

**Zeitschrift:** Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

**Herausgeber:** Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

**Band:** 11 (1955)

**Heft:** 1-2

**Artikel:** Effets inhibiteurs de l'héparine et du sulfate de dextrane, seuls ou combinés avec l'ACTH et la cortisone, sur l'action des venins coagulants hémorragipares des vipéridés

**Autor:** Grasset, E. / Schwartz, D.E.

**DOI:** <https://doi.org/10.5169/seals-307203>

### **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

### **Conditions d'utilisation**

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. [Voir Informations légales.](#)

### **Terms of use**

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. [See Legal notice.](#)

**Download PDF:** 15.03.2025

**ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>**

Institut d'hygiène de l'Université de Genève – Directeur: Prof. E. Grasset

**Effets inhibiteurs de l'héparine et du sulfate de dextrane,  
seuls ou combinés avec l'ACTH et la cortisone,  
sur l'action des venins coagulants hémorragipares des vipéridés**

Par E. Grasset et D. E. Schwartz

La morsure de serpents venimeux dans des régions du corps richement vascularisées ou la pénétration du venin dans un vaisseau sanguin, sont suivies en l'absence de sérothérapie antivenimeuse, de l'évolution rapidement mortelle du syndrome d'intoxication, résultant de la dispersion des principes toxiques dans la circulation et de leurs effets massifs sur les tissus sensibles à ces derniers.

Dans le cas de morsure de cobra, la victime, après avoir présenté une symptomatologie neurotoxique s'aggravant rapidement, tombe dans un coma, se terminant par asphyxie bulbaire, parfois en moins d'une heure. S'il s'agit d'une morsure par un vipéridé dont le venin contient des principes coagulants, comme c'est le cas pour la *Vipera russellii* des Indes et, à moindre degré, pour la *Vipera aspis* d'Europe, la mort est susceptible d'intervenir encore plus rapidement, par coagulation du sang, résultant en des thromboses et mort par embolus.

L'expérimentation avec le venin obtenu de ces vipéridés a permis de mettre en évidence cette action coagulante, soit in vitro sur le sang ou le plasma oxalaté, soit in vivo, en injectant le venin par voie intra-veineuse chez l'animal d'expérience tel que le lapin. Il suffit dans de telles conditions d'injecter 0,2 mg de venin de *V. russellii* ou 0,35 mg de venin de *V. aspis* chez des lapins de 1 kilogramme pour produire par coagulation massive la mort des ces animaux en 1 à 3 minutes, parfois presque instantanément, ceci en prenant toutes les précautions d'usage: injection lente en une et demi à deux minutes, sous le volume de 7 cm<sup>3</sup> d'eau physiologique. L'autopsie montre un cœur dilaté battant encore, contenant un caillot ferme adhérent aux parois, ainsi qu'une coagulation massive du sang dans les gros vaisseaux afférents.

En dehors de la sérothérapie antivenimeuse mettant en œuvre la neutralisation des éléments toxiques du venin par les anticorps spécifiques,

nous ne disposions pas jusque dernièrement d'autres moyens biologiques thérapeutiques, capables de neutraliser ou d'inhiber in vivo ces principes toxiques coagulants contenus dans les venins d'origine animale.

Les divers produits chimiques ou biologiques capables d'inactiver in vitro les principes toxiques des venins, soit par oxydation, soit par des sels de divers métaux (Cu, Fe, Ni, Au) se sont révélés soit inopérents in vivo, soit inutilisables par leur action toxique sur l'organisme.

Il est parfois difficile de savoir dans de telles conditions sur quels principes contenus dans le venin, ces divers agents modificateurs exercent leur action d'inactivation sur les venins.

Les recherches effectuées au cours de ces dernières années ont contribué à mettre en évidence un fait nouveau, à savoir qu'il est possible d'inhiber la fraction coagulante des venins de serpents par des produits anticoagulants d'origine organique ou semi-synthétiques.

