

## VALIDITE D'UN TEST DE DIAGNOSTIC ET DE SURVEILLANCE DU SYNDROME HEMORRAGIQUE LORS DES ENVENIMENTS VIPERINES EN AFRIQUE SUB-SAHARIENNE

J.-P. CHIPPAUX, S. AMADI-EDDINE, P. FAGOT

**RESUME** • Afin de valider un test permettant le diagnostic et la surveillance des syndromes hémorragiques observés au cours des envenimations vipérines, une étude portant sur 276 patients a été menée dans 7 centres de santé ou hôpitaux du Nord-Cameroun. Des saignements ont été observés chez 144 sujets (52,2 %). Un allongement du temps de coagulation sur tube sec (TCTS) supérieur à 30 minutes a été relevé chez 196 sujets (71 %). Globalement, des saignements et/ou un TCTS allongé ont été notés chez 223 patients soit dans 80,8 % des cas. L'association de ces deux indicateurs s'est révélée très fiable tant pour le diagnostic que pour la surveillance des patients. La présence de l'un des deux indicateurs, saignements ou temps de coagulation sur tube sec supérieur à 30 minutes, est une indication de l'immunothérapie intraveineuse à l'aide de fractions F(ab')<sub>2</sub> polyvalentes hautement purifiées et à sa poursuite tant que ces indicateurs perdurent ou en cas de récurrence.

**MOTS-CLES** • Envenimation - Coagulation sanguine - Immunothérapie - Viperidae - Afrique noire.

**VALIDITY OF A TEST FOR DIAGNOSIS AND MONITORING OF HEMORRHAGIC SYNDROME AFTER VIPER ENVENOMATION IN SUBSAHARIAN AFRICA**

**ABSTRACT** • The purpose of this study was to validate a test for diagnosis and monitoring of hemorrhagic syndrome following viper envenomation in sub-Saharan Africa. A total of 276 patients treated at 7 health centers or hospitals in North Cameroon were included. Hemorrhage was observed in 144 patients (52.2%). Coagulation time was longer than 30 minutes in 196 patients (71%). Overall hemorrhage and/or prolonged coagulation time was noted in 223 patients (80.8%). Combination of these two findings was a reliable indicator for diagnosis and monitoring. Observation of one of these factors, i.e. hemorrhage or prolonged coagulation time, indicates immunotherapy using F(ab')<sub>2</sub>. This treatment should be continued until the indicator disappears and renewed in case of relapse.

**KEY WORDS** • Envenomation - Blood coagulation - Immunotherapy - Viperidae - Black Africa.

Mé. Trop. • 1998 • 58 • 369-371

Fréquentes, surtout en région de savane, les morsures de serpent représentent une urgence de traitement délicat (1). Le syndrome cobraïque, survenant après une morsure d'*Elapidae* (*Naja* ou *Dendroaspis*), se caractérise par une paralysie respiratoire nécessitant une ventilation assistée (2). Le syndrome vipérin, de loin le plus courant, fait suite à une morsure de vipère (*Echis*, *Bitis* ou *Causus*, cette dernière étant peu venimeuse). Outre la réaction inflammatoire parfois considérable (œdème, douleur, fièvre, parfois nécrose extensive ou gangrène), le syndrome hémorragique occupe la première

place et constitue une complication dont la prise en charge est particulièrement délicate en l'absence de laboratoire et de moyens thérapeutiques adaptés.

Lors d'un essai clinique concernant une immunothérapie intraveineuse par F(ab')<sub>2</sub> hautement purifiées mené au Nord-Cameroun et dont les résultats sont exposés par ailleurs (3), nous avons étudié la valeur d'indicateurs diagnostiques et évolutifs simples du syndrome hémorragique compliquant les envenimations vipérines.

### PATIENTS ET METHODE

#### Zone d'étude et centres de santé.

L'ensemble de l'étude s'est déroulé de 1993 à 1995 dans la même région géographique de savane soudanienne. On y rencontre essentiellement *Echis ocellatus*, *Viperidae* pourvu d'un venin procoagulant riche en prothrombine et activateurs du facteur X (4, 5).

