

N° d'ordre :
N° de série :

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE D'EL-OUED
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE



MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

En vue de l'obtention du diplôme de Licence Académique

Filière : Biochimie

Spécialité : Biochimie

THEME

**L'effet de venin sur la Coagulation
sanguine**

Promotrice :
MOUANE Aicha

Présenter par :
GHERBI Meriem
MESSAI AHMED Nihad
NECIB Messaouda

Année universitaire : 2012/2013

Remerciements

Nous adresse mes remerciements

- **A Dieu** le Tout Puissant le Clément et le Miséricordieux.
- **A la Direction et au corps enseignant** : de faculté des sciences de la nature et de la vie département de biologie cellulaire et moléculaire pour la qualité des formations données et sur tous Adaika Aicha, Mdila Ifrikia, kehili Imene, Ms Asila Ismail et, Laiche Khaled,....
- **A l'encadrement** : Mouan Aicha pour la qualité de formation donnée, Votre gentillesse, votre courtoisie, votre disponibilité constante, votre ardeur dans le travail, votre participation entière dans l'encadrement des internes au cours de la rédaction de leur thèse, Merci pour tous ce que vous avez fait pour la réussite de ce travail, nous vous souhaitons un prompt rétablissement et seul Dieu peut vous récompenser..
- **A les Directions et à tout les personnes** : de faculté de pasteurie parmi Lamer Hanane, Bouhada Mounire, Alli Tiklelle...et l'université de Houari Boumediene Bâb Zouar de l'algie et Mohamed khayder Biskra et chef de service de paramédicale de l'oued, Tunisie « Tozeur » Et Biskra
- **A le médecin** : Lehimer Abdel Madjid pour votre aide dans la recherche.
- **A le pharmacien** : Bachir Abid
- **N'oubliez pas les jurys** : merci pour votre remarques

Dédicaces

Je dédie ce Modest travaille à :

Ceux qui m'ont les expression de l'esprit dans ma vie sont mes très chères parents : MESSAOUDE et MEBARKA , je leur dédie pour leur souffrance; patient et leur confiance .

- ✓ *Mes grand parents : Ahmed, Ibrahim, Meriem, Meriem*
- ✓ *Mes très chers frères : YAHYA ,FAOUZI qui aident à tout les moyennes pour ma vie et ma étude, je vous dire merci beaucoup. Ainsi que HAITHAM, IBRAHIM, DHIRAR et A.ELOUAHED.*
- ✓ *Mes Sœurs : DJIHAD, KARIMA, SOUHAILA ainsi que MOUNA et SAFA. je vous souhaite une bonne chance.*
- ✓ *Mes oncles chacun par son nom et son famille .*
- ✓ *Mes oncles mort BOUBAKER et KADEUR.*
- ✓ *Mes amis : Djamila, Samira, Zineb, Aicha, Sabrin, Marcua, Khaoula, Iman, Sawçan, Kholoud, Islam, Amina, Marcua, Brahim. Et les autres sans exception.*
- ✓ *Mes collègues : Messacuda et Nihad. chifa et Safaa et Marcua.*
- ✓ *A tout les étudiants de l'université d'el oued.*

Meriem

Dédicacé

Je dédie ce travail

➤ À Mon père larbi

Tu as travaillé sans réserve pour le bonheur collectif dans la dignité. Ton humour, ta tolérance, ton autorité de père ont fait de nous ce que nous sommes aujourd'hui, tu es le meilleur père, nous sommes fier de toi.

➤ À ma mère Latifa

Votre tolérance, votre sens du respect et du pardon font de vous des personnalités exceptionnelles.

Votre affection et votre amour de mères, ne nous ont jamais fait défaut.

➤ À mes frères et sœurs: Sabrina, Mouatez, Jalale, Abir, Jhabet, la famille unie.

➤ À Mes grand-mères

Hmidatou Ourida et yasmina

Merci pour votre soutien moral.

➤ À Mes grand-père

Bey El Aïde Messai Ahmed Salah

Que tes âmes reposées en paix << amen >>.

➤ À mes amies :

Chems Ddine, Imen, Hanene, Maroua, Amina, Salah, Wafa, Meriem, Massaouda, Nestine....

➤ À mes camarades du troisième BCF bonne chance.

Nihed



Dédiacé

Je dédie ce travail

➤ A Mon père **ABDELAMADJID**. Papa, cette travail est réalisé aujourd'hui grâce à tes multiples efforts et sacrifices consentis à mon égard depuis ma naissance jusqu'à ce jour. Tu nous as montré l'essentiel dans la vie, toi aidé toujours guidé mes pas, et toujours aidé dans mes choix, je ne pourrais jamais assez te dire Merci pour tout ce que tu as fais pour moi et je ne trouve pas les mots pour exprimer ma reconnaissance à ton égard. Cette modeste travail, qui est le résultat d'une affection paternelle sans faille et soit éternellement remercié. Tu es le meilleur papa du monde. Je t'aime papa.

➤ A Ma mère **FADHILA** Maman, toi élevée avec amour et tendresse, tu as fais de moi l'essentiel et tu ne cesses de prier pour moi jours et nuits. Je souhaite être comme toi, avoir le courage et la force pour affronter toutes les situations dans la vie. Tu m'as toujours assistée et soutenue. Et je profite de ce travail qui est entièrement le tien pour t'exprimer tout mon amour, ma reconnaissance et ma fierté d'avoir une mère comme toi. Tu es la maman que tout être aurai souhaité avoir, la meilleure. Je t'aime maman.

➤ A mon frère **AYMAN** cher, je vous souhaite bonne chance dans toute votre vie

➤ A mes sœurs. **ISLAM**, **MERIE**M, **BAYANE**, et **NOUR ELHOUDA** et son mari **ISSAM** et leurs fils une petite famille **MOHAMMED ELMOURSALINE**

➤ A ma grand-père **M. ELAROUSSI**. Amenez le repos de Dieu dans la paix et un paradis de vie. Amen

➤ A ma grand-mère que vous ne regardé pas **MESSAOUDA**, Dieu Tghamd âme pure et paradis de subsistance. Amen

➤ A ma grand-père **PAPA SAAD**, et grand-mère **MERIE**M, Dieu prolongée dans âge et j'espère pour vous de bonne santé et de bonheur.

➤ A tous les oncles et tantes,

➤ A tout mes amis, **SABRINE**, **AICHA**, **ZINEB**, **MERIE**M, **CHAHRA-ZADE**, **SAWÇEN**, **IBTISSAM**, A tous ceux qui n'ont pas leur rappeler.

➤ A Mes collègues: **MERIE**M et **NIHAD**

➤ A tout département science nature et la vie et surtout spécialisé biochimie appliquée.

➤ A tous ceux qui me connaissent,

MESSAOUDA

SOMMAIRE

Introduction	
Chapitre I : Le sang et la coagulation	
I.1. Origine des cellules sanguines.....	02
I.2. Le Sang.....	02
I.3. Composition du sang.....	03
I.3.1. Le Plasma.....	03
I.3.2. Les éléments figurés.....	04
I.3.2.1. Globules rouges «Erythrocytes».....	05
I.3.2.1.1. Cellule précurseurs.....	06
I.3.2.1.2. Membrane du globule rouge.....	06
I.3.2.1.3. Hémoglobine.....	07
I.3.2.1.4. Nombre de globules rouges.....	07
I.3.2.2. Globules blancs «Leucocytes»	07
I.3.2.2.1. Leucocytes polynucléés.....	08
I.3.2.2.2. Leucocytes mononucléés.....	09
I.3.2.2.2.1. Rôle de Leucocytes.....	09
I.3.2.3. Les plaquettes «Thrombocytes»	10
I.3.2.3.1. Origine de plaquettes.....	10
I.3.2.3.2. Morphologie de plaquettes.....	11
I.3.2.3.3. Rôle de plaquettes.....	11
I.4. La circulation Sanguine.....	11
I.5. La coagulation du sang.....	12
I.5.1. Les facteurs de la coagulation.....	13
I.5.1.1. Nomenclature.....	13
I.5.1.2. Caractéristiques des différents facteurs de la coagulation.....	14
I.5.1.3. Mode d'Action.....	14
I.5.1.4. Mode de synthèse.....	15
I.5.1.5. Fonction.....	15
I.5.1.6 Les phases de la coagulation.	16
I.5.1.7. Les mécanisme de la coagulation.....	16
I.5.1.8. Les inhibiteurs physiologiques de la coagulation	18
Chapitre II : Le venin	
II.1. Généralité sur les serpents.....	20
II.1.2. Les reptiles.....	20
II.1.3. Les serpents.....	20
II.1.4. Les <i>Viperidae</i>	20
II.1.5. L'Anatomie des serpents.....	20
II.1.6. Activité des serpents.....	22
II.1.7. Classification des serpents.....	23

II.1.7.1. <i>Cerastes cerastes</i> « Espèce vipère cornue ».....	24
II.1.7.2. <i>Cerastes vipera</i>	26
II.1.7.3. <i>Echis leucogaster</i>	29
II.2. Généralité sur l'appareil venimeux et le venin.....	30
II.2.1. L'appareil venimeux.....	30
II.2.2. Evolution générale de l'appareil venimeux	30
II.2.3. Évolution de la glande du venin.....	31
II.2.4. Les crochets de serpents.....	33
II.2.5. Le venin.....	33
II.2.5.1. Synthèse du venin.....	34
II.2.5.2. Variabilité des venins.....	34
II.2.5.3. Composition du venin.....	35
II.2.5.3.1. Les enzymes.....	36
II.2.5.3.2. Les toxines.....	39
II.2.5.4. La toxicité du venin.....	40
II.2.5.5. Types ou catégories de venin	40
II.2.5.6. Fonction venimeuse.....	40
II.2.5.7. L'effets du venin sur l'organisme	40
Chapitre III : L'effet de venin sur la coagulation sanguin	
III.1. Généralité sur l'envenimation vipérine.....	42
III.1.1. Caractéristiques de morsure des vipères.....	42
II.2. Mode d'action des venins de serpent sur l'hémostase.....	42
III.3. Composition des venins Vipéridés et impact sur l'hémostase.....	43
III.3.A. Hémorragines.....	43
III.3.B. Protéines agissant sur l'adhésion cellulaire et les plaquettes.....	43
III.3.C. Protéases.....	44
III.3.1. Activateurs de la prothrombine.....	45
III.3.2. Activateurs du facteur X.....	45
III.3.3. Les activateurs du facteur IX.....	45
III.3.4. Enzymes thrombine-like.....	45
III.3.5. Facteurs anticoagulants	46
III.3.6. Enzymes fibrinolytiques.....	46
III.4. Test de coagulation sur tube sec	46
III.5. Utilisation diagnostique ou thérapeutique.....	48
III.5.1. Diagnostic biologique.....	48
III.5.2. Gestes de premiers secours.....	48
III.5.3. Traitement médical de l'envenimation.....	49
III.5.4. Traitements traditionnels.....	50
Conclusion.....	53
Références bibliographiques.....	54
Annexes.....	59
Résumé et mots clés	

LISTE DES FIGURES

Numéro	Titre	Page
Figure 01	Composition du sang	03
Figure 02	Les élément figurès du sang	05
Figure 03	Coupe transversale et la face supérieure de globule rouge	06
Figure 04	Leucocyte polynucléés « Neutrophiles»	08
Figure 05	Leucocyte polynucléés «Eosinophiles»	08
Figure 06	Leucocyte polynucléés «Basophiles»	09
Figure 07	Représentation d'une plaquette sanguin	10
Figure 08	Circulation du sang	12
Figure 09	Inhibiteurs naturels de la coagulation	18
Figure 10	Ecaillure de la tête d'un viperidae	20
Figure 11	Anatomie d'un serpent	22
Figure 12	Classification de serpent	23
Figure 13	<i>Cerastes cerastes</i> «espèce vipère cornue»	25
Figure 14	Habitat de <i>Cerastes Cerastes</i>	25
Figure 15	<i>Cerestes vepère</i>	27
Figure 16	<i>Cerastes</i> vipèra dans leur envirennement	28
Figure 17	<i>Echis leucogaster</i>	29
Figure 18	Morphologie de le tête d'un serpent venimeux « <i>Viperidae</i> »	31
Figure 19	Venin de serpent	33
Figure 20	Site d'action des phospholipase	36
Figure 21	Site d'action de la L-amino-acide-oxydase.	37
Figure 22	Site d'action de l'acétylcholinestérase	38
Figure 23	Les deux point de pique séparés de vipère	42
Figure 24	Structure moléculaire de l'échistatine	44
Figure 25	Le sang coagulant après 30 minutes	47
Figure 26	Traitement médicinale – immobilisé l'envenimation	50
Figure 27	Méthod de traitement traditionnel	51
Figure 28	Conduite à tenir en cas de morsure de serpent	56
Figure 29	Position de <i>cerastes cerastes</i> au moment d'attaque	59
Figure 30	Déplacement de <i>Cerastes vipèra</i>	59
Figure 31	Langue d' <i>Echis Leucogaster</i> si sens de danger	59
Figure 32	Pont de 10 à 16 œufs	60
Figure 33	Alimentation de serpent L'Echis leucogaster	60
Figure 34	Méthode de Prélèvement de venin	60
Figure 35	Les crochets de serpent	61
Figure 36	Envenimations vipérine	62
Figure 37	Cascade de la coagulation	62

LISTE DES TABLEAUX

Numéro	Titre	Page
Tableau 01	Les principaux constituants du plasma	04
Tableau 02	Les principaux constituants des éléments figurés	05
Tableau 03	Caractéristiques des différent facteurs de la coagulation	13
Tableau 04	Composition et mode d'action des venins vipéridés	61

LISTE DES ABREVIATIONS

L'abréviation	Signification
LB	Lymphocyte Bourse
mm ³	Millimètre cube
Arg	Arginine
Asp	Aspartique
Cm ²	Centimètre carrée
EMS16	Echis multi squamates
FT	Facteur tissulaire
FV-w	Facteur Von willebrand
Gly	Glycine
GP Ib	La glycoprotéine Ib
GP IIa	La glycoprotéine IIa
GP IIb	La glycoprotéine IIb
GP IIIa	La glycoprotéine IIIa
INR	International Normalized Ratio
kDa	Kilo Dalton
KHPM	le kininogène de haut poids moléculaire
L'adp	L'adénosine diphosphate
LC	Longueur de corps
LQ	Longueur de la Queue
LT	Lymphocyte Thymus
Lys	Lysine
mg/l	Mili gramme sur litre

PDF	De produits de dégradation du fibrinogène-fibrine
Ph	Potentielle hydrogène
PM	Point moléculaire
PréK	Prékallicréin
RIA	La recherche d'agglutinines irrégulières
TCA	Le temps de cèphaline activée
TP	Le taux de prothrombine
α	Alpha
β	Béta
μm	Micromètre

Introduction

Les morsures de serpent et les piqures de scorpion sont une cause de lésions et de mortalité dans la plupart de la région du monde, plus particulièrement sous les tropiques où elles peuvent représenter un important problème de santé publique. Malheureusement, leur épidémiologie n'est connue que de manière fragmentaire, essentiellement par suite de l'absence de statistiques fiables (Anonyme., 1981). Les morsures de Viperidae sont responsables de plus de 90 % des envenimations par morsure de serpent observées en Afrique tropicale (Chippaux J.P *et al.*, 1999).

L'envenimation Vipéridé est un phénomène morbide, qui l'occasionne chaque année dans le monde plus de 5 millions de morsures de serpents pour 3 millions d'envenimations entraînant environ 125 000 décès, dont 100 000 en Asie et 5 000 en Amérique (Chippaux J.P., 1998). En Afrique, le nombre annuel de morsures atteint plus d'un million et celui des envenimations près de 600 000 pour un nombre de décès avoisinant les 20 000 (Chippaux J.P., 2005). L'envenimation ophidienne touche particulièrement les régions tropicales du monde où les formations végétales variées et les activités agropastorales dominent (Fayomi B *et al.*, 2002).

L'envenimation entraîne des modifications physiologiques (Mion G *et al.*, 2002). Ces modifications, selon la famille de l'ophidien mis en cause et la constitution du venin, atteignent les systèmes nerveux, digestif, urinaire, cardiaque, pulmonaire et circulatoire dont elles perturbent le fonctionnement normal.

Lors d'envenimations par les vipéridés, dont le venin est composé essentiellement d'enzymes qui transforment des substrats en nouveaux composés d'action pharmacologique et de structures variables mais très peu immunogènes (Chippaux J.P., 2006), on observe comme signes cliniques dominant les phlyctènes, les œdèmes, les nécroses, les hémorragies, les troubles du système circulatoire, digestif et cardiovasculaire avec le syndrome hémorragique comme principale urgence (Lallie H *et al.*, 2011). Et sur le plan hématologique, il s'agit d'une coagulopathie de consommation (Dramé B.S.I., 2000).

L'influx d'une coagulation par l'activateur des facteurs spécifiques dans le sang. Donc comment sera cette l'influence.....?

Chapitre I

le sang et la coagulation sanguine

Chapitre I : Le sang et la coagulation sanguine

I.1. Origine des cellules sanguines

Les cellules sanguines se renouvelant constamment sont régulièrement remplacées par de nouvelles cellules provenant de la moelle osseuse « moelle rouge des os plats et des épiphyses des os longs », les précurseurs médullaires des lignées rouges « érythroblastes » granuleuses « myéloblastes » ou plaquettaires « mégacaryoblastes » proviennent eux-mêmes de cellules souches indifférenciées naissant dans la moelle et capables de se diviser en se différenciant en l'un des précurseurs des lignées sanguines (Jean B., 1980).

Ces cellules souches existent en grands nombres dans la moelle osseuse sous deux formes : polyvalentes capables de donner toutes les cellules sanguines et monovalentes déjà orientées vers une lignée (Jean B., 1980).

Ainsi chaque seconde la moelle osseuse peut fabriquer jusqu'à 3 millions de globules rouges, 2 millions de plaquettes et 1 million de polynucléaires (Jean B., 1980).

I.2. Le Sang

Le sang est le liquide rouge qui circule dans les veines, les artères, le cœur et les capillaires et qui irrigue tous les tissus de l'organisme, auxquels il apporte des éléments nutritifs et oxygène et dont il recueille les déchets vers les organes qui les éliminent « rein, poumons, peau ». La masse sanguine totale est de 4.7 litres chez l'homme et 3.7 litres chez la femme (Boumendjel A., 2007).

Le sang est un tissu formé de cellules: les globules, baignant dans une substance intermédiaire liquide jaunâtre: le plasma. Il représente « 7 à 8 % » du poids corporel total, c'est-à-dire environ 5 litres pour un sujet de 60 kg. Son PH est légèrement alcalin et est compris entre « 7,35 et 7,45 » (Jean B., 1980).