*Action inhibitrice, anticoagulante de l'héparine sur les principes coagulants de venin de V. russellii et de V. aspis*

Les études entreprises dès 1946 par Ahuja et ses collaborateurs à l'Institut Kasauli aux Indes, montraient que l'héparine est capable d'inhiber dans certaines conditions, tant in vitro qu'in vivo, l'action du principe coagulant contenu dans le venin de *V. russellii*. Il est possible d'injecter impunément par voie intraveineuse au lapin des mélanges d'héparine et de venin, représentant un nombre élevé de doses mortelles multiples de ce venin, tuant les lapins contrôlés par coagulation massive du sang, avant même que l'on ait eu le temps d'achever l'injection de telles doses de venin.

Les travaux que nous avons poursuivis dans ce domaine nous ont montré que malgré la tolérance des lapins à l'injection de doses considérables du principe coagulant du venin de *V. russellii* en mélange avec l'héparine, ces animaux finissent cependant par succomber plus ou moins tardivement selon les doses injectées, par suite de l'action plus lente à s'exercer des autres principes toxiques contenus dans ce venin.

Ces lapins succombent avec un syndrome d'œdème pulmonaire confirmé à l'autopsie, qui met, par ailleurs, en évidence des lésions du type congestif, protéolytique, au niveau des organes internes dont l'intensité varie avec les doses de venin injecté et le temps de survie des animaux.

Poursuivant nos travaux sur d'autres venins caractérisés par des effets coagulants, tels que divers crotalisés d'Amérique et de la *V. aspis* d'Europe, ces études nous ont permis de confirmer l'action inhibitrice exercée par l'héparine à l'égard du principe coagulant de ces venins, tant in vitro qu'in vivo.

*Isolement par électrophorèse sur papier de la fraction coagulante du venin de V. russellii, son inhibition par l'héparine*

Des études approfondies avec le venin de *V. aspis* nous montrèrent que, contrairement à ce qui est observé avec le venin de *V. russellii*, l'héparine en mélange avec ce venin, ou administrée antérieurement à ce dernier, est à même de protéger d'une façon définitive ces animaux contre des doses 2 fois mortelles de ce venin. Devant la discordance des faits observés avec le venin de *V. aspis* et celui de *V. russellii*, nous avons entrepris de préciser dans quelles mesures s'exerçait l'action inhibitrice de l'héparine envers le principe coagulant du venin de *V. russellii* et d'identifier ce dernier par fractionnement au moyen de l'électrophorèse sur papier. Cette méthode nous a permis de séparer par électrophorèse 8 fractions, dont 5 principales. En ce qui concerne la fraction coagulante anodique, nous avons pu vérifier son activité tant *in vitro* qu'*in vivo*.

Le pouvoir coagulant de cette fraction *in vitro* est inactivé par l'héparine en présence de calcium. Par ailleurs, les lapins injectés par voie intraveineuse avec le mélange sont protégés envers des doses mortelles de la dite fraction coagulante, tuant les contrôles en quelques secondes. Fait intéressant, les animaux soumis à ce mélange bénéficient d'une survie certaine, en contraste avec ceux injectés avec le mélange héparine-venin de *V. russellii* total, qui finissent par succomber comme indiqué plus haut, plus ou moins tardivement. Ces mêmes recherches nous ont permis d'identifier et d'isoler en plus du principe coagulant du venin de *V. russellii* une fraction anticoagulante catodique, ainsi qu'un principe protéolytique, dont les effets toxiques *in vivo* sont suffisants pour expliquer la mort tardive des animaux protégés par l'héparine contre le principe coagulant de ce venin.

*Action inhibitrice anticoagulante du sulfate de dextrane sur les principes coagulants du venin de vipéridés Vipera russellii et Vipera aspis*

Nos études antérieures sur les anticoagulants semi-synthétiques nous ont incités à rechercher l'action éventuelle que pourrait avoir certains de ces produits sur les effets de ces produits coagulants des venins de serpents. Ces travaux ont été particulièrement orientés sur le *sulfate de dextrane*, produit semi-synthétique préparé par *Ricketts et Walton* (1952), mettant à profit les produits résultant du métabolisme d'un micro-organisme, le *leuconostoc mesenteroides*, cultivé dans un milieu renfermant du sucrose. Par suite de la polymérisation de la fraction glucose de ce sucre par un enzyme sécrété par ce microorganisme, ce polysaccharide est transformé en dextrane, produit proposé par *Ricketts et Walton* comme substitut du plasma sanguin. Une large utilisation du

dextrane en matière de transfusion sanguine a montré en effet que ce produit, bien toléré, est susceptible dans de nombreuses circonstances de remplacer le plasma humain.