• Travail des Centres Pasteur du Cameroun (J.-P.C., Docteur en Médecine, Directeur de Recherche à l'IRD ; P.F., Docteur en Pharmacie) de Yaoundé et de Garoua et de l'Hôpital Provincial de Garoua (S.A.-E., Médecin-Réanimateur), Garoua, Cameroun.

• Correspondance : J.-P. CHIPPAUX, CERMES, B.P. 10887, Niamey, Niger • Fax : 00 227 75.31 80. • e-mail : chippaux@niamey.orstom.ne •

• Article reçu le 29/06/1998, définitivement accepté le 11/12/1998.





Tableau I - Envenimation vipérine : classification clinique de l'œdème et des saignements déterminant un niveau de gravité.

Niveau de gravité (score)	Œdème	Saignements
Stade 0	Absent.	Absents.
Stade 1	Remonte à la jambe ou à l'avant-bras sans atteindre le genou ou le coude.	Persistance pendant plus d'une heure d'un saignement au point de morsure.
Stade 2	Atteint le genou ou le coude.	Saignements au niveau de lésions cutanées autre que le point de morsure (scarification, plaie).
Stade 3	Dépasse le coude ou le genou sans atteindre la racine du membre.	Saignement au niveau d'une muqueuse saine (gingivorragie, épistaxis).
Stade 4	Atteint la racine du membre.	Saignement au niveau de la peau non lésée (purpura).
Stade 5	Dépasse la racine du membre.	Extériorisation d'une hémorragie viscérale profonde (hémoptysie, hématomèse, mélæna).

Sept centres de santé du Nord-Cameroun ont été choisis en raison de la forte incidence des morsures de serpent : l'Hôpital Provincial de Garoua, l'Hôpital Départemental de Touboro et l'Hôpital Confessionnel de Tokombéré, ainsi que quatre dispensaires périphériques à Lara, Doukoula, Fignolé et Dingtiré.

### Patients.

Les patients mordus par un serpent, présentant au moins un signe clinique ou biologique d'envenimation (œdème, nécrose, saignements extériorisés et/ou temps de coagulation sur tube sec supérieur à 30 minutes) ont été inclus dans l'étude et ont reçu systématiquement des F(ab')<sub>2</sub> par voie intraveineuse (3). En outre, les patients ou un membre de leur famille en cas d'incapacité ont signé auparavant un consentement éclairé.

L'examen clinique a été standardisé quant à l'œdème et aux saignements (Tableau I). Le temps de coagulation a été mesuré sur tube sec (TCTS) selon la méthode décrite par Warrell et Coll. (6), mais que nous avons modifiée en prolongeant à 30 minutes le temps d'attente au lieu des 20 minutes préconisées dans la technique originale. Cinq millilitres de sang veineux sont prélevés dans un tube sec et placé sur une paillasse stable. Après 30 minutes, l'absence de caillot ou la présence d'un caillot friable et partiel traduit un trouble de la coagulation. L'observation initiale puis les examens effectués au cours de la surveillance ont été transcrits par les investigateurs sur un cahier d'observation standardisé.

### Traitement et surveillance.

Le traitement a consisté en l'administration de F(ab')<sub>2</sub> polyvalentes hautement purifiées par voie intraveineuse (Pasteur Mérieux Connaught, Lyon, France), en perfusion chez une première série de patients et par voie intraveineuse directe (IVD) lente chez les autres. Les modalités d'administration et de surveillance sont pré-

cisées par ailleurs (3). L'intervalle entre la première administration de F(ab')<sub>2</sub> et l'examen clinique et biologique suivant a été de deux heures. Les examens ultérieurs ont été effectués toutes les quatre à six heures pendant les premières 24 heures, puis deux fois par jour jusqu'à guérison. Le renouvellement de l'immunothérapie était fondé sur la persistance des saignements et le prolongement du TCTS.