Le sang circule à travers tout le corps dans des vaisseaux sanguins, son rôle principale est de transporter, d'un organe à un autre, les substances essentielles à l'organisme (Elaine N.M., 2008).

I.3. Composition du sang

Le sang est constitué de cellules spéciales en suspension dans un liquide appelé plasma. Le sang représente environ 1/12 de la masse corporelle d'un homme adulte, ce qui correspond à de « 5 à 6 » litres de liquide. Il est constitué à 55 % de plasma et à 45 % de cellules appelées éléments figurés (Daniela T. et Giorgio C., 1997).

Le sang est composé de trois constituants majeur :

- Le plasma « 50-60 % de volume »
- Les globules rouges « 40-50 % de volume »
- Les globules blancs et plaquettes sanguins «1 % de volume » (Elaine N.M., 2008).

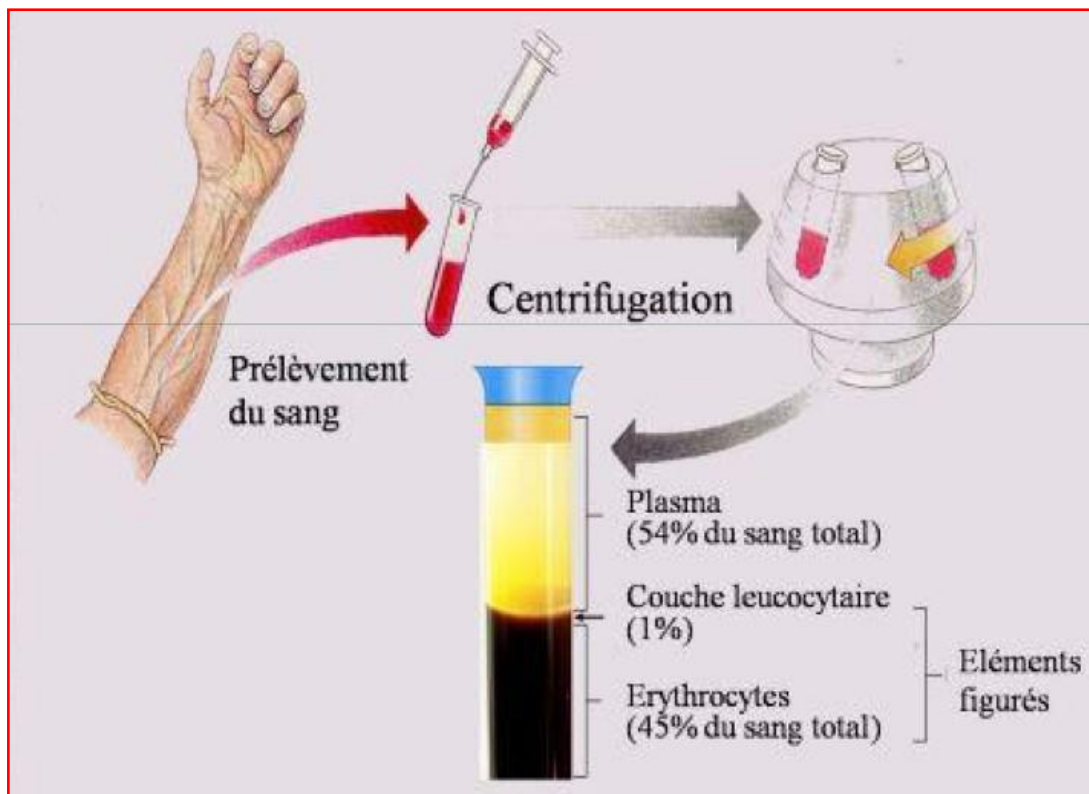


Figure 01 : Composition de sang (Anonyme 03., 2011).

I.3.1. Le Plasma

Le sérum dépourvu de cellules, ou plasma, peut être obtenu au moyen de la centrifugation. Le plasma est un liquide légèrement alcalin, ordinairement jaunâtre, ou est la partie liquide du sang non coagulé (Anonyme 03., 2011). Il est constitué à 90 % d'eau et à 10 % de matières sèches. 9/10 de celles-ci sont constituées de substances organiques, la dernière

l'étant de minéraux. Ces substances organiques sont composées de glucides « glucose », de lipides « cholestérol, triglycérides, phospholipides, lécithine, gras », de protéines « globulines, albumines, fibrinogènes », de glycoprotéines, d'hormones « gonadotrophine, érythropoïétine, thrombopoïétine », d'acides aminés et de vitamines. Les substances minérales sont dissoutes sous forme ionique, c'est-à-dire dissociées en ions positifs et négatifs (Daniela T. et Giorgio C., 1997). Il contient par litre :

- De l'eau à 91 %
- Des substances organiques: nutriments « protéides : 75 g, lipides: 6 g, glucides: 1 g »
- Des produits de déchets : substances intermédiaires du métabolisme (acide urique et urée, acide lactique)
- Eléments minéraux : K^+ , Ca^{++} , Mg , Ph , Cl^- bicarbonates
- Gaz dissout : O_2 , CO_2 fibrinogène
- Vitamines (Daniela T. et Giorgio C., 1997).

Les proportions relatives des concentrations des constituants plasmatiques sont données sur le « Tableau 01 »

Tableau01 : Les principaux constituants du plasma

Plasma	proportions relatives
Eau	0.91
Eléments inorganiques	0.01
Protéines	0.07
Autres éléments organiques	0.01

(Kierszenbaum A.L., 2006).

I.3.2. Les éléments figurés

Ils sont fabriqués dans la moelle osseuse. Qui contient des érythrocytes, leucocytes et des plaquettes (Attia S., 2003).

Les proportions relatives des éléments figurés sont données sur le « Tableau 02 »

Tableau02 : Les principaux constituants des éléments figurés

Elément figurés 5.10^6 particule/mm ³	Proportions relatives
Globules blancs	1
Globules rouges	30
Plaquettes	600

(Kierszenbaum A.L., 2006).

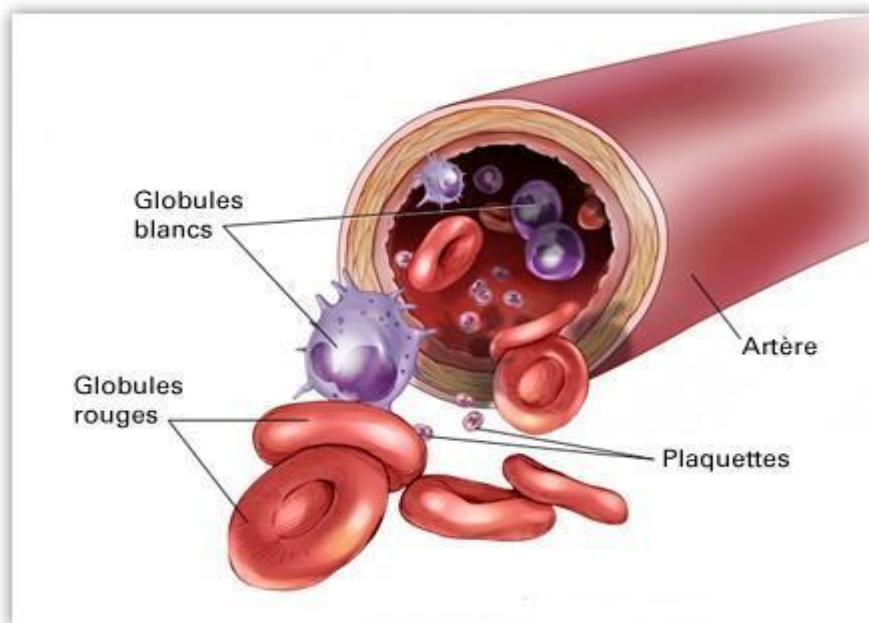


Figure 02 : Les éléments figurés du sang « Anonyme 04., le 2013/04/13».

I.3.2.1. Globules rouges « Erythrocytes, Hématies »

Un globule rouge à la forme d'un disque renflé en périphérie. Il est entouré d'une membrane dont les caractéristiques lui assurent sa forme et sa déformabilité.

C'est une cellule dépourvue de noyau. Elle contient des enzymes et de l'hémoglobine qui donne la couleur rouge de sang (Didier M., 2001). Sont produits de façon continue dans la moelle osseuse.

Leur production est contrôlée par l'érythropoïétine, une hormone synthétisée par le rein en réponse à une diminution des taux artériels d'oxygène (Christeline M., 2008).

Dans les conditions physiologiques, la durée de vie moyenne d'un globule rouge est de 120 jours (Elghezal H. et H'mida D., 2010).

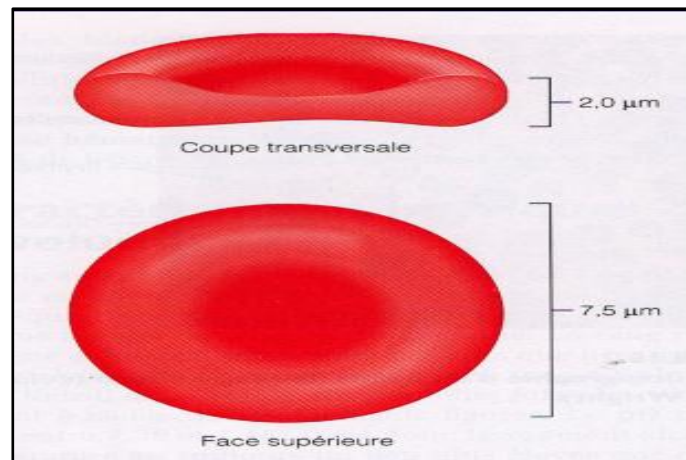


Figure 03 : Coupe transversale et la face supérieure de globule rouge (Elghezal H. et H'mida D., 2010).

I.3.2.1.1. Cellule précurseurs

Le globule rouge ou hématie provient de la moelle osseuse. Il est issu d'une cellule précurseur : L'érythroblaste. Du passage de l'érythroblaste à l'hématie, il se produit une différenciation pendant laquelle deux phénomènes s'opèrent :

- une augmentation constante de concentration en hémoglobine, constituant majeur de globule rouge.
 - une disparition progressive de noyau de l'érythroblaste.
- Deux à trois jours après son passage dans le sang, le réticulocyte se transforme en globule rouge mûr (Didier M., 2001).

I.3.2.1.2. Membrane du globule rouge

Elle est constituée d'une double couche de lipides, dont la plupart sont de phospholipides (Didier M., 2001).

- A l'extérieur, la membrane comporte des sites spécifiques aux groupes sanguins.
- A l'intérieur de la double couche se situe un squelette protéique qui assure la forme et la déformabilité de globule rouge. Ainsi, malgré un diamètre de 7 à 8 micron, le globule rouge est capable de franchir sans dommages des petits capillaires de 3 microns de diamètre seulement (Didier M., 2001). Cette

déformabilité diminue avec le vieillissement du globule rouge. Il est donc plus sensible à l'hémolyse physiologique (Didier M., 2001).

I.3.2.1.3. Hémoglobine

C'est le constituant majeur du globule rouge puisque l'hémoglobine représente le tiers du poids du globule rouge (Didier M., 2001).

L'hémoglobine est une protéine constituée de quatre sous-unités « deux globines α et deux globines β dont chacune possède en son centre un noyau héminique » (Elaine N.M., 2008).

I.3.2.1.4. Nombre de globules rouges

Le nombre de globules rouges par mm^3 de sang varie au décours de la vie :

- A la naissance, il est de 4 à 6 millions/ mm^3 (Didier M., 2001).
- Dans le 1^{ère} mois de la vie, il diminue; (Didier M., 2001).
- A l'âge adulte, il est chez l'homme de 5 à 5,6 millions/ mm^3 contre 3,8 à 5,8 millions/ mm^3 chez la femme (Didier M., 2001).

I.3.2.2. Globules blancs « Les Leucocytes »

Les globules blancs ou Les leucocytes sont issus de la moelle osseuse (Didier M., 2001).

Quantitativement, on dénombre environ 4000 à 10000 leucocytes par mm^3 de sang chez un adulte (Christèline M., 2008). De forme sphérique avec un diamètre compris entre 5 et 40 μm , les leucocytes se répartissent e trois population cellulaires appelées: les granulocytes, les monocytes, et les lymphocytes. Ils se distinguent les uns des autres par la forme de leur noyau et par la présence ou l'absence de granulations cytoplasmiques spécifiques (Christèline M., 2008).

Les leucocytes sont au nombre de 4000 à 10000/ mm^3 chez l'adulte :

- Si leur nombre est abaissé, on parle de leucopénie
- Si leur nombre est augmenté, on parle d'hyperleucocytose.

Le comptage des différents types de leucocytes en pourcentage et en nombre absolu contre ce que l'on nomme couramment « formule sanguine » (Didier M., 2001).

Ils comprennent deux types de cellules nucléés:

- Les leucocytes mononucléés
- Les leucocytes polynucléés « granulocytes » (Didier M., 2001).

I.3.2.2.1. Leucocytes polynucléés

Les granulocytes ou polynucléaires se caractérisent par leur noyau plus ou moins polylobé (d'où nom de « polynucléaires ») et par la présence de granulation spécifiques dans leur cytoplasme (d'où le nom de « granulocytes »). Les polynucléaires ont une affinité tinctoriale variable selon leur granulation (Didier M., 2001). Cette affinité de Les polynucléaires en trois types:

- **Neutrophiles** : Possèdent un noyau composé de plusieurs lobes. Leurs granulations très fines absorbent le colorant acide et le colorant basique, de sorte que le cytoplasme dans son ensemble prend une couleur lilas (Jean B., 1980).

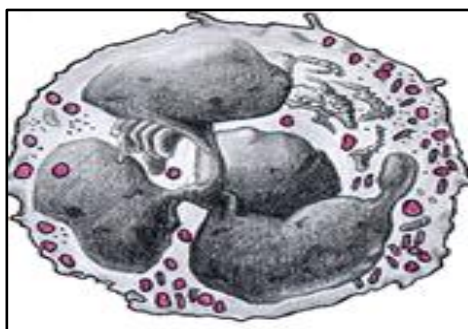


Figure 04 : Leucocyte polynucléés « Neutrophile » (Daniela T. et Giorgio C., 1997).

- **Eosinophiles** : Sont dotés d'un noyau violacé dont la forme rappelle celle des anciens combinés de téléphone; ils renferment de grosses granulation cytoplasmiques rouge brique. Leur nombre augmente rapidement en présence d'allergies ou d'infection par des vers parasites « plathelminthes, ténias, etc. » (Jean B., 1980).

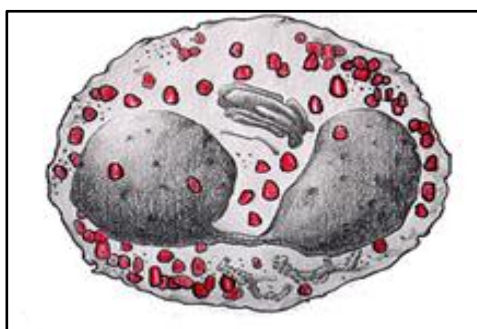


Figure 05 : Leucocyte polynucléés « Eosinophiles » (Daniela T. et Giorgio C., 1997).

- **Basophiles** : Les moins nombreux des globules blancs, contiennent dans leur cytoplasme de grosse granulations chargées d'histamine qui se teintent en bleu foncé. L'histamine est la substance inflammatoire qui dilate les vaisseaux sanguins et les rend très perméable; elle attire aussi les autres globules blancs vers le siège de l'inflammation (Jean B., 1980).

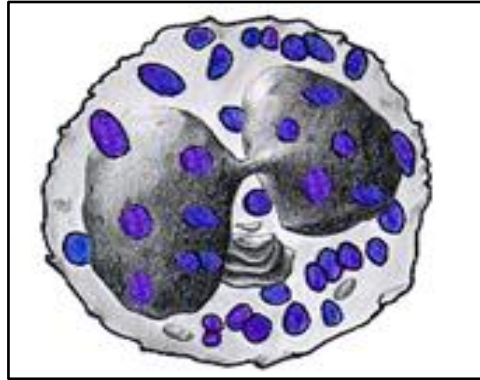


Figure 06 : Leucocyte polynucléés « Basophiles » (Daniela T. et Giorgio C., 1997).

I.3.2.2.2. Leucocytes mononuclées

Les Leucocytes mononuclées ont un noyau rond ou encouché. Ils comprennent les lymphocytes et les monocytes (Kierszenbaum A.L., 2006).

- **Lymphocytes**

Les deux types de lymphocytes ont une origine hématopoïétique « cellule souche commune a lignées myéloïdes, érythroblaste, monocytes et granuleux, et lymphoïdes »

Ils sont porteurs, sur leur membrane, d'un récepteur spécifique capable de se combiner à un antigène (Didier M., 2001).

Chaque récepteur identifie le type de lymphocyte:

- le récepteur B pour les B lymphocytes « LB » (Didier M., 2001).
- le récepteur T pour les T lymphocytes « LT » (Didier M., 2001).

I.3.2.2.3. Rôle de Leucocytes

Les leucocytes sont des cellules immunitaires, responsable de la défense de l'organisme vis-à-vis d'agents étrangers au vu des cellules anormales, cette défense pouvant être non spécifique « reconnaissant un agent en particulier » (Attia S., 2003).

I.3.2.3. Les plaquettes « Thrombocyte »

Le plaquettes est petits disques d'un diamètre de l'ordre de $3\mu\text{m}$ et regroupés en amas, les thrombocytes se caractérisent par différent critères qui leur sont propres:

- l'absence de noyau, ce qui leur impose une durée de vie limitée de par leur incapacité a se devise et a synthétiser leur protéine;
- l'existence de granulation contenant des molécules actives « telle que l'adp, la sérotonine, les ion calcium » jouant un rôle capital dans la fonctionnalité des thrombocytes, c'est-à-dire l'hémostase (Christèline M., 2008).

I.3.2.3.1. Origine de plaquettes

Leur origine est médullaire. Les précurseurs sont les mégacaryocytes. Ce sont des cellules géantes « polyploïdes », caractérisées par des divisions successives du noyau sans division concomitante du cytoplasme (Didier M., 2001). C'est donc la fragmentation de l'énorme masse cytoplasmique qui forme les milliers de plaquette issue d'un seul mégacaryocyte (Didier M., 2001).