Par ailleurs, ces mêmes auteurs sulfatant ce produit ont obtenu un nouveau composé stable, bien toléré par injection intraveineuse, doué de propriétés anticoagulantes *in vitro* et *in vivo*, le sulfate de dextrane. Notre intérêt à l'égard de ce produit a été accru du fait que nous sommes intéressés à la standardisation de l'activité anticoagulante de ce dernier, et dont les créateurs ont proposé l'étalonnage du pouvoir anticoagulant, en fonction de l'étalon d'unité internationale d'héparine.

Pour le dosage des anticoagulants, nous avons utilisé la méthode à la thrombokinasé, nous servant du venin de *V. russellii* qui – en raison de sa thrombokinasé – est utilisé dans divers tests cliniques, selon la technique de *K. Meyer* et coll. Ces essais nous ont montré que bien que l'action anticoagulante du sulfate de dextrane diffère sous certains aspects de celle de l'héparine, et son action ne pouvait être exprimée d'une façon rationnelle en unités héparine, ce produit n'en exerce pas moins une activité anticoagulante à l'égard du venin de *V. russellii* (*Grasset*, 1953). Comme l'héparine, le sulfate de dextrane s'est montré dans nos expériences capable d'inhiber l'action du pouvoir coagulant du venin de *V. russellii* et de *V. aspis*. Cette action inhibitrice s'exerce tant *in vitro* qu'*in vivo*, par injection intraveineuse au lapin du mélange de ce produit avec le venin ou de l'injection du sulfate de dextrane, suivie également par voie veineuse, d'une, ou d'un multiple de doses mortelles des venins respectifs.

Néanmoins, l'action anticoagulante de ce produit, comparée à celle de l'héparine, nécessite pondéralement *in vitro* des quantités de 8 à 10 fois supérieures à celles de l'héparine. Cette disproportion est encore accrue *in vivo*. Enfin, comme signalé plus haut pour l'héparine, les lapins protégés contre l'action coagulante immédiate de *V. russellii*, finissent également par succomber secondairement aux autres actions toxiques de ce venin. La même similitude d'action entre le sulfate de dextrane et l'héparine s'est avérée en ce qui concerne leur action anticoagulante respective envers le principe coagulant du venin de *V. aspis* d'Europe (*Grasset et Schwartz*, 1954).

*Action inhibitrice de la cortisone et de l'ACTH en combinaison avec les anticoagulants sur les principes coagulants des venins de vipéridés  
V. russellii et V. aspis*

Considérant les atteintes graves du système hormonal consécutives à la morsure de serpents associées aux phénomènes inflammatoires locaux étendus et viscéraux, parfois malgré l'emploi de la sérothérapie

antivenimeuse, il nous est apparu intéressant de rechercher quelle pouvait être éventuellement l'action inhibitrice ou freinatrice de l'emploi de la cortisone et de l'ACTH à l'égard des effets du venin de *V. russellii*, tant *in vivo* qu'*in vitro* par injection intraveineuse chez le lapin du mélange avec le venin ou par injection de sulfate de dextrane, suivie également du venin par voie veineuse. Sous divers aspects, ces conditions apparaîtraient en fait correspondre précisément aux indications thérapeutiques de ces produits.

L'expérience clinique a nettement mis en évidence l'effet favorisant de l'ACTH et de la cortisone administrés consécutivement à la piqûre d'insectes, abeilles, et particulièrement guêpes et frelons. Cette thérapeutique a donné des résultats spécialement favorables chez les personnes allergiques, chez lesquelles, aux actions toxiques des venins, se superposaient des phénomènes de type allergique locaux et généraux, parfois alarmants. Les cas mortels observés dans de telles conditions ne constituent pas des raretés.

En ce qui concerne plus particulièrement les recherches expérimentales concernant l'action de la cortisone et de l'ACTH sur les principes toxiques des venins de serpents, en dehors du travail de *Hoback et Green*, 1953, se rapportant au traitement favorable des complications inflammatoires secondaires et tardives chez une série de quatre enfants mordus par des mocassins (*Copperhead* mocassin), nous n'avons pas pu trouver dans la bibliographie des références sur l'action directe de ces produits sur les venins.

