. 3** Coupes tomodensitométriques cérébrales transversales réalisées chez le patient envenimé. Elles montrent la présence d'une lésion occipitale gauche ischémique (hypodense) associée à de multiples lésions hémorragiques pétéchiales temporo-pariétales gauches. Ces dernières apparaissent hyperdenses, entourées d'un halo hypodense témoignant de l'œdème périlésionnel / Cerebral computed tomography (axial view, soft tissue window) showing a left occipital ischemic lesion (hypodense) with numerous petechial hemorrhagic temporo-parietal lesions. These later appear hyperdense surrounded by a hypodense halo reflecting the perilesional edema

observés dans le cadre d'une envenimation due à la vipère à cornes du Sahara. La particularité de ce cas clinique est la coexistence de lésions cérébrales relevant de mécanismes physiopathologiques opposés : thrombose et hémorragie cérébrales.

*C. cerastes* est une vipère répandue dans les déserts d'Afrique du Nord et du Moyen-Orient [9]. De petite taille (60 cm en moyenne), à tête triangulaire, elle possède deux écailles supra-oculaires qui lui ont valu son surnom de vipère à cornes [9]. L'envenimation due à ce reptile entraîne des signes locaux : douleur, œdème et parfois, des nécroses. Elle peut aussi engendrer des signes généraux : nausées, vomissements, hypotension, et hémorragies spontanées, qui mettent en jeu le pronostic vital [9,10]. *C. cerastes* fait partie des vipères qui, classiquement, provoquent des syndromes hémorragiques [5]. Les phénomènes thrombotiques engendrés par ces envenimations sont inhabituels. En effet, seuls de rares cas d'infarctissements cérébraux sont rapportés dans la littérature [2,7,8].

À notre connaissance, ce travail est le premier cas clinique associant à la fois thrombose et hémorragies cérébrales au cours d'une envenimation vipérine. Ces complications trouvent une explication dans la composition du venin de *C. cerastes*, riche en enzymes qui ciblent principalement le processus hémostatique [3]. Toutes les étapes de l'hémostase peuvent être perturbées : hémostase primaire, coagulation et fibrinolyse [5]. Une étude récente du profil vénomique de *Cerastes cerastes* montre la présence prédominante de quatre types de toxines : métalloprotéases (61 % du poids du venin), phospholipase A2 (19 %), désintégrines (9 %) et sérines protéases (8 %) [3].

Les métalloprotéases, également appelées hémorragines, constituent une famille hétérogène d'enzymes qui entraînent des lésions endothéliales, des atteintes vasculaires (vascularites) et possèdent une activité antiplaquettaire. Elles sont de ce fait responsables des hémorragies locales et systémiques, dont les lésions hémorragiques cérébrales observées chez ce patient. Les métalloprotéases comprennent aussi des enzymes fibrinolytiques qui abaissent les taux circulants de fibrinogène, entraînant une coagulopathie de consommation [3,5]. La phospholipase A2 possède une forte activité anticoagulante en hydrolysant les phospholipides, support indispensable des réactions de coagulation [5]. Les désintégrines favorisent le saignement en inhibant l'agrégation plaquettaire. Certaines de ces molécules agissent en bloquant la liaison entre les récepteurs plaquettaire GPIIb/IIIa et le fibrinogène. Enfin, les sérines protéases pro-coagulantes, telles la cérastobine et la cérastotine, ont le plus souvent une activité thrombine-like [2]. Elles activent la coagulation jusqu'à épuisement et consommation des facteurs (coagulopathie de consommation). Avec la chute du taux de fibrinogène, l'organisme envenimé est sujet à un syndrome hémorragique [2,3]. Les sérines protéases ont probablement été à l'origine de la

CIVD retrouvée chez ce patient. Le diagnostic de CIVD a été retenu devant la présence d'un indicateur de fibrinoformation (élévation des D-dimères) et deux critères majeurs de consommation : taux de plaquettes  $< 50\ 000/\text{mm}^3$  et  $\text{TP} < 50\ %$  [1]. La CIVD a été décrite au cours de l'envenimation due à *Cerastes* [3,8], à l'inverse des autres vipères africaines qui entraînent plutôt une coagulopathie de consommation. La conjonction de la CIVD avec la vascularite toxique pourrait avoir provoqué la thrombose et par conséquent l'ischémie cérébrale. Il s'agit d'une supposition, car nous n'avons pas effectué d'exploration des vaisseaux du cou : doppler ou artériographie. Par ailleurs, l'importance du territoire cérébral infarci témoigne de la thrombose d'une artère de gros calibre, probablement une branche de l'artère cérébrale postérieure. Les mécanismes de la récupération neurologique ont probablement été mis en jeu pour expliquer la récupération visuelle : récupération de la zone de pénombre, réorganisation neuronale.