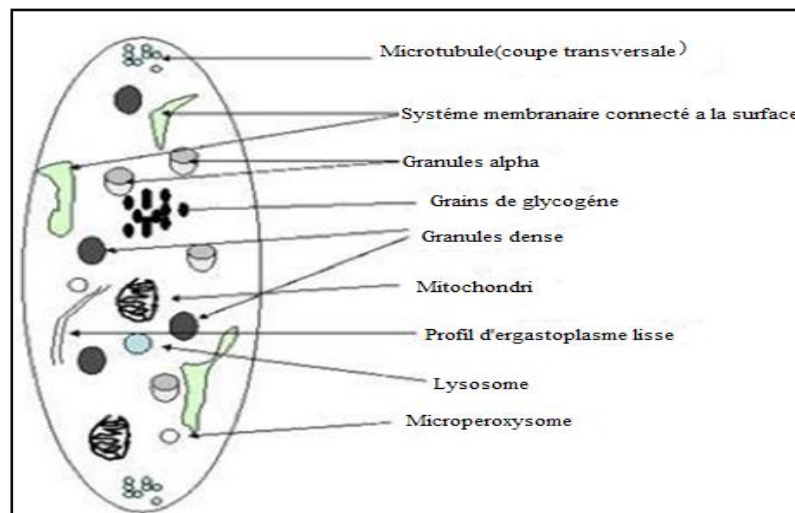


Figure 07 : Représentation d'une plaquette sanguin (Anonyme 03., 2011).

sont les plus petits éléments figurés du sang. Elles naissent dans la moelle osseuse (Schved J.F., 2007).

- Les plus petits éléments du sang circulant « dia: 2 a $5\mu\text{m}$ », disques biconcaves, anucléés; (Cédric H., sans daté)
- Production médullaire par fragmentation des mégacaryocytes; (Cédric H., sans daté)

- Concentration: 150 a 350x106/ ml; (Cédric H., sans daté)
- Facteur de croissance et de maturation: thrombopoietine, synthétisée par le foie; (Cédric H., sans daté)
- Plaquettes activées: riches en pseudopodes => favorisation des interactions; (Cédric H., sans daté)
- Durée de vie : 10 jours; (Cédric H., sans daté) La durée de vie est de 8 a 12 jours (Anonyme., 2011). Leur durée de vie est courte 4 à 8 jours (Schved J.F., 2007).

I.3.2.3.2. Morphologie de plaquettes

La plaquette est entourée d'une couche de mucopolysaccharides de 500Å d'épaisseur. A ce niveau se rencontrent le facteur de la coagulation « les facteurs V XI XII VIII et le fibrinogène » de ce fait, la plaquette est un agent potentielle de l'activation de la coagulation (Meriane F., 1991).

La membrane plaquettaire est riche en acide arachidonique et comprend des glycoprotéines « GP » dont les principales sont la GPIIb IIIa et la GP Ib ainsi que des récepteurs divers, dont le plus important est le récepteur à la thrombine (Schved J.F., 2007).

Sous la membrane plaquettaire on trouve un réseau musculo-squelettique « micro fibrilles d'actine et de myosine » qui constitue une véritable musculature pour la plaquette douée de mouvements propres et un squelette « micro tubules » qui contribue à maintenir la forme discoïde de la plaquette (Schved J.F., 2007).

La plaquette proprement dite est constituée de trois zones: une région périphérique, une région médiane, et une région interne (Meriane F., 1991).

I.3.2.3.3. Rôle de plaquettes

Les plaquettes ont un rôle fondamental dans l'hémostase, c'est-à-dire dans le mécanisme d'arrêt des hémorragies (Attia S., 2003).

I.4. La circulation sanguine

Le sang est mis en circulation par le cœur qui est une pompe fonctionnant en permanence. Cette pompe est double et ne mélange pas les deux sangs de compositions

différentes. Elle peut augmenter ou diminuer son débit en fonction des besoins (Meriane F., 1991).

Elle est autonome et possède ses propres cellules nerveuses. C'est un muscle très puissant qui se repose pendant quelques dixièmes de seconde, après chaque contraction (Meriane F., 1991).

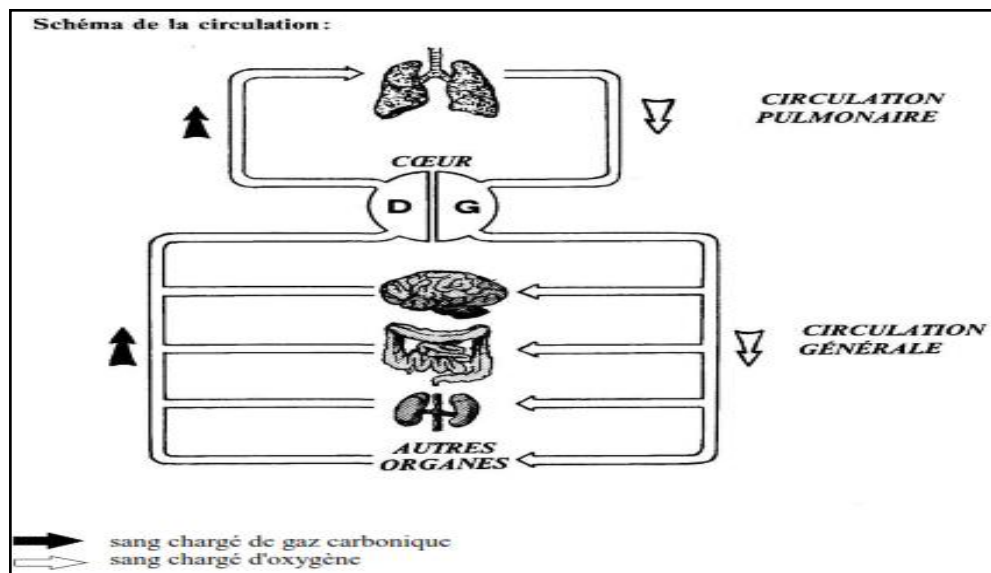


Figure 08 : Circulation de sang (Meriane F., 1991).

I.5. La coagulation du sang

L'hémostase comprend différentes étapes : un temps vasculaire « vasoconstriction », un temps plaquettaire « adhésion et agrégation plaquettaire » et un temps plasmatique. (Marc Z., 2006). La coagulation sanguine est une étape de l'hémostase (Kramoroff A., 1999).

La coagulation du sang est le résultat de la transformation d'une protéine soluble, le fibrinogène, en protéine insoluble, la fibrine. Celle-ci, en précipitant, emporte dans ses maillons les éléments figurés du sang, les hématies, les leucocytes et les plaquettes (Meriane F., 1991).

Le tout constitue le caillot sanguin. La protéolyse du fibrinogène substrat par la thrombine, enzyme protéolytique, en fibrine est l'aboutissement d'une réaction enzymatique qui font intervenir les plaquettes, des protéines plasmatiques, une lipoprotéine tissulaire, des structures vasculaires « le collagène » et des ions calcium (Marc Z., 2006).

I.5.1. Les facteurs de la coagulation

I.5.1.1. Nomenclature

Les facteurs de la coagulation, synthétisés pour la plupart par le foie, (Philippe M. et Françoise B., 2006). Ces facteurs sont pour la plupart des glycoprotéines plasmatiques (Marc Z., 2006). Ils sont désignés par des chiffres romains suivi ou non d'un « a » indiquant leur état activé ou pas (Pons P.A.A., 2002).

Ils sont au nombre de douze « I, II, III, IV, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII » auxquels il faut ajouter deux facteurs découverts plus récemment: le kininogène de haut poids moléculaire « KHPM » et la prékallicréine « préK » (Pons P.A.A., 2002).

I.5.1.2. Caractéristiques des différent facteurs de la coagulation

La dénomination, le poids moléculaire et la cocentration des différents facteurs plasmatiques de la coagulation sont rassemblé dans le « Tableau 03 » (Kramoroff A., 1999).

Tableau03 : Caractéristiques des différents facteurs de la coagulation

N° ou abréviation	Dénomination	Poids moléculaire (kDa)	Concentration plasmatique (mg/l)	Demi-vie	fonction
I	Fibrinogène	340	2500	4-6 jours	substrat
II	Prothrombine	63	150	3-4 jours	zymogène
V	Proaccélérine	350	10	12-36 h	cofacteur
VII	Proconvertine	45	0,5	4-6 h	zymogène
VIII	Facteur antihémophilique A	290	0,2	10-16 h	cofacteur
IX	Facteur antihémophilique B	60	3	24 h	zymogène
X	Facteur stuart	55	15	1-2 jours	zymogène
XI	Facteur Rosenthal	165	5	1-2 jours	zymogène

XII	Facteur de Hageman	80 ⁽²⁾	30	2-3 jours	zymogène
XIII	Facteur de stabilisation de la fibrine	320	20	3-7 jours	zymogène
PK	Prékallicréine	88	50	/	zymogène
KHPM	Kininogéné de haut poids moléculaire	120	80	/	cofacteur

(Kramoroff A., 1999 ; Schved J.F., 2007).

I.5.1.3. Mode d'Action

Les facteurs II, VII, IX, X, XI, XII et XIII sont des zymogènes qui acquièrent leur fonctionnalité après activation par protéolyse « ce sont le plus souvent des sérine-protéases » (Pons P.A.A., 2002).

Les facteurs V et VIII sont eux des cofacteurs enzymatiques, véritables catalyseurs de la coagulation plasmatique. Ils n'ont en effet pas d'activité enzymatique propre mais participent, avec le Ca^{2+} et les phospholipides, à la formation des complexes activateursténase et prothrombinase (Pons P.A.A., 2002).

- **Les Facteurs II, VII, IX et X :** Sont les zymogènes de sérine protéases « enzymes protéolytiques » : ils n'ont pas d'activité enzymatique à l'état basal, mais peuvent être transformés en sérine protéase par protéolyse limitée (Marc Z., 2006).
- **Les Facteurs XI, XII, et la prékallicréine « PK » :** Sont aussi les zymogènes de sérine protéases, mais ne sont pas des protéines vitamine K dépendantes (Marc Z., 2006).
- **Le Facteur XIII :** Est le zymogène d'une transglutaminase, enzyme établissant des liaisons covalentes entre 2 protéines (Marc Z., 2006).
- **Les Facteurs V, VIII et le kininogène de haut poids moléculaire « KHPM » :** N'ont pas d'activité enzymatique mais jouent le rôle de cofacteur. Pour acquérir cette fonction, les F. V et VIII doivent être au préalable activés par

protéolyse (Marc Z., 2006).

Le KHPM ne nécessite pas de protéolyse pour être actif, mais requiert d'être fixé sur une surface électronégative « telle que le sous endothélium » (Marc Z., 2006).

- **Le fibrinogène** : Est le substrat final des réactions de coagulation : protéine soluble, il est transformé en fibrine insoluble par la thrombine « facteur II activé » (Marc Z., 2006).

I.5.1.4. Mode de synthèse

Les facteurs de la coagulation sont des protéines le plus souvent synthétisées dans le foie. La synthèse des facteurs II, VII, IX, et X nécessite le concours de la vitamine K. Elle se déroule en deux étapes:

- La première étape aboutit à la production d'un précurseur inactif biologiquement (Kramoroff A., 1999).
- la deuxième étape voit l'intervention de la vitamine K comme cofacteur d'une réaction de carboxylation. Cette transformation confère aux protéines leur activité biologique du fait de la transformation de certains résidus d'acide glutamique « GLU » en acide γ -carboxyglutamique « GLA ». Les GLA situés dans la région aminoterminal confèrent à ces protéines la propriété de fixer les ions calcium et de se lier aux phospholipides chargés négativement (Kramoroff A., 1999).

I.5.1.5. Fonction

Les facteurs de la coagulation appartiennent à différents groupes selon qu'ils sont des zymogènes, des cofacteurs des réactions enzymatiques ou, comme le fibrinogène. Un simple substrat (Kramoroff A., 1999).

Les zymogènes sont des protéines capables d'acquérir une activité enzymatique. Ainsi, la prèkallitrène et les facteurs II, VII, IX, X, XI, et XII sont zymogènes de sérine protéases, tandis que le facteur XIII est le zymogène d'un transglutaminase. Ils ont tous une structure similaire avec des homologies dans les régions iminoterminal et au niveau des sites catalytiques (Kramoroff A., 1999).

Les régions aminoterminals comportent des structures qui permettent aux zymogènes des interactions protéine/protéine ou protéine/surface qui amplifient considérablement le processus de leur activation (Kramoroff A., 1999).

Les régions carboxyterminales portent les éléments du site actif. La transformation des zymogènes en enzymes actives est obtenue par scission sélective d'une ou deux liaisons peptidiques qui démasquent le site catalytique. Ce dernier est composé d'une sérine, d'une histidine et d'un acide aspartique (Kramoroff A., 1999).

I.5.1.9. Les phases de la coagulation

Ils comportent trois phases :

➤ L'initiation à la surface plaquettaire

La plupart des facteurs sont hydrophobes et n'ont donc pas de problème pour s'accumuler à la surface des phospholipides membranaires. Cependant, les facteurs vitK-dépendants sont eux aussi chargés négativement (Cédric H., Sans date). Pour qu'ils puissent interagir avec les autres facteurs, du calcium va se fixer d'une part aux phospholipides chargés négativement, de l'autre à ces facteurs. Ainsi, le facteur tissulaire va pouvoir initier la cascade de la coagulation en activant FII, vitK-dépendant (Cédric H., Sans date).

➤ Amplification par la voie intrinsèque

L'activation du facteur XI entretient et amplifie le processus de coagulation lorsqu'il a été initié (Cédric H., Sans date).

➤ Propagation

La fin de la cascade de la coagulation aboutit à la thrombine qui va activer les plaquettes. Celles-ci vont alors libérer leurs granules, recrutant ainsi d'autres plaquettes. A leurs surfaces, le même processus va pouvoir se développer...etc. (Cédric H., Sans date).

I.5.1.6. Les mécanismes de la coagulation

La coagulation fait intervenir des protéines plasmatiques « facteurs de coagulation et inhibiteurs de la coagulation », une protéine tissulaire FT, les phospholipides plaquettaires «

surface catalytique sur laquelle vont se fixer les facteurs de coagulation » et les ions calcium (Pons P.A.A., 2002).

la rupture de la continuité endothéliale avec exposition du FT semble être l'élément primordial responsable de l'initiation de la coagulation (Pons P.A.A., 2002).

- **La voie exogène :** Initiation de la coagulation par FT
- ❖ **Le facteur tissulaire :** Glycoprotéine transmembranaire synthétisée par les fibroblastes présents dans la tunique externe des vaisseaux: le FT est séparé du sang par l'endothélium, mais entre en contact du sang en cas de lésion du vaisseau (Pons P.A.A., 2002).
- ❖ **FT et activation du F VII :** Lors d'une lésion vasculaire, le FT fixe le F VII, en présence d'ions calcium, et cela facilite l'activation du F VII en sérine protéase « VIIa » (Pons P.A.A., 2002).
- ❖ **Activation des F IX et X :** Le complexe F VIIa/FT active ensuite simultanément les F IX et F X fixés sur les surfaces membranaires « FT = cofacteur » (Pons P.A.A., 2002).

C'est la voie principale de la coagulation.

- **La voie endogène :** La phase contact
- ❖ **les facteurs du système contact:** 3 zymogènes: F XII – F XI – PK, 1 cofacteur: Kininogène de haut poids moléculaire « KHPM » (Pons P.A.A., 2002).
- ❖ **Activation du système contact :** Fixation aux surfaces électronégatives du sous-endothélium du F XII et du KHPM, et par l'intermédiaire de ce dernier du F XI et de la PK (Pons P.A.A., 2002).
- ❖ **Activation du F XII :** Cette fixation entraîne une auto-activation progressive et lente du F XII en F XIIa. Le F XIIa transforme la PK en Kallicréine, celle-ci activant le F XII par protéolyse: boucle d'amplification de l'activation du F XII (Pons P.A.A., 2002).
- ❖ **Activation du F XI :** Le F XIIa formé transforme par protéolyse le F XI en XIa. Le F XI peut également être activé par la thrombine (Pons P.A.A., 2002).
- ❖ **Activation du F IX :** Le F XIa généré active le F IX en présence d'ions calcium (Pons P.A.A., 2002).

I.5.1.10. Les inhibiteurs physiologiques de la coagulation

Ils sont stables dans le plasma et se renouvellent très rapidement selon le facteur. La synthèse des facteurs se situe au niveau du foie. Une fois les facteurs de coagulation activés, ils sont très vite détruits au niveau du foie et aussi dans la circulation par des inhibiteurs, le principal étant l'antithrombine III sécrétée dans le tissu conjonctif. L'héparine des tissus conjonctifs + antithrombine III = coagulation (Cédric H., Sans date).

La coagulation est sous le contrôle de l'endothélium. L'extension des réactions de l'hémostase « activation des plaquettes et de la coagulation » à distance de la brèche. Vasculaire est limitée par différents systèmes physiologiques, qui sont tous sous le contrôle de la cellule endothéliale (Bezeaud A., 2011).

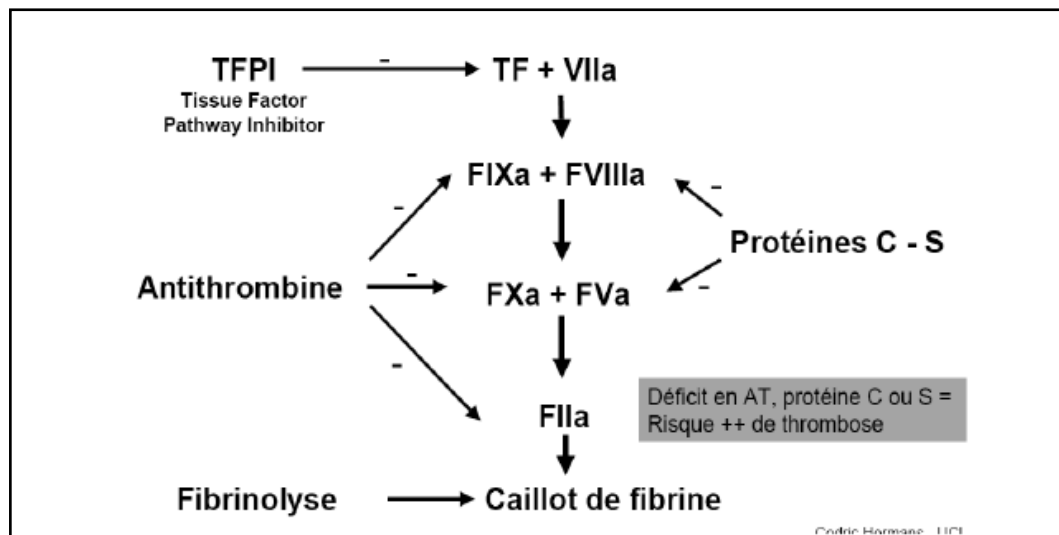


Figure 09 : Inhibiteurs naturels de la coagulation (Cédric H., Sans date).