Le patient a été considéré comme guéri lorsque les examens cliniques (notamment l'arrêt des saignements) et biologiques (TCTS inférieur à 30 minutes) ont été normaux deux jours consécutifs, à l'exception de l'œdème qui persiste plusieurs jours après la guérison ou d'éventuelles séquelles en cours de cicatrisation. La guérison a été rétrospectivement déclarée à partir du premier examen où étaient réunis ces deux critères.

### RESULTATS

Au cours de la période d'étude, 356 sujets ont été admis à la suite d'une morsure de serpent. Parmi eux, 280 patients ont été inclus et ont reçu une immunothérapie. Le dossier de 276 d'entre eux était exploitable. Trois patients sont décédés : deux à l'hôpital des suites d'un syndrome hémorragique et le troisième à domicile, d'une cause indéterminée, 3 jours après sa sortie contre avis médical.

Des saignements (stade 1 et au dessus) ont été observés chez 144 patients (52,2 %) et le TCTS était supérieur à 30 minutes chez 196 sujets (71 %). Au total, des saignements et/ou des troubles de la coagulation ont été relevés chez 223 patients (80,8 %). En conséquence et en se fondant sur l'un des deux critères, les saignements étaient absents chez 35,4 % des sujets présentant des anomalies de la coagulation se manifestant par un TCTS supérieur à 30 minutes. Inversement, le TCTS était normal chez 12,1 % des patients chez qui des sai-

Tableau II - Comparaisons des indicateurs clinique et biologique (TCTS : temps de coagulation sur tube sec) du syndrome hémorragique d'origine vipérine chez 276 sujets.

	Saignement absent	Saignements présents	Total
TCTS < 30'	53	27	80
TCTS > 30'	79	117	196
Total	132	144	276

gnements ont été observés. Le tableau II permet de croiser les résultats de ces deux indicateurs. Chez 10 patients, le TCTS était normal à l'admission et a augmenté au cours de l'hospitalisation malgré le traitement.

L'arrêt des saignements (stade 2 et au-delà) a été obtenu en une trentaine d'heures en moyenne après le début du traitement. La normalisation du TCTS a été observée en une vingtaine d'heures en moyenne.

## DISCUSSION

La gravité du syndrome hémorragique est appréciée grossièrement par les stades de saignements utilisés dans notre étude. Elle est probablement liée à deux facteurs : d'une part, la quantité et la toxicité du venin inoculé et, d'autre part, le délai séparant la morsure de l'admission au centre de santé. Les saignements locaux persistant une heure et plus après la morsure peuvent traduire une action localisée du venin sans qu'il y ait *ipso facto* une envenimation systémique. Ce phénomène peut probablement expliquer la majorité des cas chez lesquels a été observée une dissociation du syndrome hémorragique marquée par la présence de saignements mais un TCTS normal (12 % des sujets). Certains praticiens considèrent d'ailleurs que les saignements locaux ne constituent pas un signe d'envenimation et retardent l'administration de l'immunothérapie en attendant des signes systémiques plus démonstratifs. Cette attitude ne nous semble pas justifiée. En effet, le stade 1 peut également correspondre au début d'une envenimation systémique avec des troubles de la coagulation encore compensés par l'organisme. Dans notre série par exemple, sur 73 patients présentant des saignements de stade 1 à l'admission, 55 (75%) avaient également un TCTS supérieur à 30 minutes et un autre a vu son TCTS, normal à l'admission, augmenter au delà de 30 minutes dans les heures qui suivirent. Ces patients présentaient manifestement un syndrome hémorragique dont les saignements de stade 1 constituaient un signe cardinal. Ils relevaient donc à notre avis d'une immunothérapie qui a sans doute évité l'aggravation d'un syndrome hémorragique.

Le TCTS est un examen paraclinique très simple à réaliser et d'interprétation facile si on ne mobilise pas le tube de sang pendant les trente minutes d'attente. La sensibilité de ce test semble nettement supérieure à la valeur indicative des saignements. En effet, chez le tiers des patients ayant des perturbations de la crase sanguine, les manifestations se limitent à un sang incoagulable (TCTS > 30 minutes) sans saignement extériorisé. Cela tient probablement à ce que le syndrome hémorragique est longtemps contrôlé par l'organisme et ne se traduit cliniquement que plus tardivement.