Considérant la rapidité d'action des toxines des venins, tout particulièrement l'activité de leurs principes hémotoxiques et cytotoxiques, il est toujours difficile d'apprécier quantitativement, dans des conditions expérimentales, l'action thérapeutique et curatrice d'un produit antivenimeux, et c'est à la suite de ces faits que pour le titrage et la standardisation des sérums antivenimeux, on a recours à la méthode par mélange *in vitro* avec le sérum spécifique; après contact, les mélanges sont injectés à l'animal d'expérience dans des proportions variées et l'on juge du pouvoir neutralisant du sérum d'après la survie des animaux.

C'est en se basant sur ce principe que nous avons apprécié l'activité quantitative relative de l'héparine et du sulfate de dextrane. Cependant, dans le cas présent, nous avons dû adopter une technique quelque peu différente, tenant en considération l'action antagoniste que l'on prête à l'ACTH et à la cortisone à l'égard de l'héparine; la méthode basée sur des mélanges d'ACTH et du venin apparaissant donc contre-indiquée. Quant à la cortisone, son emploi sous une forme cristalline excluait également une telle technique. Pour ces diverses raisons, nous avons choisi

la procédure suivante: l'injection de cortisone au lapin était faite par voie intramusculaire, au minimum 30 minutes avant l'injection de venin, l'ACTH par voie i.m. avec la cortisone. L'héparine était administrée par voie intraveineuse 15 minutes environ avant l'injection de venin, administré à son tour en injection lente par voie intraveineuse (en 1 minute  $\frac{1}{2}$  au minimum et sous volume de 7 cm<sup>3</sup> d'eau physiologique). Les animaux utilisés dans cette série d'expériences étaient divisés en 3 groupes:

1. Lapins contrôles recevant une dose certainement mortelle de venin par voie intraveineuse, calculée selon le poids des animaux.

2. Lapins soumis à l'injection d'héparine ou de sulfate de dextrane, administrés comme référé ci-dessus (en l'absence d'ACTH et de cortisone).

3. Lapins soumis aux injections de l'ACTH et cortisone ainsi qu'héparine, suivies de l'injection du venin.

Certains des animaux de cette dernière catégorie continuaient à recevoir, après l'injection du venin, des injections intramusculaires de cortisone et d'ACTH, à intervalle de 1 à 2 heures dans les 8 heures suivant l'injection du venin, et à des intervalles plus espacés au cours des jours suivants. Durant toute la durée de l'expérience, les animaux étaient soumis à une observation minutieuse.

#### *Venin de Vipera russellii*

Le détail des expériences relatives à ce venin est exposé dans le tableau n° 1, indiquant pour chaque lapin des 3 catégories la quantité injectée d'héparine ou de sulfate de dextrane mentionnée en unités, de même que celle de cortisone et d'ACTH administrée avant et après l'injection du venin, celle-ci étant indiquée en mg.

Comme il ressort de l'analyse du tableau n° 1, l'injection d'héparine, précédant de 15 minutes l'injection intraveineuse de *V. russellii*, inhibe les effets coagulants de ce dernier aux doses indiquées. Dans aucun cas cependant, cette inhibition du venin qui semble dans ces conditions parfaitement bien toléré, inactivé dans ses propriétés coagulantes, n'a pu cependant assurer la survie des animaux ainsi traités, qui succombent de 2 à 30 heures plus tard, avec un syndrome progressif d'asphyxie et d'œdème pulmonaire, se traduisant par des lésions de types congestifs.

Par contre, le traitement associé de cortisone et d'ACTH avec l'héparine assure la survie des animaux soumis à l'injection de la même dose de venin, cependant, cet effet complémentaire antiinflammatoire, etc., ne s'exerce pas au-delà de 0,55 mg de venin de *V. russellii*, constituant 2 doses sûrement mortelles par voie intraveineuse.