- ❖ **TFPI :** Inhibiteur du complexe: TF-VIIa-Xa (Cédric H., Sans date).
- ❖ **Anti-thrombine :** Inhibiteur des facteurs IIa, IXa et Xa (Cédric H., Sans date).
 - Activité augmentée par l'héparine et par les mucopolysaccharides du revêtement endothélial (Cédric H., Sans date).
- ❖ **Protéine C et S :** Inhibiteurs des facteurs Va et VIIIa.
 - Activation de la protéine C et PCA par la thrombine.
 - Protéine S : Cofacteur de la PCA (Cédric H., Sans daté).

Chapitre II

Le venin de serpent

Chapitre II : Le venin de serpent

II.1. Généralité sur les serpents

II.1.2. Les reptiles

Les reptiles, auxquels appartiennent les serpents, sont des vertébrés ectothermes, dont la température dépend de celle du milieu (Chippaux J.P., 2002). Ce sont des amniotes, c'est-à-dire que l'œuf possède une membrane vitelline qui renferme l'embryon et trois membranes extra-embryonnaires: L'amnios, le chorion et l'allantoïde. Le développement est direct, sans phase larvaire (Chippaux J.P., 2002).

La classe des reptiles est présent sur la terre depuis 300 millions d'années, bien avant les mammifères et les oiseaux, et si beaucoup d'espèces ont disparue, d'autres ont subsistées jusqu'à nos jours sans grands changements depuis 200 millions d'années (Dragesco Joffé A., 1993).

II.1.3. Les serpents

Les serpents sont des animaux poïkilothermes, C'est à dire ne peuvent pas maintenir leur température corporelle constante (Duguy R., 1964; Hanvivatvong O. *et al.*, 1997).

Leur taille varie de 12 cm à 10 m. Il existe environ 2500 espèces de serpents dont 540 sont venimeuses appartiennent aux familles du groupes des protéroglyphes « *Elapidae*, *Hydrophidae* » et des Solénoglyphes « *Crotalidae*, *Viperidae* » (Grassé J.P., 1976).

II.1.4. Les Viperidae

Les Viperidae sont des serpents nocturnes hautement venimeux à queue courte et tête triangulaire (Reid A.H et Theakston R.G.D., 1993 et Ernest C.M. et Zug R., 1999). Il se caractérise par la présence d'un appareil venimeux très efficace permettant une injection très profonde du venin (Grassé J.P., 1976; Ernest C.M. et Zug R., 1999).

En d'El Oued la plus venimeuse est Vipère à cornue « *Cerastes cerastes* ».

II.1.5. L'Anatomie des serpents

Le serpent est un vertébré, il comprend 3 parties :

- La tête triangulaire;
- Un corps écaillé multicolore qui varie selon l'espèce;
- Une queue effilée ou non, courte ou longue selon les espèces (Dramé B.S.I.,

2000).

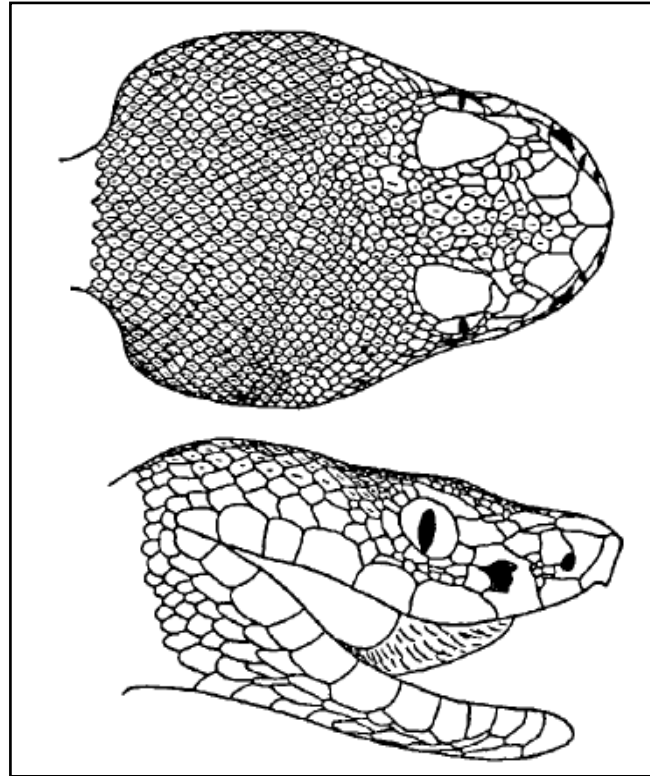


Figure 10 : Ecaillure de la tête d'un *Viperidae* (Chippaux J.P., 2002).

Les serpents sont allongés et dépourvus de membres individualisés. La peau est recouverte d'écailles. Lors de la croissance, l'épiderme se décolle d'une pièce et constitue la mue (Chippaux J.P., 2002).

Le squelette est composé de 140 à 435 vertèbres selon les espèces auxquelles sont attachées autant de paires de côtes sauf au niveau de la queue. Le grill costal est dépourvu de sternum (Chippaux J.P., 2002). Le squelette, se résume aux os de La tête et en une série des vertèbres plus ou moins égales, chacune correspondant à une paire de cotes (Vital B., 1911).

Les serpents possèdent une vision de bonne qualité. Ils n'ont pas de paupière et l'œil est protégé par une écaille transparente fixe. Le cristallin des serpents peut se déplacer d'avant en arrière par un mécanisme de contraction des muscles ciliaires (Chippaux J.P., 2002).

Le serpent n'entend pas au sens classique mais analyse des vibrations perçues par l'ensemble du corps sont relayées jusqu'à l'oreille interne , il n' a pas d'oreille externe (Chippaux J.P., 2002).

La mâchoire inférieure des serpents est mobile et reliée à la mâchoire supérieure par un ligament élastique, ce caractère leur permet d'avaler des proies volumineux (Mion G. *et al.*, 1998; Diakité D., 1977).

Les serpents dont la mâchoire supérieure est munie à son extrémité antérieure de crochets érectiles reliés à des glandes à venin, sont les seuls dangereux. Lors de la morsure, il s'attaque soudainement avec un mouvement de projection antérieure de la tête. Au moment où les crochets redressés entrent en contact avec la victime, le venin est éjecté par une contraction musculaire subite. Leurs morsures se caractérisent par l'empreinte très visible des crochets sur la peau, en plus de celles plus discrètes des deux rangées de dents élastiques (Duguy R., 1964).

Le cœur, situé au tiers antérieur du corps, possède deux oreillettes dissymétrique, mais un seul ventricule comme chez la plupart des reptiles (Chippaux J.P., 2002).

Le poumon gauche est absent ou atrophié, le poumon droit mesure environ le quart du corps du serpent et est peu alvéolé (Chippaux J.P., 2002). Le poumon gauche est plus petit que le poumon droit, vestigial ou même absent chez certaines espèces. Il n'y a pas de vessie (Kassogue A., 2006). Les échanges respiratoires sont relativement faibles (Chippaux J.P., 2002).

L'excrétion des selles et des urines se fait par un conduit commun: le cloaque, résultant de l'anastomose entre l'uretère et les intestins. Les reins sont allongés et métanéphritiques « filtration urinaire se fait à l'extrémité du néphron », il n'a pas de vessie (Chippaux J.P., 2002). L'ovaire de la femelle après la fécondation, se développe extraordinairement, principalement chez les vipéridés, elles deviennent alors excessivement grosses, les œufs occupant la moitié de la cavité abdominale (Vital B., 1911).

Les serpents possèdent des fossettes loréales sensibles à la chaleur, permettant de détecter à plusieurs mètres le dégagement d'un être vivant, proie ou prédateur, et d'en suivre les déplacements (Duguy R., 1964).

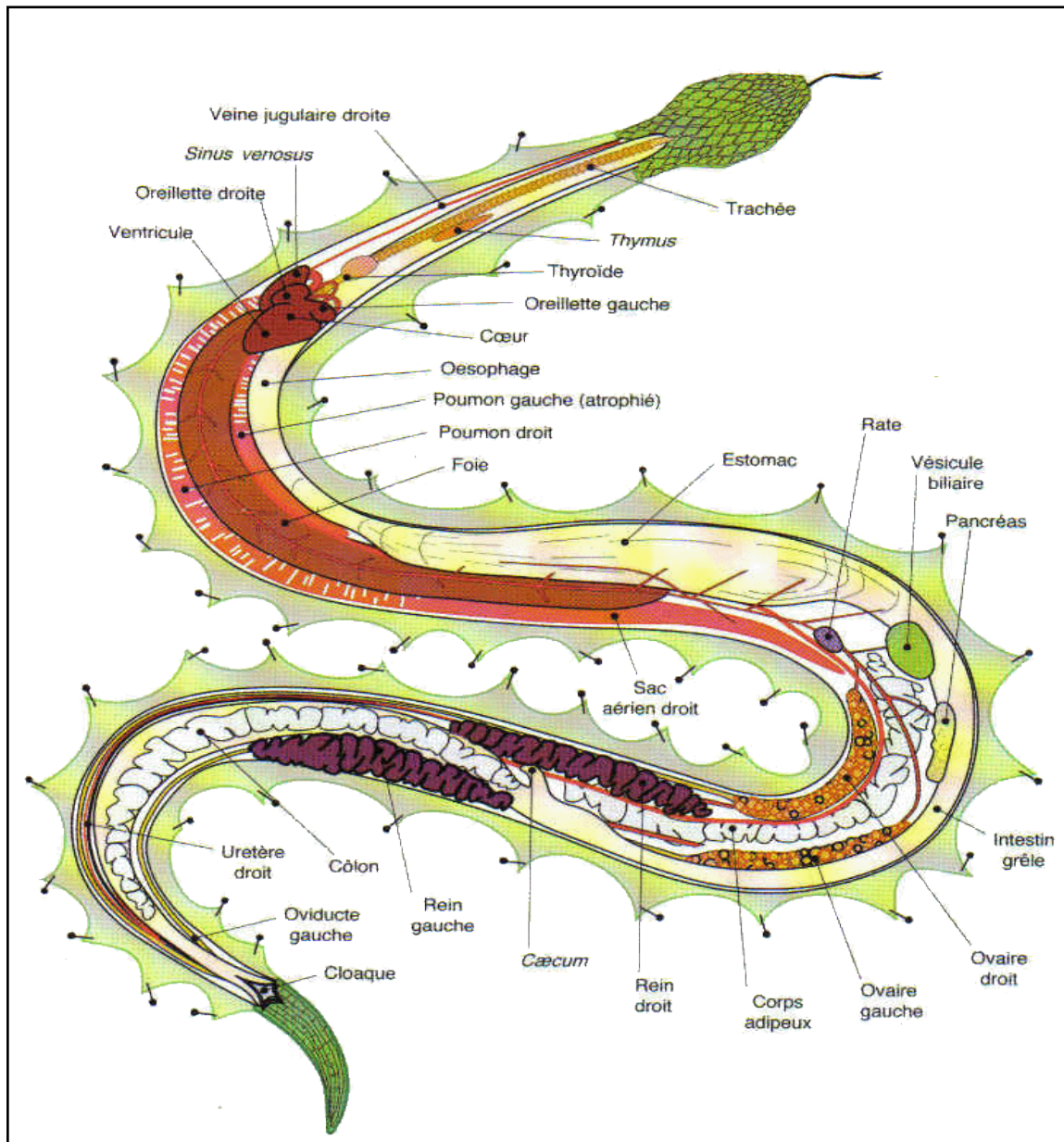


Figure 11 : Anatomie d'un serpent « Anonyme 05., le 2012/12/09 ».

II.1.6. Activité des serpents

La plupart des serpents sont des chasseurs nocturnes. En fait l'heure de la chasse correspond à l'heure de sortie des proies : petits rongeurs, oiseaux... etc. (Kassogue A., 2006).

Quatre types de déplacements au sol sont décrits : la reptation « la plus fréquente », télescopage ou en accordéon, déplacement en ligne droite et le déroulement latéral. Certaines espèces arboricoles sont capables de pratiquer un vol plané entre les branches. La dentition des serpents est de type pleurodonte « la face interne de la mâchoire est oblique,

formant un bourrelet osseux sur lequel les dents viennent s'accrocher » (Chippaux J.P., 2002).

Les serpents n'attaquent l'homme que lorsqu'ils se sentent menacés. Ils seraient particulièrement susceptibles au moment de la mue, en période d'accouplement et par temps chaud (Drame B.S.I., 2000; Mion G. *et al.*, 1998; Hanvivatvong O. *et al.*, 1997). Leur activité est plus intense en période de pluie qu'en Saison sèche (Drame B.S.I., 2000; Chippaux J.P. *et al.*, 1997).

Les vipères mâles arrivent en maturité sexuelle à partir de 4 ans, les femelles à partir de 4 ans et demi. Mais leur première gestation n'a lieu, le plus souvent, qu'à 6 ou 7 ans. Le cycle reproductif des femelles est biennal souvent plus (Kassogue A., 2006).

II.1.7. Classification de serpent

Les serpents sont apparus sur la terre il y a 120 millions d'année. Ceux qui nous intéressent dans cette étude, sont les *vipéridés* dans région d'EL Oued.

A notre travail on étudie trois espèce :

- *Cerastes cerastes*.
- *Cerastes vipera*.
- *Echis leucogaster*.

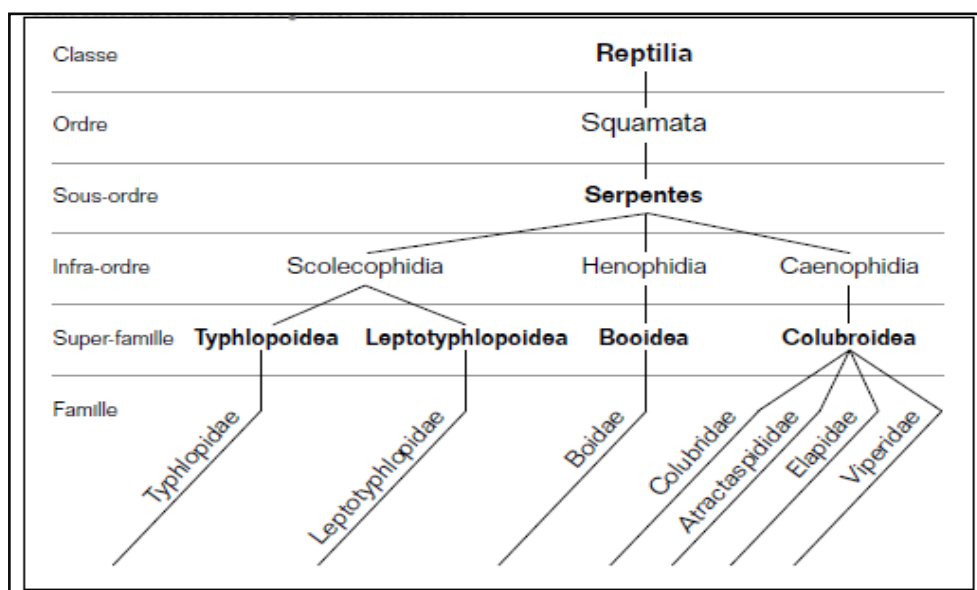


Figure 12 : Classification de serpent (Chippaux J.P., 2006).

II.1.7.1. *Cerastes cerastes* « vipère cornue »

Famille des Vipéridés : *Viperidae*

Sous-famille des Vipérines : *Vipérinae*

➤ **Description**

Longueur 50 à 60 cm et souvent un peu plus de 80 (Gruber U., 1992; Boumakhlia I. et Zerdani S., 2010). Espèce déserticole, trapue et à courte queue; « LQ: 9cm » (Marie F., 1922). Tête large, aplatie et triangulaire (Kassogue A., 2006; Gruber U., 1992), nettement distincte du corps. Yeux à pupille fendue verticalement. Chaque œil est couvert d'une importante couche cornée, fendue d'une seule écaille. Mais il existe nombre de spécimens à yeux non cornés (Gruber U., 1992). Tête aplatie, triangulaire, large, deux écailles érectiles entre les yeux (Mion G. et Olive F., 1998; Kassogue A., 2006).

Ecailles corporelles carénées. 26 à 37 rangées d'écailles dorsales au milieu du corps. Ecailles des flancs carénées en dent de scie. Dessus de la tête portant de nombreuses écailles carénées. 4 ou 5 rangées plaques sous-oculaires « subocularia » entre le bord inférieur de l'œil et les plaques sus-labiales « supralabialia » qui sont au nombre de 12 à 15. Ecailles ventrales à carénées latérales. Plaques sous-caudales « subcaudalia » bipartites (Gruber U., 1992).

Fond gris sable, rougeâtre ou brun. Dos portant une rangée de taches quadrangulaires, brun foncé ou gris-brun et transversales. Flancs marqués de petites taches foncées, se trouvant entre les taches dorsales. Dessus de la tête sans dessin; une fine raie foncée allant de l'œil à la commissure de la bouche (Gruber U., 1992). ventre blanchâtre, s'enfouit rapidement dans le sable. Elles vivent dans la zone saharienne (Kassogue A., 2006).



Figure 13 : *Cerastes cerastes* « vipère cornue » (Anonyme 06., le 2013/05/03)

➤ **Habitat**

Déserts de sable et de pierres souvent à végétation buissonneuse et clairsemée au sol. se cache volontiers dans les terriers des rongeur. En montagne, jusqu'à 1500 m d'altitude au maximum (Gruber U., 1992).



Figure 14 : Habitat de *Cerastes cerastes* (Anonyme 06., le 2013/05/03)

➤ **Ethologie**

Principalement active de nuit. Au printemps, on la trouve le soleil, au petit matin et tard dans l'après – midi. Guère agressive, mais toujours prête à fuir. Creuse rapidement à l'aide de ses écailles ventrales anguleuses, dans le sable du désert où elle s'enfonce sans difficulté grâce à de mouvement d'écartement de ses côtes. Elle laisse dépasser seulement ses yeux et ses « cornes » située au-dessus (Gruber U., 1992).

Elle se déplace par des tortillements latéraux, laissant derrière elle une trace caractéristique dans le sable. Les écailles de ses flancs, très carénées, frottant les unes contre les autres à cause de mouvement des anneaux de son corps, produisent un cliquetement pour se défendre et intimide. Hibernation de plusieurs mois (Gruber U., 1992).

➤ **Alimentation**

- ❖ Petits mammifères « souris »
- ❖ lézards et petits oiseaux
- ❖ Tue ses proies par sa morsure venimeuses (Gruber U., 1992).

➤ **Reproduction**

Ovipare, Accouplement en avril-mai, Pont de 10 à 16 œufs, en juillet-août pouvant être collés en une masse. Eclosion des petits au bout de 6 à 8 semaines (Gruber U., 1992).

➤ **Particularité**

Espèce strictement déserticole. Possède au-dessus de chaque œil un appendice cornu pointu, fait d'une écaille. Céruse très bien dans le sable. Les écailles carénées de ses flancs lui permettent de produire un cliquetement. Venin très actif, cytotoxique (Gruber U., 1992). Les morsures du *Cerastes* est mortelle pour un grand nombre d'animaux « Cheval, chameau, pigeon » (Marie F., 1922).