Le traitement du syndrome hémorragique est essentiellement basé sur l'immunothérapie. Les F(ab')<sub>2</sub>, dont les préparations actuelles, encore appelées à tort sérum antivenimeux, sont hautement purifiées, se sont révélées remarquablement bien tolérées et efficaces (3). Administrées par

voie veineuse, en perfusion ou en IVD selon la gravité de l'envenimation et la disponibilité en matériel d'injection, leur indication est absolue en cas de syndrome hémorragique manifeste. Les deux indicateurs que nous décrivons ici permettent de poser le diagnostic et de conduire une surveillance pendant toute la durée du traitement. Dans notre étude, le renouvellement de l'immunothérapie a été effectué toutes les six heures en moyenne. Toutefois, cet intervalle de temps entre les administrations nous paraît devoir être réévalué, ce qu'un prochain essai clinique permettra.

En Afrique, les morsures de serpent sont fréquemment compliquées par un syndrome hémorragique. Le diagnostic précoce de celui-ci est parfois difficile et, lorsqu'il se traduit par des hémorragies massives, le traitement devient pratiquement impossible dans les centres de santé périphériques dépourvus de laboratoire et de ressources thérapeutiques. Nous proposons ici l'association de signes cliniques basés sur une sémiologie simple et d'un test de coagulation sur tube sec facile à réaliser, même en brousse. Ces deux indicateurs combinés permettent le diagnostic et la surveillance du patient. Si l'un des deux indicateurs révèle le syndrome hémorragique, le traitement par immunothérapie intraveineuse devient alors nécessaire. Son renouvellement, jusqu'à la normalisation du ou des indicateurs, selon une fréquence qui reste encore à préciser, dépendra de l'état du patient.

*Remerciements* • Nous exprimons nos remerciements au personnel du Centre Pasteur de Garoua, à celui du Service de Réanimation de l'Hôpital Provincial de Garoua, au personnel des hôpitaux de Touboro (Dr D. Vohod) et de Tokombéré (Dr A. Fresson) ainsi qu'à ceux des dispensaires de Lara (Sœur Maria), Doukoulou (Sœur Elisabeth), Fignolé (Sœur Catherine) et Dingtiré (Sœur Marie-Hélène).

Cette étude a été financée par Pasteur Mérieux Connaught. Nous exprimons notre reconnaissance à Mme V. Rage-Andrieu ainsi qu'au Dr J. Lang pour l'aide et le soutien qu'ils nous ont apporté tout au long de cette étude.

## REFERENCES

- 1 - AUBERT M., DE HARO L., JOUGLARD J.- Les envenimations par les serpents exotiques. *Med. Trop.* 1996 ; 56 : 384-393.
- 2 - CHIPPAUX J.-P.- Les morsures de serpents en Afrique intertropicale. *Cahiers Santé* 1992 ; 2 : 221-234.
- 3 - CHIPPAUX J.-P., LANG J., AMADI EDDINE S. et Coll.- Clinical safety of a polyvalent F(ab')<sub>2</sub> equine antivenom in 223 African snake envenomations : result of a field trial in Cameroon. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1998 ; 92 : 657-662.
- 4 - WARRELL D. A., ARNETT C.- The importance of bites by the saw-scaled or carpet viper (*Echis carinatus*) : epidemiological studies in Nigeria and a review of the world literature. *Acta Trop.* 1976 ; 33 : 307-341.
- 5 - YAMADA D., SEKIYA F., MORITA T.- Prothrombin and factor X activator activities in the venoms of Viperidae snakes. *Toxicon* 1997 ; 35 : 1581-1589.
- 6 - WARRELL D. A., DAVIDSON N.Mc.D., GREENWOOD B. M. et Coll. - Poisoning by bites of the saw-scaled or carpet viper (*Echis carinatus*) in Nigeria. *Q. J. Med.* 1977 ; 46 : 33-62.