Tableau 1  
Venin de *Vipera russellii*

Poids lapin en g	Contrôle	Venin		Anticoagulant		Cortisone en cm <sup>3</sup> (mg)	ACTH en cm <sup>3</sup> (U.I.)	Résultats
		Poids en mg	Doses certainement mortelles	Produit	Quantité en U.I.			
1320	témoin	0,20	1					Mort en 3 min.
1140	témoin	0,25	1					Mort en 2¼ min.
1400	témoin	0,25	1					Mort en 2 min.
2000	témoin	0,25	1					Mort en 3 min.
2000	témoin	7,0	28					Mort instantanée
1600		0,35	1½	Héparine	5000			Mort en 2 h.
2000		0,55	2	Héparine	7500			Mort en 30 h.
2000		0,55	2	Héparine	7500	Avant venin 1 (25)		Mort en 36/48 h.
1400		0,55	2	Héparine	7500	Avant venin 1 (25)   1 (2) Après venin 1,25 (31,75)   1,25 (2,5)		Mort en 42 h.
1550		0,35	1½	Héparine	7500	Avant venin 1 (25)   Après venin 3,5 (87,5)		Survie
1500		0,35	1½	Héparine	5000	Avant venin 0,5 (12,5)   Après venin 4 (100)		Survie
1200		0,35	1½	Héparine	5000	Avant venin 0,5 (12,5)   0,5 (1) Après venin 5 (125)   5 (10)		Survie
1200		0,5	2	Héparine	7500	Avant venin 1 (25)   Après venin 2 (50)		Mort en 36/48 h.
1550		0,5	2	Héparine	7500	Avant venin   1,5 (3) Après venin   0,5 d'ACTH-retard		Mort en 26 h.
1500		0,5	2	Héparine	7500	Avant venin 0,5 (12,5)   0,5 (1) Après venin 2,5 (62,5)   2,5 (5)		Mort en 36/48 h.
1500		0,5	2	Sulfate de dextrane	5000	Avant venin   2 (4)		Mort en 3/4 jours



Tableau I. Venin de *Vipera russellii* (suite)

1500	7,0	28	Héparine	7500	1	Avant venin (25)	Mort en 3 h.
1500	13,0	52	Héparine	7500	1	Avant venin (25)	Mort en 65 h.
					3	Après venin (75)	
					durant 2 jours		
1500	1,1	4	Héparine	7500	1	Avant venin (25)   1 (2)	Mort en 8/22 h.
					2,25	Après venin (56,25)   2,25 (4,5)	
1500	1,1	4	Sulfate de dextrane	5000	1	Avant venin (25)   1 (2)	Mort en 4 h.
					0,75	Après venin (18,75)   0,75 (1,5)	

L'étude histopathologique des organes des lapins de ces 2 groupes, que notre collègue, M. le professeur *Rutishauser*, directeur de l'Institut de Pathologie, a bien voulu examiner, vient confirmer ces différences, dont il ne nous est pas possible de donner ici le détail. Cette étude fera l'objet de recherches plus spécialisées avec le professeur *Rutishauser*, lequel a bien voulu nous assurer son précieux concours.

L'utilisation de sulfate de dextrane substitué à l'héparine résulte, comme cette dernière, en une inhibition du facteur coagulant du venin de *V. russellii*, et en un retard considérable dans la survie des animaux traités par ce produit anticoagulant semi-synthétique, sans empêcher également, dans aucun cas, une mort tardive. Parallèlement, le traitement combiné ACTH-cortisone avec l'héparine aux doses sus-indiquées permet la survie à des doses de venin, limitées à 1 à 2 doses mortelles pour les témoins.

Cependant, des retards considérables, allant jusqu'à 3 à 4 jours, sont observés chez les lapins injectés avec un nombre élevé de doses mortelles de venin.

La continuation du traitement ACTH-cortisone, à raison d'injections, toutes les 1 à 2 heures (ACTH: 1 à 2 unités, Cortisone: 12,5 à 25 mg) durant les heures suivant l'injection de venin, ainsi que durant les jours suivants, paraît jouer un rôle important pour la survie des animaux.

C'est ainsi qu'un lapin injecté avec 28 doses certainement mortelles de venin de *V. russellii*, précédées de 7500 unités d'héparine et de 2 unités d'ACTH et de 25 mg de cortisone, meurt 3 heures après l'injection du venin, alors qu'un lapin du même poids injecté avec 52 doses certaine-

ment mortelles de ce même venin, précédées de ces mêmes doses d'ACTH-cortisone, mais chez lequel on a continué le traitement par ces produits au cours des 38 heures suivant l'injection de venin, ne succombe qu'après 65 heures.