II.1.7.2. *Cerastes vipera*

Famille des Vipéridés: *Viperidae*

Sous-famille des Vipérines: *Viperinae*

➤ Description

Longueur 35cm en moyenne. Longueur maximale jusqu'à 50cm. Petite espèce déserticole, fine, très semblable à *Cerastes cerastes*. tête large et aplatie (Gruber U., 1992), nettement distincte du corps. Absence d'appendices cornés sur les plaques sus-oculaire. Yeux en oblique vers le haut « caractère la distinguant de la vipère cornue « *Cerastes cerastes* » dont les yeux sont dirigés latéralement », et à pupilles fendues verticalement (Gruber U., 1992). L'œil est entouré par 9 à 14 petites écailles (Chippaux J.P., 2006).

Ecailles corporelles très carénées 23 à 27 rangées d'écailles dorsales au milieu du corps (Gruber U., 1992; Le Berre M., 1989). Ecailles des flancs carénées en dent de scie. Dessus de la tête couverte de nombreuses écailles carénées (Gruber U., 1992). 3 ou 4 rangées de plaques sous-oculaires « subocularia », entre le bord inférieur de l'œil et les plaques sus-labiales « supralabialia », qui sont au nombre de 10 à 12. Ecailles ventrales à fortes carènes latérales. Plaques sous-caudales « subcaudalia » bipartites (Gruber U., 1992).

Fond sable, brun jaunâtre ou brun rougeâtre. Dos portant un dessin fait de taches indécises, brun-rouge, aussi grandes que les taches des flancs (Gruber U., 1992). « 28 taches sombres alternées le long du corps et plus ou moins foncées » (Le Berre B., 1989). Dessus de la tête sans dessin, mais portant souvent des écailles isolées, foncées. Ventrale jaunâtre uni. Pointe de la queue noire chez la femelle (Gruber U., 1992; Le Berre B., 1989), unicolore ou à quelques anneaux bruns chez le mal (Gruber U., 1992). La face inférieure est blanc-jaunâtre (Le Berre B., 1989).



Figure 15 : *Cerastes vipera* (Anonyme 06., le 2013/05/03)

➤ **Habitat**

De préférence les déserts de sable, parfois à végétation clairsemée au sol, avec Comme commensale la vipère cornue « *Cerastes cerastes* ». Se repose enfouie sous le sable ou dans des terriers des rongeurs (Gruber U., 1992).



Figure 16 : *Cerastes vipera* dans leur environnement (Anonyme 06., le 2013/05/03).

➤ **Ethologie**

Surtout active de nuit, souvent aussi au crépuscule. Peu agressive, s'enterre comme la vipère cornue par des mouvements d'écartement de ses côtes mais en laissant dépasser ses yeux, situés haut (Gruber U., 1992). Déplacement sur le sol par des tortillements latéraux. Emet un fort cliquetis en faisant frotter les unes contre les autres les écailles très carénées de ses flancs, grâce à des mouvements sinueux du corps (Gruber U., 1992).

➤ **Alimentation**

- ❖ Lézards et petits rongeurs

Tue ses proies par sa morsure venimeuse (Gruber U., 1992).

➤ **Reproduction**

Ovovivipare. De 3 à 5 serpenteaux naissent dans une membrane translucide, D'ou' ils sortent bientôt (Gruber U., 1992).

➤ **Particularités**

Petite vipère du désert. Absence d'appendices cornus au-dessus de chaque œil. Creuse dans le sable, ne laissant dépasser que ses yeux placés haut. Reptation latérale. Cliquète avec les écailles de ses flancs pour se défendre ou intimider. Ovovivipare. Sécrète un venin actif, cytotoxique (Gruber U., 1992).

II.1.7.3. *Echis leucogaster*

➤ **Description**

Vipère de taille moyenne «LT»; 646mm, a queue courte « LQ »;184mm. Son museau est très court et arrondi. Les écailles de la tête sont carénée: 9 à 13 supra-labiales, 11 à 20 écailles entre les yeux. On compte: 25 à 27 rangs d'écailles dorsales transversales, 132 à 195 séries d'écailles ventrales, 23 à 48 sous-caudales sur un seul rang, anale entière (Le Berre M., 1989).

La coloration de la face supérieure varie du brun sable pâle à l'orange. Sombre avec, sur le cou et le corps, 36 à 40 barres transversales plus ou moins régulières, de couleur sombre ou pâle, plus ou moins marginées de noir, qui s'estompent vers la queue (Le Berre M., 1989). Le sommet de la tête est orange sombre avec des marques foncées « en forme de V, cruciforme, ou aristée » à pointe dirigée vers l'avant (Le Berre M., 1989).

Les supra-labiales sont blanc uniforme, La face inférieure est blanche, avec quelques taches noires aux angles des ventrales, et quelque taches peu nettes sur la ligne médiane. Sous la queue, les taches forment une ligne médiane longitudinale. Elle pourrait, dans certains cas être confondue avec un B. *Lachesis* jeune (Le Berre M., 1989).



Figure 17 : *Echis leucogaster* (Anonyme 06., le 2013/05/03).

➤ **Biologie**

Cette espèce ovovivipare fréquente les zones steppique à herbes sèches, les rochers, les ruines, Elle est plutôt nocturne en été, en quittant son refuge qu'au crépuscule. En hiver elle est active pendant la journée. Elle peut aussi grimper dans les buissons. Elle se nourrit surtout de petits mammifères « rongeurs » et aussi d'insectes (Le Berre M., 1989).

L'*Echis* a un comportement "agressif " et est doté d'un venin mortel à action lente: chez l'homme la mort ne survient parfois qu'au bout de cinq jours et la morsure serait mortelle dans 90% des cas non soignés (Le Berre M., 1989).

II.2. Généralité sur l'appareil venimeux et le venin

II.2.1. L'appareil venimeux

L'appareil venimeux est un dispositif complexe qui associe une glande spécialisée synthétisant une sécrétion toxique, le venin, et un dispositif vulnérant, le crochet venimeux, capable d'injecter le venin dans l'organisme de la proie ou de l'agresseur. Chez les serpents, cette fonction est particulièrement élaborée (Chippaux J.P., 2002; Kassogue A., 2006).

Les venins proviendraient d'une spécialisation des sécrétions digestives, peut être pancréatiques, certainement salivaires, assurant à l'origine la digestion des tissus. Le rôle de la salive est double: elle lubrifie les aliments et entame le processus de digestion (Chippaux J.P., 2002; Kassogue A., 2006). Par la suite, les venins auraient développé la capacité de tuer et d'immobiliser la proie à l'aide de toxines spécialisées pour faciliter la contention et la déglutition rendues difficiles par l'absence de membre. Toutefois, on peut penser que le rôle du venin dans la défense du serpent est accessoire, même si c'est celui qui nous concerne le plus (Chippaux J.P., 2002; Kassogue A., 2006).

II.2.2. Evolution générale de l'appareil venimeux

L'évolution de l'appareil venimeux va intéresser simultanément, d'une part, la position et la morphologie du crochet et, d'autre part, la structure de la glande venimeuse et la composition du venin. Classiquement, il est admis que la fonction venimeuse est apparue relativement tard et progressivement à partir d'une différenciation des glandes salivaires (Chippaux J.P., 2002).

Autant sur la base morphologique que biochimique, il semble maintenant bien établi que l'appareil venimeux des principales familles de serpents venimeux a connu une évolution séparée: la voie protérodonte avec les Elapidae et la voie opisthodonte avec les Colubridae, les Atractaspididae et les Viperidae. De plus, cette spécialisation serait relativement ancienne et en voie de disparition dans certains groupes, l'évolution tendant, pour certains auteurs, à supprimer la fonction venimeuse (Chippaux J.P., 2002).

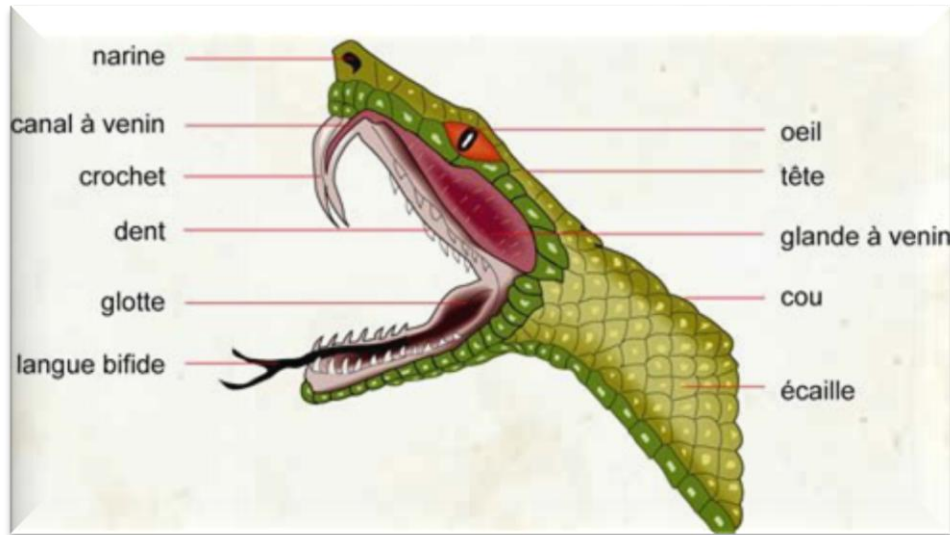


Figure 18 : Morphologie de la tête d'un serpent venimeux « *Viperidae* » (Anonyme 07., le 2013/02/22).

II.2.3. Évolution de la glande du venin

La glande venimeuse est entourée de muscles propres dérivés des muscles temporaux. L'action toxique particulièrement rapide du venin vient compléter ce dispositif élaboré en empêchant la proie de s'éloigner (Kassogue A., 2006).

L'apparition des glandes salivaires, qu'elles appartiennent aux mammifères ou aux reptiles, date de 200 millions d'années au maximum, ce qui semble relativement récent. Chez les serpents venimeux, il faut probablement chercher l'origine des glandes à venin dans une spécialisation particulière des glandes labiales (Chippaux J.P., 2002).

Les iguanes, commriures et inférieures. L'évolution des glandes labiales supérieures en direction de glandes plus complexes sécrétant des enzymes se serait faite en même temps que la modification des os du crâne, de la musculature et de la denture (Chippaux J.P., 2002). Outre la laxité ligamentaire permettant une large ouverture de la gueule commune aux Aléthinothidiens, le développement du maxillaire et de la musculature a conduit, chez les espèces venimeuses, à la mise en place d'un mécanisme sophistiqué d'injection du venin et à

une musculature spécifique permettant la compression des glandes à venin. Certaines glandes s'ouvrent directement à la base des dents et sont appelées glandes dentales (Chippaux J.P., 2002). Ces dernières peuvent être considérées comme les précurseurs des glandes complexes observées chez les serpents et chez les lézards qui ont développé une fonction venimeuse comme les hélodermes (Chippaux J.P., 2002).

Une gaine muqueuse entoure le crochet et permet l'affrontement du canal provenant de la glande venimeuse avec le canalicule à la base du crochet. La forte musculature entourant la glande à venin assure une injection sous pression. La longueur du crochet favorise, de plus, sa pénétration en profondeur. La glande à venin se situe en région temporale. Elle est bien visible de chaque côté de la tête (Chippaux J.P., 2002).

Toutefois, certains auteurs estiment que ces glandes ne peuvent être assimilées aux glandes venimeuses proprement dites, qu'ils font plutôt dériver de la glande de Duvernoy. Cette dernière, très ancienne et partagée par d'autres groupes que les serpents, comme certains lézards notamment, ne correspond pas forcément à une glande venimeuse dans la mesure où son rôle n'est pas univoque ni constant (Chippaux J.P., 2002).

La glande de Duvernoy produit un liquide entre salive et venin, dont le but peut aussi bien se limiter à la lubrification de la proie ou à sa digestion qu'à son immobilisation ou à sa mise à mort rapide, d'autant plus que, dans ce dernier cas, elle s'avère inégalement efficace. Le développement des glandes spécialisées est concomitant à l'évolution du venin lui-même. Les premières substances actives ont probablement été des enzymes dont le but essentiel était de digérer la proie (Chippaux J.P., 2002).

Il est admis que les propriétés du venin suivent une évolution parallèle à celle de l'appareil venimeux. La diversité des venins s'accompagne d'une variabilité de leur toxicité. L'envenimation est la conséquence de la pénétration dans l'organisme de substances pharmacologiquement actives (Chippaux J.P., 2002).

Il se décompose en deux phases :

- L'action pharmacologique des substances et la réaction de l'organisme.
Fabriqués par des glandes séro-muqueuses, les venins de serpents sont constitués d'un mélange complexe de protéines (Chippaux J.P., 2002).
- On peut, schématiquement et pour les commodités de la présentation, diviser

les substances présentes dans les venins en deux groupes : les toxines et les enzymes (Chippaux J.P., 2002).

II.2.4. Les crochets de serpents

On croit souvent à tort que les serpents « piquent » leur victime grâce à leur langue bifide. Cette croyance est totalement erronée, puisque toutes les espèces venimeuses injectent leur venin au moyen de deux dents spécialisées situées la plupart du temps à l'avant de la gueule et appelées crochets venimeux (Anonyme 02., 2007).

En l'occurrence, la présence ou l'absence ainsi que la position des crochets à venin servent de base à la classification des serpents actuels (Anonyme 02., 2007).

Le venin, quant à lui, est synthétisé dans des glandes situées à l'arrière des crânes et appelées glandes à venin. Ces glandes sont reliées au crochet par un petit canal. Lors de la morsure, le serpent enfonce ses crochets dans la chair de sa victime et compresse ses glandes à venin. Celui-ci s'écoulera des crochets via le canal à venin. L'appareil inoculateur peut être comparé à une véritable seringue hypodermique (Anonyme 02., 2007).



Figure 19 : Venin de serpent (Anonyme 08., le 2013/04/21).

II.2.5. Le venin

Le venin des serpents est une sécrétion des glandes salivaires transformées et appelées glandes de Duvernoy (Penaud A., 2006).

Le venin est présent dès la naissance des vipereaux, C'est un liquide de consistance gommeuse généralement jaune ombré mais parfois incolore qui est sécrété par des glandes venimeuses qui dérivent des glandes salivaires labiales (Penaud A., 2006).

Les venins de serpent sont des mélange complexes de protéines « 90 - 95% » toxique et non toxique; parmi les quelles les enzymes ayant plusieurs activités biologiques telles que les activités hémorragique et myotoxique (Laraba Djebari.F., 1996).

Sa viscosité varie de « 1,5 à 2,5 », son pH varier entre « 5,5 et 7 » (Chippaux J.P., 1999), et la quantité de venin par animal est de 5 à 15 mg en poids sec; 80 à 90 % des venins sont des protéines (Drame B.S.I., 2000).

II.2.5.1. Synthèse du venin

La fabrication du venin passe par une première phase de synthèse extrêmement rapide puis progressivement parvient à un stade de plateau qui semble correspondre à la saturation de la glande. Chaque cellule sécrétrice produit l'ensemble des constituants du venin (Chippaux J.P., 2002).

Toutefois, chacun d'eux est fabriqué à des moments différents du cycle sécrétoire. Le maximum de la synthèse du venin est atteint en une semaine environ, et le plateau en deux à trois semaines (Chippaux J.P., 2002).

Après une période de forte régénération des constituants du venin, la réabsorption d'eau permet de stabiliser la concentration protéique. Lorsque la lumière centrale de la glande, qui joue le rôle de réservoir, est remplie, la synthèse du venin s'arrête (Chippaux J.P., 2002).

II.2.5.2. Variabilité des venins

La variabilité des venins est attestée depuis l'Antiquité sur des considérations cliniques puis, plus récemment, sur des preuves expérimentales. Elle a ensuite été largement confirmée par des techniques biochimiques et immunologiques (Chippaux J.P., 2002). Les variations saisonnières, physiologiques « âge, sexe, nutrition », semblent s'effacer devant la variabilité génétique, c'est-à-dire propre à chaque individu. Elles portent à la fois sur la concentration des différentes fractions et sur leur structure biochimique (Nkinin S.W. *et al.*, 1997). En revanche, il est reconnu qu'à l'échelle de l'évolution, les facteurs environnementaux et les opportunités alimentaires conditionnent la spécialisation des venins (Daltry J.C. *et al.*, 1996). Le mélange

de substances au sein d'un même venin conduit à des actions pharmacologiques complexes. Elles peuvent être synergiques entre elles, antagonistes ou indifférentes (Chippaux J.P., 2002).

Les venins diffusent rapidement dans les tissus. L'affinité, très variable selon les toxines ou les organes, conduit à une élimination qui peut être lente, de quelques heures à plusieurs jours, voire d'une ou deux semaines. L'excrétion du venin est le plus souvent rénale (Chippaux J.P., 2006).

II.2.5.3. Composition du venin

Plusieurs études biochimique ont été réalisées sur les venins de vipères; le fractionnement de ces venins a permis d'identifier les différents enzymes qu'ils contiennent.

Les venins sont un mélange complexe de substances de nature essentiellement protéique, élaborées par une glande spécifique et destinées à être inoculées par un appareil vulnérant spécialisé. Chez les serpents, l'appareil inoculateur est constitué de dents modifiées permettant l'injection sous pression et en profondeur du venin (Charbonneau L., 2008).

Les principaux composants du venin sont des enzymes comme les protéases, qui détruisent les tissus, les hyaluronidases, qui augmentent la perméabilité des tissus et qui permettent au venin de se propager plus rapidement, les phospholipase, qui attaquent les membranes cellulaires, et les phosphatases qui dégradent divers composés chimiques (Charbonneau L., 2008).

Le venin est un composé de polypeptides assemblés en des chaînes α et β , Chaque peptide est responsable d'un caractère du venin. Les caractères du venin les plus incriminés dans la mort par inoculation de venin sont les toxines :

Les neurotoxines, les cytotoxines, les dendrotoxines, les fasciculines, les myotoxines, les sarafotoxines, les désintégrines (Diarra A., 2005). Neurotoxines, qui affectent directement l'exocytose au niveau des neurones et qui engendre une paralysie des muscles et des troubles respiratoires. D'autres peptides sont responsables de la dénaturation des cellules du pancréas, Ces peptides détruisent les îlots de Langerhans qui, ne pouvant plus sécréter d'insuline ni de sucs digestifs, entraînent des hyperglycémies provoquant des insuffisances rénales, infarctus du myocarde, gangrène,...etc. (Charbonneau L., 2008).