Jusqu'à récemment, on croyait que seul le venin du crocodile *Bothrops lanceolatus* (fer de lance antillais) pouvait causer des atteintes thrombotiques [2,7]. Cette observation clinique montre que les envenimations à *Cerastes* peuvent aussi être pourvoyeuses de thromboses. Le seul traitement étiologique de la coagulopathie vipérine reste l'immunothérapie antivenimeuse spécifique, en l'occurrence le sérum antivenin Favirept [4]. Celui-ci n'est pas disponible pour le moment au Maroc. Son administration dès les premiers signes de coagulopathie aurait sans doute pu prévenir la survenue de ces complications cérébrales. Quant au traitement substitutif par la transfusion de plaquettes ou de facteur de coagulation (plasma, concentrés de facteurs), il est inefficace et pourrait théoriquement entretenir la CIVD [6].

## Conclusion

La complexité des protéines à la fois anticoagulantes et pro-coagulantes contenues dans le venin de *C. cerastes* était à l'origine de cette atteinte cérébrale paradoxale thrombotique et hémorragique. Tout signe neurologique chez un patient envenimé, doit faire penser à ce type de lésions potentiellement fatales. Au Maroc, il est impératif de se doter d'un antivenin spécifique à *Cerastes*, notamment dans les régions sahariennes.

**Conflit d'intérêt :** les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt

## Références

1. Bollaert PE, Annane D, Aube H, et al (2003). XXIIe conférence de consensus en réanimation et en médecine d'urgence. Coagulations intra-vasculaires disséminées (CIVD) en réanimation :

- définition, classification et traitement (à l'exclusion des cancers et des hémopathies malignes). Sang Thrombose Vaisseaux. Société de réanimation de langue française 15:38-47
2. Chani M, Abouzahir A, Haimeur C, et al (2012). Embolie pulmonaire dans les suites d'une envenimation grave par une vipère marocaine. Ann Fr Anesth Reanim 31(1):82-5
  3. Fahmi L, Makran B, Pla D, et al (2012) Venomics and antivenomics profiles of North African *Cerastes cerastes* and *C. vipera* populations reveals a potentially important therapeutic weakness. J Proteomics 75(8):2442-53
  4. Lallie H, Hami H, Soulaymani A, et al (2012) Les envenimations ophidiennes dans la région de Souss-Massa-Drâa au Maroc EXOT174. Bull Soc Pathol Exot 105(3)171-4
  5. Larréché S, Mion G, Goyffon M (2008). Troubles de l'hémostase induits par les venins de serpents. Ann Fr Anesth Reanim 27 (4):302-9
  6. Mion G, Larréché S (2009). Antivenom therapy is efficient in Viperidae bites, fresh frozen plasma probably not. Am J Emerg Med 27(2):247-8
  7. Mosquera A, Idrovo LA, Tafur A, Del Brutto OH (2003) . Stroke following *Bothrops* spp. snakebite. Neurology 60(10):1577-80
  8. Rebahi H, Nejmi H, Abouelhassan T, et al (2013). Severe Envenomation by *Cerastes cerastes* Viper: An Unusual Mechanism of Acute Ischemic Stroke. J Stroke Cerebrovasc Dis. In press.
  9. Schneemann M, Cathomas R, Laidlaw ST, et al (2004) Life-threatening envenoming by the Saharan horned viper (*Cerastes cerastes*) causing micro-angiopathic haemolysis, coagulopathy and acute renal failure: clinical cases and review. QJM 97 (11):717-27
  10. WHO Regional Office for Africa (2010). Guidelines for the Prevention and Clinical Management of Snakebite in Africa, Brazzaville