L'association de ACTH-cortisone à l'héparine, administrée à diverses doses paraît nettement prolonger le temps de survie des lapins ainsi traités, par rapport aux lapins traités par l'héparine seule.

Cette action inhibitrice secondaire sur les effets toxiques des diverses fractions congestives, hémorragiques, est confirmée par le caractère nettement moins grave des lésions des organes des animaux ainsi traités.

### *Venin de Vipera aspis*

Nous avons procédé dans ces expériences en adoptant les bases d'expérimentation référées plus haut pour le venin de *V. russellii*, soit une division en 3 groupes :

Groupe 1. Témoins injectés par voie intraveineuse pour le contrôle d'une dose certainement mortelle pour les lapins de poids variant de 1040 à 1450 g, entre 0,35 et 0,4 mg de venin, avec un temps de mort par coagulation du sang et des vaisseaux afférents, entre 20 secondes et 3 minutes 20 secondes.

Groupe 2. Les résultats de ces déterminations sont exposés dans le tableau n° 2. Ce groupe est constitué par les lapins soumis à l'injection antérieure d'héparine de 7500 unités, à l'injection d'épreuve de venin de *V. aspis* seul aux doses de 1 ½ à 10, doses certainement mortelles. Comme indiqué antérieurement, la dose préventive de 7500 unités d'héparine assure la survie envers 2 doses certainement mortelles de ce venin, soit 0,7 mg soit par mélange et contact de l'héparine-venin durant 30 minutes avant l'injection à l'animal par voie intraveineuse, ou injection première de l'héparine, suivie de l'injection secondaire par voie veineuse également du venin. Cette survie ne dépasse guère 2 doses certainement mortelles de venin.

Groupe 3. Par ailleurs, le traitement associé de 7500 unités d'héparine ou de sulfate de dextrane, associés à la cortisone-ACTH, continué dans les 24 heures suivant l'injection de venin, accroît la survie des animaux ainsi traités à 3 doses mortelles de venin. Au delà de cette dose de venin, cette action combinée se traduit par un retard de plusieurs jours dans la prolongation de la survie des animaux ainsi traités. Cette action inhibitrice résultant de ce traitement combiné se retrouve du reste aussi bien en ce qui concerne, comme nous l'avons vu pour le venin de *V. russellii* jusqu'à un multiple de 52 doses mortelles avec une survie de 4 à 5 jours.

Tableau 2  
Venin de Vipera aspis

Poids lapin en g	Contrôle	Venin		Anticoagulant		Cortisone en cm <sup>3</sup> (mg)	ACTH en cm <sup>3</sup> (U.I.)	Resultats
		Poids en mg	Doses certainement mortelles	Produit	Quantité en U.I.			
1040	témoin	0,35	1					Mort en 30 sec.
1200	témoin	0,4	1					Mort en 3 $\frac{1}{3}$ min.
1200	témoin	0,55	1 $\frac{1}{2}$					Mort en 2 $\frac{1}{2}$ min.
1450	témoin	0,4	1					Mort en 2 min.
1070		0,55	1 $\frac{1}{2}$	Héparine	7500			Survie
1050		0,7	2	Héparine	7500			Survie
1220		1,1	3	Héparine	7500			Mort en 2 h.
1000		0,7	2	Héparine	7500	Avant venin 0,75 (18,75)	0,75 (1,5)	Survie
						Après venin 0,25 (6,25)	0,25 (0,5)	
1000		0,7	2	Sulfate de dextrane	5000	Avant venin 0,75 (18,75)	0,75 (1,5)	Mort en 4 h. 50 min. Dyspnée progressive, congestion et hémorragie des organes internes
						Après venin 0,25 (6,25)	0,25 (0,5)	
1100		1	3	Héparine	7500	Avant venin 0,75 (18,75)	0,75 (1,5)	Survie
						Après venin 2 (50)	2 (4)	
1150		1,1	3	Héparine	7500			Mort en 4/5 jours. Congestion poumons et organes internes, hémorragies étendues
1200		1,1	3	Héparine	7500	Avant venin 2,5 (62,5)	2,5 (5)	Mort en 3/4 jours. Hémorragies dans estomac et musculature
						Après venin 2,5 (62,5) en 3 jours	2,5 (5) en 3 jours	
2800		4	6	Héparine	10000			Mort en 2 h. 30 min. Syndromes hémorragiques généralisés, congestion organes internes
2800		4	6	Héparine	10000	Avant venin 0,5 (12,5)	0,5 (1)	Mort le 4e jour. Absence phénomènes hémorragiques. Congestion pulmonaire étendue
						Après venin 2,5 (62,5)	2,5 (5)	