II.2.5.3.1. Les enzymes

Ce sont des protéines de poids moléculaire généralement plus important que les toxines et possédant des propriétés catalytiques. Les enzymes des venins de serpents sont de spécificité variable. Les plus connus agissent sur la coagulation sanguine, le plus souvent en se substituant aux enzymes physiologiques et en activant la coagulation sanguine (Chippaux J.P., 2002).

➤ Les phospholipase

Les phospholipase sont largement répandues dans les venins des serpents. Cette enzyme possède plusieurs activités toxiques telles que l'activité neurotoxique, cardiotoxique, myotoxique, hémolytique, convulsive, anticoagulante et oedématisante (Boumakhla I. et Zerdani S., 2010).

L'hydrolyse des phospholipides libres conduit à la formation d'une lysolécithine. Tension – active qui provoque une hémolyse. Seules ou en synergie avec d'autres composés du venin, les phospholipase augmentent la perméabilité cellulaire. La PLA2 est active par le calcium, elle détache l'acide gras situé en position 2 dans la molécule de lécithine libérant ainsi de la lysolécithine qui agit comme un détergent et augmente la perméabilité membranaire (Gasmi A. *et al.*, 1988; Chippaux J.P., 1999; Kini R., 2005).

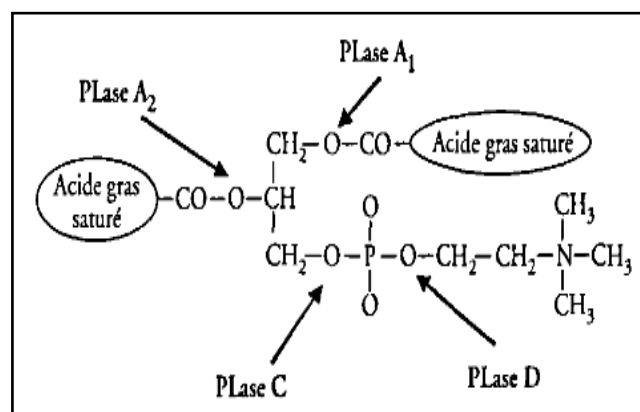


Figure 20 : Site d'action des phospholipase (Chippaux J.P., 2002).

➤ Les estérases

Elles hydrolysent les nucléotides et l'acétylcholine en choline plus acétate. Elles sont monomériques, non amphiphiles, inhibent la dépolarisation des plaques motrices (Audebert F.,

1993). Elles peuvent avoir des effets cliniques remarquables comme la formation des Kinines agissant sur la pression artérielle (Boumakhla I. et Zerdani S., 2010).

➤ Les hyaluronidases

Les hyaluronidases sont des enzymes qui catalysent l'hydrolyse des liaisons glycosidiques de certains mucopolysaccharides des tissus conjonctifs. Ces enzymes augmentent la perméabilité des tissus, induisant ainsi la destruction locale des capillaires et la nécrose tissulaire (Bellairs A., 1971; Laraba Djebari F., 1994; Ernest C.M. et Zug R., 1999).

➤ Les amino-acide-oxydases

Les amino-acide-oxydases sont des glycoprotéines homodimériques responsables de la coloration jaune du venin grâce à la présence du groupement flavine (Laraba Djadari. F., 1984). Ces enzymes permettant de détacher un groupement amine à partir des acides aminés et le transformer en acide α -cétonique (Stoker K.F., 1998; Audebert F., 1993). Elle complète la destruction des endothéliums des vaisseaux causée par d'autres moles du venin (Suzuki *et al.*, 1979). Elle peut également avoir une action sur les plaquettes et sur l'induction de l'œdème (Du X.Y. et Clemeston K.J., 2002).

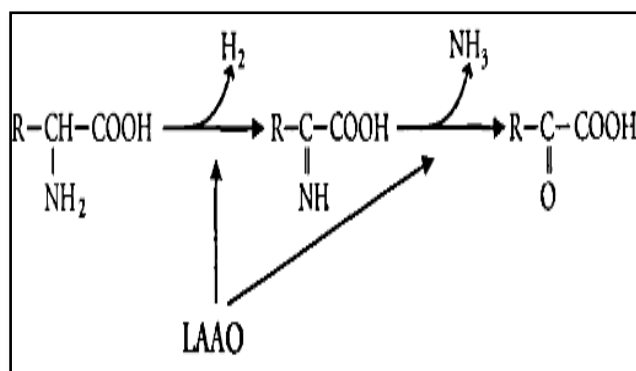


Figure 21 : Site d'action de la L-amino-acide-oxydase (Chippaux J.P., 2002).

➤ Les protéinases

Ces enzymes possèdent une activité hydrolytique sur les substrats naturels « la caséine, l'hémoglobine et le fibrogène » ainsi que substrats synthétiques (Laraba Djabari F., 1984) (Boumakhla I. et Zerdani S., 2010).

Les données biochimiques ont permis de classer les protéinases en deux groupes: Les Métallo protéinases et les sérine-protéinases (Laraba Djabari F., 1996).

➤ **Le métallo protéinases**

Elles possèdent un ion de Zinc au niveau de leur site actif, qui sert à la fixation du substrat (Ghaouila H. et Ouis I.S., 2002).

Ce sont des enzymes qui agissent sur la matrice extra-cellulaire, elles détruisent le collagène, les protéoglycanes, la fibronéctine et les laminines, permettant ainsi une diffusion facile du venin à travers les tissus. Elles attaquent les cellules et causent des hémorragies, œdèmes et nécroses (Ghaouila H. et Ouis I.S., 2002).

Les métallo protéinases des venins de serpent « SVMPS » sont divisées en 4 classes de PM allant de 20 à 100 kDa. Elles peuvent avoir des activités hémorragiques et ou fibrinolytiques (Ghaouila H. et Ouis I.S., 2002).

➤ **Acétylcholinestérase**

Les Elapidae possèdent une acétylcholinestérase capable d'hydrolyser l'acétylcholine, qui est le principal médiateur chimique de l'influx nerveux chez les vertébrés (Chippaux J.P., 2002).

Cette enzyme d'un poids moléculaire de 126 kDa est constituée de deux monomères de 63 kDa et comporte un pont disulfure, elle est active en milieu basique à pH compris entre 8 et 8,5. Elle joue un rôle essentiel au niveau de la synapse en favorisant le passage de l'influx nerveux jusqu'à la membrane post synaptique. Elle contribue à l'action neurotoxique complexe des venins d'Elapidae (Chippaux J.P., 2002).

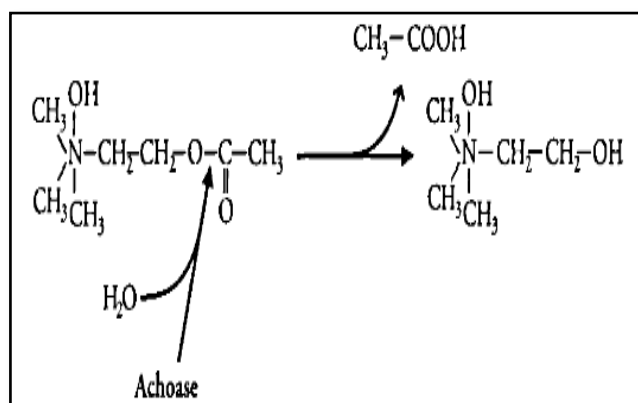


Figure 22 : Site d'action de l'acétylcholinestérase (Chippaux J.P., 2002).

➤ **Enzymes lytiques diverses**

On trouve également de l'amylase en faible quantité, des transaminases, des déshydrogénases dont l'activité pharmacologique et toxique est négligeable en pathologie humaine (Chippaux J.P., 2002).

II.2.5.3.2. Les toxines

Ce sont des protéines de poids moléculaire variable, généralement assez faible, et qui ont la propriété de se fixer sur un récepteur spécifique, le plus souvent membranaire. Le tropisme des toxines peut être neurologique, cardio-vasculaire, musculaire ou indifférencié selon la distribution des récepteurs reconnus. Les venins d'*Elapidae* sont riches en toxines. Les plus connues sont les neurotoxines des cobras (Chippaux J.P., 2002).

➤ **Cardiotoxines**

Elles provoquent des altérations de l'électrocardiogramme et un arrêt du cœur en en systole. A fortes doses ces toxines ont un effet Hémolytique (Laraba Djabari F., 1996).

➤ **Les myotoxines**

Elles induisent des contractions des muscles squelettiques, ainsi que des nécroses locales et une myoglobininurie (Audebert F., 1993).

➤ **Dendrotoxines**

Encore appelées toxines pré synaptiques facilitatrices, les dendrotoxines ont été découvertes dans les venins de *Dendroaspis* « mamba, *Elapidae* africain ». Ce sont des protéines de faible poids moléculaire « 6 à 7 kDa » composées de 57 à 65 acides aminés et 3 ponts disulfures qui leur donnent une conformation pelotonnée. Ces toxines favorisent la libération d'acétylcholine en bloquant les canaux potassium voltage-dépendants (Chippaux J.P., 2002).

➤ **Les Neurotoxines**

Sont les constituants le plus toxique des venins. Selon leurs sites d'action, il existe des neurotoxines post synaptiques et des neurotoxines pré synaptiques (Ghaouila H. et Ouis I.S., 2002).

❖ **Les Neurotoxines post synaptique**

Qui inhibent le passage de l'influx nerveux. L'action de ces toxines se traduit par une paralysie flasque (Ghaouila H. et Ouis I.S., 2002).

❖ **Les Neurotoxines pré synaptique**

Elle inhibe la libération des neurotransmetteurs (Ghaouila H. et Ouis I.S., 2002).

II.2.5.4. La toxicité du venin

La toxicité du venin varie donc de façon très large selon :

- L'espèce de serpent
- La dose de venin injectée
- L'état des glandes à venin plus ou moins vidées par une morsure précédente (Strobel M., 2007).

II.2.5.5. Types ou catégories de venin

Autrefois, nous déterminions les types de venins en fonction de deux types de symptômes, soit l'action sur le système sanguin, soit l'action sur le système nerveux « neurotoxique ». Il est difficile de faire une distinction entre les deux, car un venin qui Perturbe le système sanguin provoque généralement aussi des troubles au système nerveux et vice versa. Un venin peut être à la fois coagulant et anticoagulant (Charbonneau L., 2008).

II.2.5.6. Fonction venimeuse

La fonction venimeuse est à l'origine de l'une des principales causes d'intérêt et de craintes à l'égard des serpents. Il s'agit d'abord d'un moyen d'immobiliser et de digérer les proies. Le premier objectif exige une paralysie ou une mort rapide de la proie, le second une destruction des tissus. Cela explique les principales propriétés biochimiques des venins (Charbonneau L., 2008).

Accessoirement, le venin peut servir à se défendre, Mais les serpents semblent adopter le plus souvent la célèbre formule selon laquelle la menace est plus forte que son exécution. Les serpents ne mordent que s'ils se sentent acculés et contraints de se défendre et, même dans ce cas, ils n'injectent pas toujours de venin (Chippaux J.P., 2002).

II.2.5.7. L'effets du venin sur l'organisme

D'après " Charbonneau L., 2008 " il y a beaucoup effets de venin sur les êtres vivant parmi tous on cite:

- Effets neurotoxiques sur le système nerveux, le cerveau et la moelle épinière
- Paralysie du système respiratoire
- Altération des vaisseaux sanguins provoquant des hémorragies
- Action anticoagulante
- Destruction des globules rouges
- Action sur le cœur, baisse de la tension artérielle
- Salivation intense pouvant provoquer un étouffement Altération des cellules, des tissus et même d'organes « reins, etc. »
- Œdèmes « provoquent un étouffement si la morsure est faite sur le visage ou le cou ».
- Action coagulante sur le sang

Chapitre III

l'effet de venin sur la coagulation sanguine

III.1. Généralité sur l'envenimation vipérine

III.1.1. Caractéristiques de morsure des vipères

Les morsures de vipères provoquent des plaies typiques: elles laissent deux points de piqure séparés l'un de l'autre de 5 à 10 mm (Boukouaci W. et Medour Z., 2001).

Quand la morsure provoque un enveniment, le point de piqure est très douloureux suivi aussitôt par une tuméfaction dure de la partie touchée. Immédiatement après « 10 à 15 min », l'œdème s'étend et de petites hémorragies locales se déclarent dans la région lésée (Boukouaci W. et Medour Z., 2001).

Secondairement, il y a formation d'une nécrose de la zone mordue limitée et superficielle. Il survient ensuite des vertiges, des nausées, des vomissements, une diarrhée, une hypotension artérielle et fièvre (Boukouaci W. et Medour Z., 2001). Les symptômes de l'envenimation varient chez l'homme selon la quantité du venin injecté, le site de morsure, l'âge et le poids de victime ainsi que la réaction particulière de chaque individu (Laraba Djebbari F., 1996). La morsure par un Viperidae induit à la fois un syndrome hémorragique et nécrosant (Chippaux J.P. *et al.*, 1999).



Figure 23 : Les deux points de piqure séparés de vipère (Strobel M., 2007).

III.2. Mode d'action des venins de serpent sur l'hémostase

Chaque venin possède un ensemble de substances favorisant ou inhibant la coagulation à plusieurs niveaux. Quel que soit le mode d'action biologique, il se traduit souvent par un syndrome hémorragique clinique, parfois brutal, le plus souvent progressif, dont l'évolution peut être fatale (Kassogue A., 2006; Reid H.A. et Theakston R.D.G 1993).

III.3. Composition des venins Vipéridés et impact sur l'hémostase

Les venins de serpents sont une mixture d'enzymes nécrosantes, procoagulantes, anticoagulantes et fibrinolytiques qui ont sur la coagulation une action complexe,

multifactorielle et variable d'une espèce à l'autre. Ces protéines vipéridés responsables de troubles de l'hémostase peuvent être classées en plusieurs catégories:

- A) les hémorragines qui induisent des troubles de la perméabilité capillaire;
- B) les désintégrines et protéines apparentées qui perturbent l'hémostase primaire ;
- C) les protéases qui interfèrent avec la coagulation (Mion G. *et al.*, 2002).

III.3.A. Hémorragines

L'endothélium vasculaire, dont nous avons vu le rôle fondamental dans l'homéostasie de la coagulation, est la cible de zinc-métallo protéases regroupées sous le terme d'hémorragines (Assakura M.T. *et al.*, 2000).

Présentes dans le venin des vipères des crotales, elles détruisent les membranes basales des capillaires et sont responsables du développement de l'œdème, de la nécrose, mais aussi d'hémorragies aussi bien locales que systémiques. C'est le cas de la bothropasine, une métalloendopeptidase du venin, qui dégrade le collagène et la gélatine, la fibronectine, le fibrinogène et la fibrine (Assakura M.T. *et al.*, 2000).

III.3.B. Protéines agissant sur l'adhésion cellulaire et les plaquettes

Le venin des vipéridés contient plusieurs familles de protéines qui interfèrent avec l'adhésion cellulaire. Les désintégrines -parmi lesquelles des métalloprotéases-, les protéines riches en cystéine « MDC » et les protéines lectine-like « C-lectines » inhibent l'agrégation plaquettaire (Mion G. *et al.*, 2002).

D'autres molécules activent au contraire les plaquettes. Les désintégrines monomériques sont des peptides de 45 à 84 aminoacides, qui contiennent plusieurs ponts disulfure formés au niveau de résidus cystéine et inhibent l'agrégation plaquettaire en bloquant des intégrines des classes $\beta 1$ et $\beta 3$ exprimées par les plaquettes et l'endothélium. Elles contiennent les séquences tripeptidiques Arg-Gly-Asp ou Lys-Gly-Asp. La séquence Arg-Gly-Asp est le site de liaison aux intégrines, dont le complexe $\alpha \text{IIB}\beta 3$ « GPIIbIIIa plaquettaire » (Mion G. *et al.*, 2002).

Les désintégrines sont donc de puissants inhibiteurs de la liaison entre site Arg-Gly-Asp du fibrinogène et son récepteur plaquettaire. Elles sont largement représentées dans les venins de serpents: échistatine, bitistatine, albolabrine, applagine, batroxostatine, élégantine, flavoridine, halysine, kistrine, triflavine et trigramine...etc (Mion G. *et al.*, 2002).

L'échistatine de la vipère est le plus petit de ces inhibiteurs de la glycoprotéine GPIIbIIIa (Mion G. *et al.*, 2002).

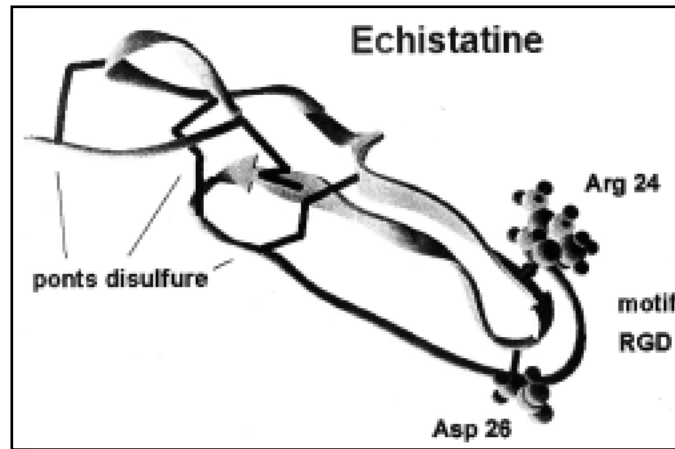


Figure 24 : Structure moléculaire de l'échistatine (Mion G. *et al.*, 2002).

La formation du clou plaquettaire est aussi inhibée par des protéines MDC ou des C-lectines type EMS16, qui bloque les intégrines responsables des interactions plaquettes-fibrinogène (Mion G. *et al.*, 2002).

L'échicétine est une lectine qui bloque la liaison vWF-GP1b. La lébécétine est une protéine basique hétérodimérique proche des protéines Vipéridé de type C-lectine, inhibe également l'agrégation plaquettaire (Sarray S., 2000).

L'action sur les plaquettes est loin d'être univoque : On rencontre dans le même venin l'échistatine qui inhibe l'agrégation plaquettaire et l'écarine, au contraire agoniste plaquettaire (Mion G. *et al.*, 2002).

La cérastotine de *Cerastes cerastes* est une sérine-protéase qui stimule également l'agrégation plaquettaire. La piscivostatine du venin d'Ag kistrodon piscivorus piscivorus est une désintégrine hétérodimérique qui contient les motifs Arg-Gly-Asp et Lys-Gly-Asp. Les chaînes de 65 et 67 acides aminés, ont des homologies entre elles et avec les autres désintégrines Vipéridé.

Elle induit deux activités contradictoires en bloquant la liaison fibrinogène – GPIIbIIIa et, quand cette liaison existe déjà, en la rendant irréversible (Okuda D. et Moritat T., 2000).

III.3.C. Protéases

Les protéases des venins de vipères catalysent des réactions qui clivent les liaisons peptidiques des protéines. La majorité des enzymes procoagulantes interagissent avec la partie terminale de la cascade hémostatique et agissent sur le fibrinogène ou la fibrine, la

prothrombine, les facteurs V ou X. Certains venins contiennent des protéines qui activent la protéine C ou exercent une forte activité thrombolytique (Rosing J. *et al.*, 2000).

III.3.1. Activateurs de la prothrombine

Ont montré en 1973 que le venin possède des glycoprotéines capables d'activer la prothrombine. La nécessité ou non d'ions calcium, de phospholipides ou de facteur Va pour activer la prothrombine permet de classer ces protéases en molécules écarine like « activateurs directs ou groupe 1 de la classification de Rosing & Tans » ou facteur Xa like « groupe 2 » (Mion G. *et al.*, 2002 et Christelle R., 2006).

Des activateurs écarine-like de la prothrombine sont présents dans les venins. Ces métalloprotéases monocaténaires transforment la prothrombine en meizothrombine par clivage d'une seule liaison peptide sans nécessité d'adjuvant (Mion G. *et al.*, 2002).

En revanche, la carinactivase du venin est une métalloprotéase bicaténaires qui requiert l'addition d'ions calcium pour activer la thrombine (Rosing J. *et al.*, 2000).

La pseutarine ressemble au complexe prothrombinase lui même et contient des domaines à la fois Xa et Va-like (Joseph J.S. *et al.*, 2000).

III.3.2. Activateurs du facteur X

On trouve chez *Echis*, *Vipera*, *Cerastes*, a des activateurs du facteur X calcium-dépendants (Yamada D. *et al.*, 1997). Le venin de *Cerastes cerastes* contient, par exemple, l'afaacytine, un alpha, bêta fibrinogénase qui active le facteur X et induit une libération de sérotonine chez l'être humain (Mion G. *et al.* , 2002; Christelle R., 2006).

III.3.3. Les activateurs du facteur IX

Toujours dans le venin de la vipère de Russel, une protéine est capable d'activer le facteur IX sans qu'il y ait changement de son poids moléculaire. Ceci diffère de l'activation du facteur IX par le facteur XIa dans la cascade de la coagulation qui implique le départ d'un peptide et une réduction du poids moléculaire du facteur Ixa (Markland F.S., 1998).

III.3.4. Enzymes thrombine-like

Bien que la thrombine ait beaucoup d'activités, la capacité d'un groupe d'enzymes de venins de serpents à agir sur le fibrinogène a eu pour conséquence leur appellation d'enzymes thrombine-like (Mion G. *et al.*, 2002 et Christelle R., 2006). Ces enzymes sont largement distribuées, principalement dans le venin des serpents de *Cerastes vipera* (Christelle R., 2006).

III.3.5. Facteurs anticoagulants

Certains venins contiennent des inhibiteurs du facteur X: la protéine IX, X-bp « factor IX, factor X-binding protein » ou la X-bp très proche, sont des hétéro dimères lectine-like de type C qui se lient au domaine du facteur X (Morita T. *et al.*, 2000).

III.3.6. Enzymes fibrinolytiques

Certains venins peuvent, enfin, provoquer une fibrinolyse primitive par l'intermédiaire d'une enzyme distincte de la plasmine: TVS-PA, l'activateur du plasminogène extrait du venin de *Trimeresurus stejnegeri*, est une sérine-protéase qui partage environ 70 % d'homologie avec les autres sérines-protéases Vipéridé. Il possède d'importantes similarités structurales avec t-PA et transforme le plasminogène en plasmine de la même façon que celui-ci : par clivage de la liaison Arg⁵⁶¹-Val⁵⁶². (Wisner A. *et al.*, 2000).

En définitive, la composition des venins est le plus souvent dirigée contre plusieurs cibles au sein du système hémostatique (Mion G. *et al.*, 2002).

III.4. Test de coagulation sur tube sec

- Prélever environ 5 ml de sang veineux dans un verre propre et sec
- Laisser reposer sans agiter sur une paillasse pendant 20 à 30 minutes.
On observe le caillot (Diarra A., 2005).
- Caillot normal: Pas de syndrome hémorragique.
- Caillot anormal, fragmenté ou absent: Risque de syndrome hémorragique (Chippaux J.P., 2002).

Le temps de coagulation est coté du grade 1 au grade 3 :

- **grade 1** : Temps de coagulation inférieur ou égal à 10 minutes.
- **grade 2** : Temps de coagulation compris entre 11 et 30 minutes.
- **grade 3** : Temps de coagulation supérieur à 30 minutes (Dramé B.S.I., 2000).

Les autres tests hématologiques, permettent un diagnostic plus précis des mécanismes de la coagulopathie. Le taux de fibrinogène est effondré dans la totalité des cas. Le temps de prothrombine et le temps de céphaline informent sur la formation du caillot et de son état. La mesure des produits de dégradation permet de détecter une fibrinolyse. La numération des plaquettes est abaissée dans le cas des coagulopathies intravasculaires disséminées « CIVD ». L'échographie est également très utile pour l'évaluation et la surveillance de

l'œdème ainsi que pour la modulation du traitement. La numération montre une hyperleucytose à polynucléaire neutrophiles et éosinophiles (Chippaux J.P., 2002).

Le bilan rénal comprend une recherche systématique et répétée, au moins les premiers jours, de la protéinurie, de hématurie, de l'urémie et de la créatininémie ainsi que de la N-acétyl-β-D glucosaminidase sanguine « augmentation correspond une destruction de tissu rénal » (Diarra A., 2005).

Ceux-ci permet de déterminer le degré d'envenimation. L'envenimation est cotée en 4 grades « 0 à 3 »:

- **Grade 0: Absence** d'envenimation, mais présence de traces crochets sans œdèmes sans réactions locales.
- **Grade 1:** Forme bénigne « envenimation minime », les signes locaux sont discrets « traces de 2 crochets, avec enflure inflammatoire et douloureux tout autour ». Les manifestations générales sont absentes (Diarra A., 2005).
- **Grade 2:** Envenimation modérée, les signes locaux sont présents, un œdème inflammatoire douloureux d'apparition rapide « toujours avant la 30^{ème} minutes », une douleur vive au point d'injection du venin, les traces de crochets entourés d'une auréole rouge parfois invisible. Les signes généraux sont présents mais restent modérés, il s'agit de l'hypotension, de l'hyperthermie et de l'angoisse (Diarra A., 2005).
- **Grade 3:** Envenimation sévère, sur le plan cardiorespiratoire: il s'agit d'un état de choc avec anurie secondaire, d'un arrêt cardiaque exceptionnel, de détresse respiratoire aiguë avec œdème laryngé. Sur le plan d'extension de l'œdème, elle se fait vers la région cervicale entraînant un œdème pharyngo-laryngé mortel. Sur le plan hématologique, il s'agit d'une coagulopathie de consommation (Dramé B.S.I., 2000).



Figure 25 : Le sang coagulant après 30 minutes (Anonyme 08., le 2013/04/21).

III.5. Utilisation diagnostique ou thérapeutique

En raison de leurs potentialités variées et de leurs actions extrêmement spécifiques, les constituants des venins de serpents sont largement utilisés dans la recherche fondamentale en physiologie, biochimie ou immunologie. Ces molécules ont fortement contribué à notre connaissance des mécanismes de l'hémostase et beaucoup d'entre elles sont utilisées dans des tests d'hémostase (Mion G. *et al.*, 2002).

En retardant ou accélérant les processus biochimiques ou cellulaires, les composants des venins permettent aux chercheurs d'analyser les différentes étapes de processus complexes et de développer de nouveaux médicaments (Mion G. *et al.*, 2002).

Les venins Vipéridé sont actuellement explorés pour des utilisations potentielles en tant qu'agents antithrombotiques, antiviraux, antibactériens « tétanos, hépatites, trachome, paludisme, botulisme...etc » ou anticancéreux (Mion G. *et al.*, 2002).

III.5.1. Diagnostic biologique

Dans certaines régions, un syndrome de défibrination est synonyme de morsure d'*Echis*... La numération érythrocytaire et plaquettaire, le taux de prothrombine « TP » ou le TP normalisé « INR », le temps de céphaline activée « TCA », le dosage du fibrinogène et bien sûr le groupage sanguin avec, si possible, la recherche d'agglutinines irrégulières « RAI » doivent être réalisés dès l'accueil du patient. Un temps de thrombine allongé de plus de 5 secondes évoque une hypofibrinogénémie. La recherche de produits de dégradation du fibrinogène-fibrine « PDF » et de complexes solubles, intéressante en soi, est sans grande portée thérapeutique (Mion G. *et al.*, 2002).

En l'absence de laboratoire, un simple temps de coagulation sur tube sec est irremplaçable car il permet d'effectuer le diagnostic et la surveillance du traitement au lit du malade: 5 ml de sang sont prélevés sur un tube sec et si possible neuf pour éviter les traces de détergent. Le tube est laissé en place 30 minutes sur une paillasse ou une table stable. Un caillot normal doit se former en moins de 15 minutes et rester stable « lors de l'agitation douce du tube » pendant plus de 48 heures (Mion G. *et al.*, 2002).

Au contraire, si le temps de coagulation dépasse 30 minutes, la poursuite de l'immunothérapie est licite (Chippaux J.P. *et al.*, 1999).

III.5.2. Gestes de premiers secours

Le traitement devrait se concevoir au double plan des pronostics vital et fonctionnel. Dans le cadre des envenimations cobraïques, seul le premier volet est à prendre en considération, en raison de l'absence de séquelle (Chippaux J.P., 2006).

Les envenimations vipérines doivent faire l'objet d'une prise en charge à la fois générale « hémorragies, complications rénales » et locale « syndrome inflammatoire et nécrose ». L'intervention, dans tous les cas, se situe dans un contexte d'urgence médico-chirurgicale. Il s'agit des interventions immédiates, sur le lieu de la morsure et qu'il conviendrait de recommander aux dispensaires périphériques ou d'entreprises et aux centres de santé peu équipés. Il importe avant tout d'éviter les manœuvres agressives pouvant obérer le pronostic vital ou fonctionnel. Garrot, incisions, cautérisation, qui n'ont pas fait la preuve de leurs avantages, sont à l'origine de complications parfois redoutables (Pugh R.N.H. *et al.*, 1980). Le nettoyage soigneux de la plaie et l'organisation de l'évacuation doivent être entrepris aussitôt l'arrivée de la victime. Un bandage serré avec une bande de crêpe et l'immobilisation du membre sont souhaitables (Chippaux J.P., 2006).

En présence de troubles neurotoxiques « paresthésies, fasciculations », l'injection de corticoïdes et, en présence de signes locaux importants, l'administration d'un antalgique associé à un anti-inflammatoire peuvent se concevoir, à condition de ne pas retarder davantage l'évacuation (Chippaux J.P., 2006).

À ce niveau logistique, la disponibilité d'une immunothérapie, a fortiori d'une unité de réanimation, paraît illusoire (Chippaux J.P., 2006).

III.5.3. Traitement médical de l'envenimation

La majorité des morsures n'est suivie d'aucune envenimation et ne justifie par conséquent d'aucune thérapeutique spécifique. Le retard de consultation permettra souvent de discriminer, dès l'arrivée, les victimes sans envenimation, qu'il conviendra de rassurer, de celles qui nécessitent un traitement. Un diagnostic étiologique, même grossier, entre envenimation cobraïque et vipérine, permet une prise en charge immédiate beaucoup plus efficace de la victime (Chippaux J.P., 2006).

L'envenimation cobraïque est évoquée devant une symptomatologie franchement neurologique évoluant vers un coma calme avec des troubles respiratoires. La présence d'une symptomatologie locale importante, nécrose ou syndrome inflammatoire douloureux, ne doit pas faire écarter ce diagnostic. Les analyses biologiques sont, ici, d'intérêt secondaire. L'envenimation vipérine est d'emblée locale. L'évolution systémique est souvent retardée de quelques heures. La douleur, l'œdème puis la nécrose sont au tout premier plan. Les indispensables examens hématologiques permettront de préciser la gravité de l'envenimation, son évolution, la stratégie thérapeutique et l'efficacité du traitement. La numération formule,

le taux de plaquettes, le temps de Quick, le temps de lyse du caillot peuvent être obtenu dans certaines formations sanitaires africaines (Chippaux J.P., 2006).

Le temps de coagulation, effectué sur tube sec au lit du malade, est un excellent test de surveillance en raison de sa simplicité. Normalement, le caillot se forme en moins de quinze minutes et reste stable pendant plus de 48 heures. Au-delà de 30 minutes, l'absence de caillot ou la présence d'un caillot anormal traduit un syndrome hémorragique (Chippaux J.P., 2006).

Lorsque cela est possible, le dosage du fibrinogène et le dosage spécifique des facteurs éventuellement perturbés seront d'un précieux secours pour la conduite du traitement. L'identification et le dosage des produits de dégradation de la fibrine confirmeraient, si nécessaire, la nature anormale de la fibrinoformation ou de la fibrinolyse (Chippaux J.P., 2006).

Toutefois, le test de coagulation sur tube sec est très suffisant pour le diagnostic et, répété au cours du traitement, très utile à sa surveillance (Chippaux J.P., 2006).



Figure 26 : Traitement médicale – immobilisé l'envenimation (Strobel M., 2007).

III.5.4. Traitements traditionnels

Empiriques et répondant à des motivations à la fois complexes et obscures, ces traitements font appel le plus souvent à la phytothérapie. Dans certaines régions d'Afrique, jusqu'à 80 % des victimes y ont recours en première intention (Newman W.J. *et al.*, 1997; Chippaux J.P *et al.*, 1999).

Selon l'évolution, et d'autres critères difficiles à cerner, de nombreux patients iront, dans un second temps, s'adresser au dispensaire. L'efficacité de ces thérapeutiques reste largement à démontrer par des méthodes expérimentales et cliniques rationnelles (Chippaux J.P., 2006).

Toutefois, les premières études menées en Côte d'Ivoire, au Mali, au Sénégal, au Nigeria et au Cameroun ont confirmé que certaines plantes possédaient des effets symptomatiques, antitoxiques ou potentialisant l'immunothérapie par un antivenin classique (Chippaux J.P. *et al.*, 1997).

Les propriétés antalgique, anti-inflammatoire, antiseptique, hémostatique, sédatrice ou diurétique de nombreuses plantes ont été ainsi mises à profit pour traiter avec quelque succès des envenimations patentes. Plus spécifique, l'action de *Securidaca longepedunculata* a été étudiée par Koné 1980. Un des composants encore non identifié de la plante, se fixerait sur un récepteur voisin du récepteur acétylcholine de la membrane post synaptique et viendrait empêcher l'ancrage de la neurotoxine cobraïque, sans toutefois bloquer la transmission de l'influx nerveux. Ce dispositif confère une prévention expérimentalement efficace sur la fibre neuromusculaire isolée, mais qui n'a été confirmée, ni sur l'animal, ni chez l'homme (Chippaux J.P. *et al.*, 1997). Certaines plantes, en outre, pourraient posséder une action stimulante sur les défenses de l'organisme et accélérer l'élimination du venin (Chippaux J.P., 2006).



Figure 27 : Méthode de traitement traditionnel (Strobel M., 2007).

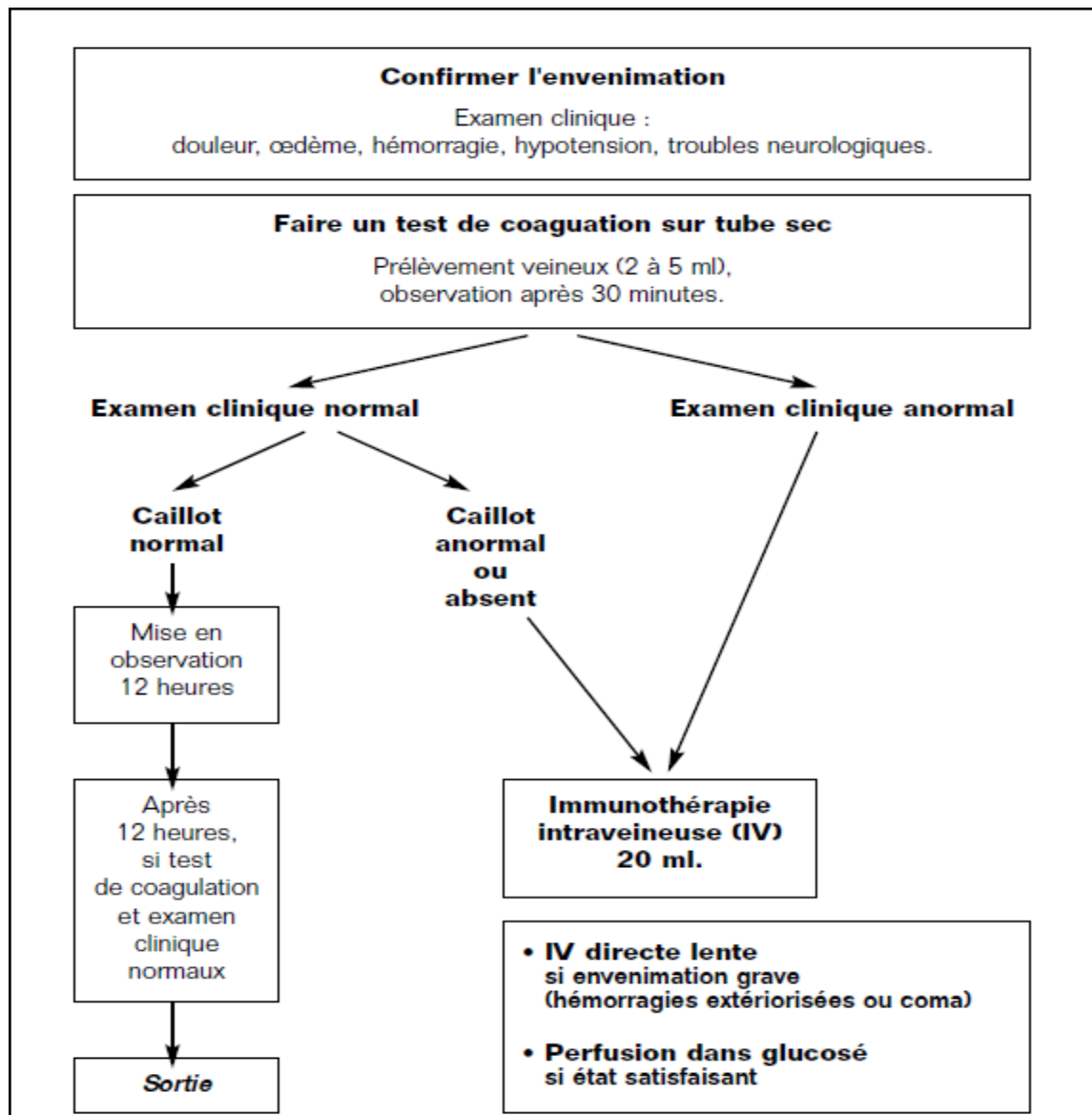


Figure 28 : Conduite à tenir en cas de morsure de serpent (Chippaux J.P., 2006).