Dans d'autres expériences, dans le but de mettre en évidence une action antagoniste éventuelle de l'ACTH avec l'héparine, en contact avec le venin de *V. aspis*, nous avons observé une protection des lapins injectés avec ces mélanges, pour autant qu'il y ait apparemment un excès d'héparine dans ces derniers. C'est ainsi que le mélange de 7500 unités d'héparine + 4 unités d'ACTH en contact avec 0,5 mg de *V. aspis* (1½ doses mortelles) s'est montré protéger les lapins ainsi traités.

### *Conclusions*

L'ensemble de ces expériences confirme d'une part l'action inhibitrice anticoagulante, exercée par l'héparine envers le facteur coagulant contenu dans les venins de certains vipéridés, tels que *V. russellii* et *V. aspis*. Cette action inhibitrice observée tant *in vitro* qu'*in vivo*, protège les animaux injectés avec ces mélanges contre l'injection par voie intraveineuse de quantités de venin représentant un multiple élevé de doses certainement mortelles (CLD) par voie veineuse pour les témoins. En ce qui concerne le venin de *V. russellii*, cette haute action inhibitrice sur le principe coagulant du venin n'empêche pas ces animaux de succomber tardivement à l'action plus lente d'autres fractions contenues dans ce dernier.

Par contraste, pour le venin de *V. aspis*, l'héparine est à même d'assurer une survie des animaux; cependant cette protection est limitée à 2 doses mortelles.

Une action inhibitrice semblable est exercée par l'héparine sur la fraction coagulante isolée par électrophorèse sur papier du venin de *V. russellii*. Du point de vue biologique, ces observations nous fournissent des méthodes d'études particulièrement appropriées sur le mode d'action des venins et de leurs principes toxiques intrinsèques, de même que sur les modes de défense de l'organisme envers ces venins.

Le traitement préventif combiné d'héparine par voie intraveineuse, associée à la cortisone et à l'ACTH par voie intramusculaire, suivi dans les 30 à 60 minutes suivantes de l'injection intraveineuse du venin, résulte en un accroissement du pouvoir inhibiteur à l'égard du venin, en une survie des lapins injectés avec 2 à 3 doses mortelles soit de *V. russellii* soit de *V. aspis*.

La continuation de l'administration de cortisone et d'ACTH dans les 48 heures suivant l'injection intraveineuse de venin, contribue à intensifier les phénomènes d'inhibition envers les principes toxiques des venins de vipéridés étudiés, ou prolonge la période de survie des animaux ainsi traités par rapport à ceux n'ayant reçu que le traitement héparine-ACTH-cortisone avant l'injection de venin.

Du point de vue pratique, ces résultats nous orientent vers de nouvelles modalités biologiques de thérapeutiques des intoxications par venins animaux, particulièrement envers les éléments coagulants, hémocytotoxiques des venins de vipéridés.

Le traitement héparine, ou mieux encore associé avec l'ACTH et cortisone, est susceptible de résulter en une diminution des phénomènes toxiques exercés par les venins en l'absence de sérothérapie antivenimeuse. Une action conjointe avec le sérum anti-venimeux nous permet d'anticiper par ce traitement combiné une diminution des effets toxiques inflammatoires et nécrotiques des principes venimeux, ainsi que des séquelles tardives nécrotiques parfois observées même avec l'emploi de sérum anti-venimeux.

A ces bénéfiques, s'associent les effets anti-histaminiques du traitement cortisone-ACTH, tout particulièrement indiqué chez les personnes allergiques, victimes d'une intoxication venimeuse.