Conclusion

Les venins de Vipéridés et d'Elapidés sont sources de protéines capables d'interagir sur la cascade de la coagulation à la fois de manière pro et anticoagulantes.

Parmi les protéines à activité coagulante, les activateurs du facteur V et du facteur X sont aujourd'hui bien caractérisés tant au niveau de leur structure qu'au niveau de leur action. RVV-V est même utilisé à des fins d'analyse du facteur V et de diagnostic de la thrombophilie.

Les activateurs de la prothrombine sont nombreux. Ils ont été classés en quatre groupes selon leurs caractéristiques fonctionnelles et les cofacteurs requis. Par exemple, l'écarine produit de la thrombine en agissant sur une seule liaison peptidique et ne nécessite pas de cofacteur, la pseutarine C agit sur deux liaisons peptidiques et nécessite des ions calcium ainsi que des phospholipides chargés négativement pour que son activité soit maximale.

Le traitement anti venimeux par injection de sérum a certainement permis au patient de passer un cap aigu et de survivre. Si la question de la prise en charge par la collectivité ne se pose pas en France, ce point reste l'un des freins au développement des traitements anti venimeux dans les pays en voie de développement dans la mesure où ils représentent plusieurs mois ou plusieurs années du revenu moyen d'une famille.

La reconnaissance des mécanismes sous-jacents aux troubles de l'hémostase induits par les venins de serpents explique pourquoi il n'existe aucune thérapeutique efficace en dehors de l'immunothérapie : les traitements substitutifs (fibrinogène, plasma, voire plaquettes) sont très décevants car rapidement inactivés par les enzymes ophidiennes circulantes.

Référence bibliographie

- Anonyme 01. (1982). Societe Herpetologique de France. Vol.(21). 108p.
- Anonyme 02. (2007). Splendeurs Ignorées. DFJC. Vol. 20: 16-18p.
- Anonyme 03. (2011). Florence Poullietier de Gannes ,biologie fondamentale, le tissu sanguin. 46p.
- Assakura M T. *et al.* (2000). Molecular cloning and expression of bothropasin, a métalloendopeptidase from Bothrops jararaca venom. Xllith world congress of the Internation Sosiety of Toxicology. Paris. 117p.
- Attia S. (2003). Anatomie de l'appareille cardio-resperatoire, et phisiologie cardio-resperatoire. U.V.P.P.Tunis. 80p.
- Audebert F. (1993). Analyse chimique et pharmacologique des envenimation par les vipères européens. Thèse doctorat: Université Paris VII. 123p.
- Bellairs A. (1971). Les reptiles; l'appareil venimeux et le venin. Ed. Masson, Paris. 890p.
- Bezeaud A. (2011). Physiologie et exploration de l'Hémostase. UER de medcine, Paris. 44p.
- Boumakhla I et Zerdani S. (2010). Etude de la cytotoxicité induite par venin de Cerastes cerastes. Thèse master: USTHB. 43p.
- Boumendjel A. (2007). Biochimie des substances d'origine animale. Biochimie appliqué BCA. Ed. UBM, Annaba.159p
- Cédric H. (sans daté). D'Hémostase – Thrombose. Habitaux Universitaire. 50p.
- Charbonneau L. (2008). Effets physiologique de venines d'arthropodes sur les « Daphnia magna ». Ed. DFJC. 34p.
- Chippaux J.P. (2002). Venines de Serpent et envenimations. Ed. IRD, Paris. 288p.
- Chippaux J P *et al.* (1999). Diagnostic et sur veillance des hémorragines dues aux envenimations vipèrines en savane africaine. Bull Soc Pathol Exol. Vol.92: 109-113p.
- Chippaux J.P *et al.* (1999). Clinical safety and efficacy of a polyvalent F(ab') equine antivenom in 223 African snake envenomations: A field trial in Cameroon. Trans R Soc Trop Med Hyg. Vol. 93:
- Chippaux J.P *et al.* (1997). Tolérance du SAV Ipser Afrique administré en perfusion à des patients envenimés par un vipéridé Cameroun .

- Chippaux J.P. (2002). Venins de serpent et envenimation . Ed. IRD, Paris. 241p.
- Chippaux J.P. (2006). Envenimations et intoxications par les animaux venimeux ou vénéneux : II ; Envenimations par *Viperidae*. Med Trop.vol. 66 : 423-428p.
- Christelle R. (2006). L'action des venins ophidiens sur l'Hemostase. Thèse doctora: Pharmacie.U.H.P. Nansy-Paris.174p.
- Christèle M. (2008). Les fonction vitales du corps humain. Ed. LAMARRE. 327p.
- Daniel T et Giorgio C. (1997). Cellules sanguines. FSG. 1-12p.
- Diakité D. (1977). Etude épidémiologique ; clinique et thérapeutique des accidents d'envenimations. Thèse doctorat: médecine. Bamako. 90p.
- Diarra A. (2005). Aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques des morsures de serpents dans les hôpitaux nationaux du MALI ; étude rétrospective sur 10 ans. Thèse de médecine.
- Didier M. (2001). Modulo pratique. Ed:1.Edition Estem, Paris.149p.
- Dragesco Joffè A. (1993). La vie sauvage au au Sahara. Ed. Delachaux,Niestlè. 240p.
- Dramé B.S.I (2000). Les accidents d'envenimations par morsure de serpent au service des urgences chirurgical de l'hôpital Gabriel Touré. Th Doc Med ,Bamako. 75-121p.
- Du X.G et Clemeston K.J. (2002). Snake venom L-amino acide oxidases. Toxicon. Vol. 40 : 659-665p.
- Duguy R. (1964). biologie des vipères de vandée ;science et nature.11-15p.
- Elaine N.M. (2008). Biologie Humaine : Principes d'anatomie et de physiologie. Ed : 8. PERSON,Quèbec. 631p.
- Elghezal H et H'mida D. (2010). Histologie du tissu sanguin et del'hématopoïese. Faculté de médecine de Sousse. Tunisie
- Ernest C.M et Zug R. (1999). Snake bites and venom (*viperidae*). Ed.Harrison, New York. 126p.
- Gasmi A *et al.* (1988). Identification des composés toxiques dans le venin de vipère *Cerastes cerastes* et *vipera lebtina*. Purification des phospholipases Archs Inst.pasteur Tunis. Vol. 65(1-2) : 43-52p.
- Ghaouila H et Ouis I.S. (2002). Effet de la détotoxication sur la composition protéique et sur l'immunoréactivité du venin de *Cerastes cerastes*. USTHB. 63p.
- Grassé J.P. (1976). Précis de zoologie vertèbrés.Ed.Masson. 387p.

- Gruber U. (1992). Guide des Serpents d'Europe, d'Afrique du nord et du moyen-Orient. Ed. Delachaux et Niestlé.S.A, Paris. 248p.
- Hanvivatvong O *et al.* (1997). Kinetic study of russell's viper venom in envenomed patient. Am J Trop Med Hyg. vol. 57: 605- 609p.
- Kierszenbaum A.L. (2006). Histologie et biologie cellulaire: Une introduction à l'anatomie pathologique. Ed: 1. De Boeck, Espagne. 619p.
- Jean B. (1980). Mini encyclopedie. Ed. maloine S.A.Editeure, Paris. 232p.
- Joseph J.S *et al.* (2000).Prothrombin activators from snake venom and blood coagulation factors. Xllith world congress of the International Society of Toxicology. Paris. L130.
- Kassogue A. (2006). Complications renales des envenimations par morsure de Serpent Au sud HTG. Thèse doctorat : Université de Bamako-Mali. 102p.
- Kini R. (2005). Structure function relationships and mechanism of anticoagulant phospholipase A₂ Enzymes from snake venom. Toxicon. Vol. 45:1147-1161p.
- Kramoroff A. (1999). Modélisation de la voie intrinsèque de la coagulation sanguine en corrélation avec le Temps de Céphaline+ Activateur (TCA). Thèse doctorat: Génie biologique et médical. univ de CERGY-PONTOISE. 116p.
- Laraba Djebbari F. (1984). Contribution à l'étude structurale et biochimique de la PLA₂ du venin de *Cerastes cerastes* d'Afrique. Thèse du magister. USTHB ,Alger. 72p.
- Laraba-Djebbari F. (1996). Etude de polypeptide pharmacologiquement actifs isolés à partir de la PLA₂ du venin *Cerastes cerastes* et d'*Androctonus australis hector* :purification, caractéristique biochimique et pharmacologique. Thèse de Doctorat. USTHB, Alger. 182p .
- Le Berre M. (1989). Faune du Saharai. Ed. RAYMOND CHABAND. 330p.
- Marc Z. (2006). Physiologie de la coagulation. Hématologie biologique Fac de Médecine, France. 1-5p.
- Meriane F. (1991). Manuel d'hémostase. Ed. O.P.Universitaire. 234p.
- Mion G *et al.* (2002). Action des venins sur la coagulation sanguine : diagnostic des syndromes hémorragiques. Bull Soc Pathol Exot. Vol. 95 : 132-138p.
- Mion G et Olive F. (1998). Envenimation par les viperidés (en Afrique). Réanimation en médecine Tropicale, Paris. 349-365p.

- Okuda D et Moritat T. (2000). Piscivostatin, ARG-GLY-ASP/LYS-GLY-ASP containing heterodimeric disintegrin from the venom of Agkistrodon piscivorus has a novel activity on platelet aggregation. XIIIth world congress of the International Society of Toxicology. Paris. L135.
- Penaud A. (2006). Piqûres et morsures prévention de la rage (213). Médecine docteur. 58p.
- Philippe M et Françoise B. (2006). Hémostasie. Hôpitaux Universitaires et Faculté de Médecine de Genève. 27p.
- Pons P.A.A. (2002). Exploration de coagulation plasmatique chez le chien. Thèse doctorate. UNV Toulouse. 45p.
- Ried A.H et Theakston R.G.D. (1993). Les morsures des serpents. Bulletin d'O.M.S. 62(1) : 27-38p.
- Rosing J *et al.* (2000). Effects of snake venom proteins on blood coagulation. XIIIth world congress of the International Society of Toxicology. Paris. L129.
- Sarray S *et al.* (2000). Lebecetin a novel platelet aggregation inhibitor from the venom of Macrovipera lebetina. XIIIth world congress of the International Society of Toxicology. Paris. L138.
- Schved J. F. (2007). MB7 Hématologie. Physiologie de l'hémostasie. Montpellier-Nîmes. 06p.
- Stoker K.F. (1998). Research, diagnostic and medicinal uses of snake venom enzyme from snake venom. Ed. Graham, New York. 707p.
- Strobel M. (2007). Envenimation par serpent d'Asie. IFMT-MC. 1-154p.
- Suzuki I *et al.* (1979). Purification and characterization of an arginine ester hydrolase from venom of Bushmaster snake. Toxicon. Vol. 23(4) : 707p.
- Vital B. (1911). La défense contre l'ophidisme. L'état de ST. PAUL, Paris. 181p.
- Wisner A *et al.* (2000). Structure function of a snake venom plasminogen activator. XIIIth world congress of the International Society of Toxicology. Paris. L137.
- Yamada D *et al.* (1997). Prothrombin and factor X activator activities in the venom of viperidae snakes. Vol. 35 : 1581-1589p.

Les sites Internet

Anonyme 04: <http://tpeforcecentrifuge-e-monsite.com> le 2013/04/13

Anonyme 05: serpent.cheloniophilie.com/Anatomie le 2012/12/09

Anonyme 06: <http://sahara-vivant.org/Photo-Echis-leucogaster-6.html> Par Michel
AYMERICH. le 2013/05/03

Anonyme 07: <http://www.reptile.sdumond.ch> le 2013/02/22

Anonyme 08: <http://www.skyrock.com> le 2013/04/21

Anonyme 09: (<http://www.hakikanews.com>) le 2013/02/13



Figure 29 : Position de *Cerastes Cerastes* au moment d'attaque (Anonyme 06., le 2013/05/03).



Figure 30 : Déplacement de *Cerastes vipera* (Chippaux J P., 2006)



Figure 31 : Langue d'*Echis Leucogaster* si sens de danger (Anonyme 06., le 2013/05/03).



Figure 32 : Pont de 10 à 16 œufs (Anonyme 09., le 2013/02/13).



Figure 33 : Alimentation de serpent *L'Echis leucogaster* (Anonyme 06., le 2013/05/03).



Figure 34 : Méthode de Prélèvement de venin (Strobel M ., 2007)



Figure 35 : Les crochets de serpent (Anonyme 08., le 2013/04/21).

Tableau 04 : Composition et mode d'action des venins vipéridés

Constituants	Mode d'action	Effet cliniques
Enzymes protéolytiques	Lyse des tissus organisés : peau, muscle, os, vaisseaux, lyse conjonctif.	Œdème –Cyanose- Nécrose- Gangrène
	Libération de kinines (bradykinines)	Troubles vasomoteurs
	Fibrinolyse	Hémorragies
Enzymes spécifiques	Retardent la coagulation	Hémorragies
	Accélèrent la coagulation	Thrombine
Hyaluronidase	Lyse du tissu conjonctif	Diffusion de venin
E diverse : D Nase,amino-acide oxydases.....etc.	Action cellulaire ou plasmatique	Néant

(Anonyme 01 .,1982).



Figure 36 : Envenimations vipérine (Chippaux J.P., 2006)

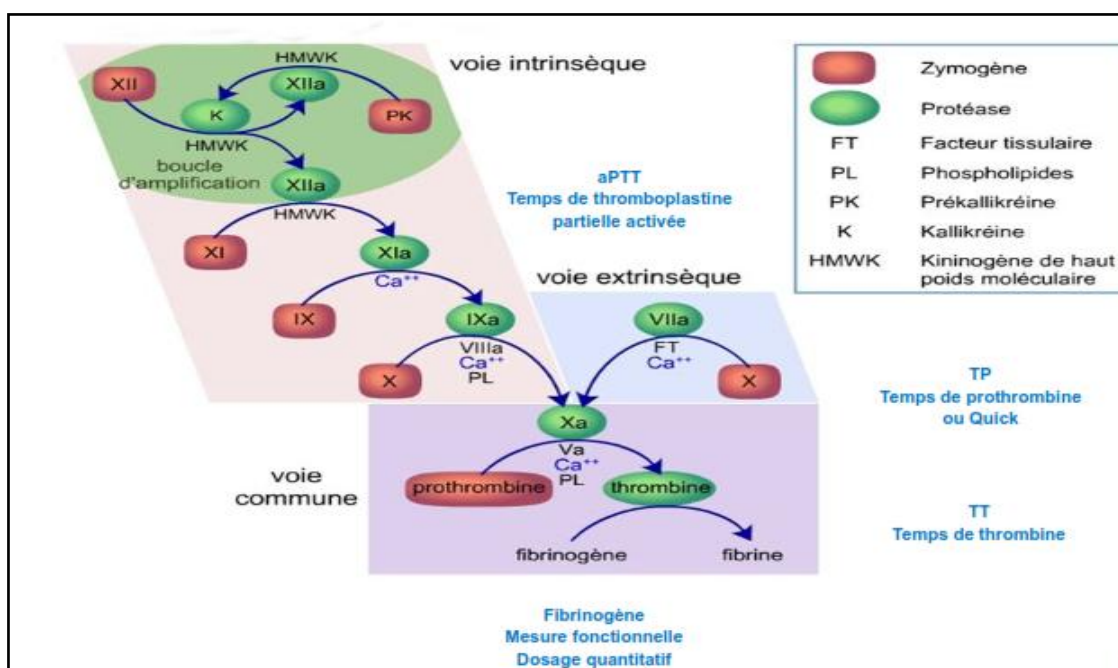


Figure 37 : Cascade de la coagulation

Résume

Les morsures de Vipéridé est influencée par plusieurs facteurs : toxicité du venin et la quantité injectée, l'espèce de serpent, la victime (âge, siège, taille, poids) ; les circonstances de la morsure et le délai entre la morsure et la prise en charge efficace...

Au cours des morsures de Vipéridé, on remarque essentiellement des syndromes douleurs, œdème, troubles cutanés et nécrose ; les troubles hématologiques. Les constituants des venins de serpents sont utilisés dans des tests d'hémostase, dans la recherche fondamentale et ont également des utilisations potentielles en tant qu'agents anti-infectieux, anticancéreux ou anti thrombotiques. Les troubles hématologiques sont brutaux, dans les minutes qui suivent la morsure, la consommation du fibrinogène est précoce et une fibrinolyse peut rapidement compliquer le tableau. Partout où il est possible un bilan hématologique complet, comprenant un hémogramme doit être réalisé.

Immunothérapie si le test de coagulation est positif (une ou deux ampoules de Sérum antivenin en intraveineuse directe. L'immunothérapie naguère appelée sérothérapie qui demeure l'unique thérapeutique spécifique de L'envenimation Vipérin, reste très onéreuse, n'est disponible que dans quelques pharmacies.

Les mots clés : Sang, serpents, morsure, venins, syndrome, diagnostic, coagulation, hémostatique, hémorragies.

المخلص

إن لدغة الأفعى لها تأثير كبير في تخثر الدم عن طريق تنشيط وتحريض العديد من العوامل، ويتم ذلك عن طريق تحرير السم ضد الشبكة القاطعة للنزيف الدموي المستهدفة، يتكون سم أفعى من معقد إنزيمي حيث أن هذه الجزيئة قد تحمل العديد من التأثيرات والفعاليات المختلفة. مكوّن سم الأفعى يستعمل في تجارب تخثر الدم كما يدخل في الأبحاث الأساسية ليستعمل إلى حد كبير كعامل للمضادات الالتهابية، ومكافح للعدوى وللجلطات، مقاوم للسرطان و موقف لنزيف... و في دراستنا حول تخثر الدم الذي يسببه لسعة الثعبان، حيث أن علماء الأعراض النزيفي أكدوا أن المعقد الأنزيمي و مدى تأثيره يتعلق بمختلف مكونات السم والكمية المحقونة ومدة المعاينة التي تؤدي إلى تنوع المؤشرات البيولوجية. إن المصل العلاجي أصبح الطريقة الوحيدة والمتوفرة لمعالجة المسموم وذلك عن طريق حقنه بمضاد السم بعد الكشف عن التخثر.

الكلمات المفتاحية : الدم، الأفعى، لدغة، السم، الأعراض، التشخيص، التخثر، قاطع النزيف، النزيف.