### *Résumé*

Les travaux des auteurs apportent de nouvelles précisions sur l'action inhibitrice anticoagulante exercée in vitro et in vivo par l'héparine, de même que par le sulfate de dextrane (anticoagulant semi-synthétique), sur les effets du facteur coagulant contenu dans le venin de certains vipéridés, tels que *Vipera russellii* et *Vipera aspis*. Une action anticoagulante semblable est exercée par ces deux produits anticoagulants sur la fraction coagulante isolée par électrophorèse du venin de *V. russellii*.

Le traitement combiné par la cortisone et l'ACTH associés à l'héparine ou au sulfate de dextrane, résulte en une augmentation du niveau de la protection conférée aux lapins ainsi traités, qui survivent à l'injection intraveineuse de doses mortelles multiples de ces venins, tuant les lapins témoins en quelques minutes.

### *Zusammenfassung*

Die Untersuchungen der Verfasser zeigen neue Einzelheiten auf über die gerinnungsverhindernde Wirkung von Heparin und Dextransulfat (halbsynthetischer gerinnungshemmender Stoff) in vitro und in vivo gegenüber dem Gerinnungsfaktor, der in den Giften einiger Viperarten, so in denjenigen von *Vipera russellii* und *Vipera aspis*, enthalten ist. Beide gerinnungshemmenden Stoffe üben eine übereinstimmende hemmende Wirkung auf die isolierte, gerinnungsaktive Elektrophoresefraktion des *Vipera-russellii*-Giftes aus.

Die Behandlung, bei der gleichzeitig mit Heparin oder Dextransulfat Cortison und ACTH verabreicht werden, erhöht weiter das Niveau der

Schutzwirkung beim Kaninchen. Die so behandelten Tiere überleben die intravenöse Einspritzung mehrerer tödlicher Giftdosen, die die Kontrolltiere in wenigen Minuten tötet.

### *Riassunto*

I lavori degli autori apportano nuove precisazioni riguardanti l'azione inibitrice anticoagulante esercitata in vitro e in vivo dall'eparina e dal solfato di destrano (anticoagulante semisintetico) sugli effetti del fattore coagulante contenuto nel veleno di certe vipere, quali la vipera russellii e la vipera aspis. Analoga azione anticoagulante è esercitata da questi due prodotti sulla frazione coagulante isolata mediante elettroforesi del veleno della *V. russellii*.

La terapia combinata di cortisone e ACTH con eparina o solfato di destrano conferisce ai conigli così trattati una maggiore protezione; questi animali infatti sopravvivono all'iniezione endovenosa di dosi mortali multiple di questi veleni, che uccidono i conigli di controllo in alcuni minuti.

### *Summary*

The investigations of the authors bring new precisions on the inhibiting anticoagulant action exerted in vitro and in vivo by heparin as well as by dextran sulphate (a semi-synthetic anticoagulant), on the coagulant powers of certain viperine venoms, such as *Vipera russellii* and *Vipera aspis*. A similar anticoagulant action is exerted by these two anticoagulants on the coagulant fraction isolated by electrophoresis from *Vipera russellii* venom.

The protective powers conferred by heparine or dextran sulphate against *Vipera russellii* and *Vipera aspis* are enhanced by a combined treatment with cortisone and ACTH, resulting in the survival of the rabbits so treated, to the intravenous injection of several lethal doses of those venoms, killing the untreated rabbits within a few minutes.

*Ahuja, M. L., Brooks, A. G., Veeraghavan, N., et Menon, I. G. K.*: Indian J. med. Res. **34**, 317 (1946). – *Ricketts, C. R., et Walton, K. W.*: Chemistry and Industry **1952**, 869. – *Ricketts, C. R.*: Proc. roy. Soc. Med. **44**, 7, 558 (1951). – *Grasset, E.*: Document non publié. Organisation mondiale de la Santé. WHO/BS/220 (1953). – *Grasset, E., et Schwartz, D. E.*: «In vivo» and «in vitro» comparative assays of Dextran sulphate and heparin anticoagulants activity. Sous presse, 1954; Ann. Inst. Pasteur **1955**, **88**, 3, 271; Rev. suisse Path. Bact. **17**, 4, 514 (1954). – *Hoback, W. W., et Green, T. W.*: J. Amer. med. Ass. **152**, 3, 236 (1953).