



Université de Strasbourg
FACULTÉ DE PHARMACIE

2023

N° d'ordre :

THÈSE

**DE DIPLÔME D'ÉTAT DE
DOCTEUR EN PHARMACIE**

**LES VENINS OPHIDIENS :
UNE DUALITÉ.
ENVENIMATIONS ET
POTENTIEL THÉRAPEUTIQUE**

Présentée par **Danaé DUGON**, née le 29 Mai 1996 à Mulhouse

Soutenue publiquement le 10 Novembre 2023

à la Faculté de Pharmacie, Université de Strasbourg, Illkirch-Graffenstaden

Devant le jury constitué de

Dr. Aurélie URBAIN, Présidente

Dr. Michel DUGON, Directeur de thèse

Dr. Émilie SICK, Dr. Sarra DALIBEY, Dr. Séverine DEWALLY,

Membres du jury

Approuvée par le Doyen et

par le Président de l'Université de Strasbourg

Liste des enseignants-chercheurs de la faculté de pharmacie



| | |
|-------------------------------------|---|
| Doyen : | Esther KILLENBERGER |
| Directeurs adjoints | Julien GODET Béatrice HEURTAULT Emilie SICK |
| Directeur adjoint étudiant : | Léo FERREIRA-MOURIAU |

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT-CHERCHEUR

Professeurs :

| | | |
|-------------|--------------|---------------------------|
| Philippe | BOUCHER | Physiologie |
| Nathalie | BOULANGER | Parasitologie |
| Line | BOUREL | Chimie thérapeutique |
| Pascal | DODER | Biophotonique |
| Sold | ENNAHAR | Chimie analytique |
| Philippe | GEORGES | Bactériologie, Virologie |
| Jean-Pierre | GIES | Pharmacologie moléculaire |
| Béatrice | HEURTAULT | Pharmacie galénique |
| Esther | KILLENBERGER | Bio-informatique |
| Maxime | LEHMANN | Biologie cellulaire |
| Eric | MASCHION | Chimie analytique |
| François | MEGELIN | Droit et économie pharm. |
| Yves | MELY | Physique et Biophysique |
| Jean-Yves | PAST | Droit Economie pharm. |
| Françoise | PONS | Toxicologie |
| Valérie | SCHINI-KESTH | Pharmacologie |
| Florence | TOTI | Pharmacologie |
| Thierry | VANDAMME | Biogalénique |
| Catherine | VONTHRON | Pharmacognosie |
| Fénel | WEHLE | Pharmacie galénique |

Professeurs-praticiens hospitaliers

| | | |
|-----------|---------------|--------------------------------|
| Jean-Marc | LESSINGER | Biochimie |
| Bruno | MICHEL | Pharm. clinique santé publique |
| Pauline | SOLAS-SPRAUEL | Immunologie |
| Gonévieve | UREAU-SEQUIER | Pharmacocinétique |

FAST :

| | | |
|----------|----------------|---------------------------|
| Mathieu | FOHBER | Pharmacie d'officine |
| Philippe | GALAZ | Droit et économie pharm. |
| Philippe | NANDE | Ingénierie pharmaceutique |
| Caroline | WILLER - WEHLE | Pharmacie d'officine |

Maîtres de Conférences :

| | | |
|----------------|-----------------|----------------------------|
| Nicolas | ANTON | Pharmacie biogalénique |
| Martine | BERGANTZLE | Chimie analytique |
| Edta | BOMBARDA | Biophysique |
| Auréli | BOURDEBOUT | Pharmacochimie |
| Emmanuel | BOUTANT | Virologie et Microbiologie |
| Véronique | BOUBAN | Physiologie et physiopath. |
| Anne | CASSET | Toxicologie |
| Thierry | CHATAIGNEAU | Pharmacologie |
| Manuela | CHPER | Pharmacie biogalénique |
| Guillaume | CONZATTI | Pharmacie galénique |
| Marcella | DE GORGE | Pharmacochimie |
| Sergo | DUMONT | Biologie cellulaire |
| Valérie | GEOFFROY | Microbiologie |
| Gisèle | HAAN-ARCIHOFF | Plantes médicinales |
| Cécile | JACQUEMARD | Chémoinformatique |
| Julie | KARPENKO | Pharmacochimie |
| Clotilde | MAEHLING | Chimie physique |
| Bachel | MATZ-WESTPHAL | Pharmacologie |
| Charifa | MEHARR | Chimie |
| Nathalie | NEDERHOFER | Pharmacologie |
| Sergio | ORTIZ AGUIRRE | Pharmacognosie |
| Sylvie | PEBOTEY | Parasitologie |
| Ilona | PEITSCH | Chimie en flux |
| Frédéric | PEZYBILA | Biostatistiques |
| Patrice | RASSAM | Microbiologie |
| Eliane | REAL | Biochimie |
| Andréas | RESCH | Biophysique |
| Ludvine | RIFFAULT-VALDES | Analyse du médicament |
| Carole | ROZANI | Toxicologie |
| Emilie | SICK | Pharmacologie |
| Maria-Victoria | SPANEDDA | Chimie thérapeutique |
| Jérôme | TESSAND | Physiopathologie |
| Nasera | TOUNI | Chimie physique |
| Auréli | UBBAIN | Pharmacognosie |
| Bruno | VAN DYERLOOP | Physiologie |
| Maria | ZENOU | Chémoinformatique |

Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers

| | | |
|--------|-----------------|---------------------------------|
| Julie | BRUNET | Parasitologie |
| Nelly | ETIENNE-SELLOUM | Pharmacologie - pharm. clinique |
| Julien | GODET | Biophysique - Biostatistiques |

Assistants hospitaliers universitaires

| | | |
|--------|-------|-----------|
| Damien | REITA | Biochimie |
|--------|-------|-----------|



SERMENT DE GALIEN

JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens
et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit
dans les préceptes de mon art et de
leur témoigner ma reconnaissance en
restant fidèle à leur enseignement :

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique,
ma profession avec conscience et de respecter non
seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles
de l'honneur, de la probité et du désintéressement :

De ne dévoiler à personne les secrets
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,
que je sois moi-même honoré
et estimé de mes confrères
et de mes patients.



Remerciements

Ce travail résulte d'une succession de rencontres, de partages, d'épreuves et d'apprentissages.

Durant les 7 belles années de mes études de pharmacie, j'ai étudié à l'Université de Strasbourg, à l'Université de Helsinki, à l'Université Nationale d'Irlande à Galway et à Sorbonne Université à Paris.

Je remercie individuellement chaque personne qui a croisé mon chemin et qui a permis, de près ou de loin, d'édifier et de construire la personne que je suis devenue, que ce soit par le partage du savoir ou bien le partage de sagesse.

Au Docteur Michel Dugon, directeur de ma thèse

Je te remercie de m'avoir donné ta confiance pour me porter dans cette aventure, toi qui m'as supervisée, formée, écoutée. Je te suis profondément reconnaissante du soutien que tu m'as apporté à plusieurs reprises le long de mes études, que ce soit lors de mes expériences de recherche distinctives ou lors de l'écriture de ma thèse doctorale. Je te témoigne ma gratitude pour avoir accepté de diriger ce travail. Il est d'une évidence accomplie que le présent mémoire n'existe en ce qu'il est seulement par la qualité et la finesse des conseils que tu m'as apportés.

Au Docteur Aurélie Urbain, présidente du jury de ma thèse

Pour avoir alimenté mon intérêt sur les substances naturelles au potentiel thérapeutique dès mes premiers pas à la faculté et pour avoir accepté de présider ma soutenance de thèse. Soyez assurée Madame Urbain, de l'honneur que vous me faites.

**Aux jurys de ma thèse ;
Au Docteur Sarra Dalibey,
Au Docteur Émilie Sick,
Au Docteur Séverine Dewally,**

Pour avoir démontré votre intérêt en acceptant de juger cette présente thèse. Je vous exprime ma véritable reconnaissance, mon respect le plus profond et mes remerciements les plus sincères.

À ma Maman, Femme Courage

Je te remercie d'être là. « Toi et moi on sait ».

Je te remercie de m'avoir transmis ta force. Tu es la personne la plus extraordinaire que je connaisse et la plus importante dans ma vie. Je remercie la vie d'avoir permis à ce que tu sois là aujourd'hui pour partager ma réussite. Je te remercie pour ton écoute sans failles, je te remercie pour tes mots toujours inspirants à mon égard et pour ton cœur immense. Pour tout l'amour que tu nous donnes, à Dorian et moi.

Aussi, je te remercie de m'avoir ouvert ta porte pour l'écriture de cette thèse. J'ai apprécié revenir vivre avec toi. On se sera bien amusées avec Taïkouny, ce gros chat d'amour qui embellit notre quotidien.

À mon Papa, l'écrivain

Je te remercie pour tout ce que tu fais pour moi depuis tant d'années. Tu as toujours fait bien plus que beaucoup de papas, même si pour toi c'était plus difficile. Tu ne m'as jamais laissée tomber. Tu as été là pour m'amener en Irlande à mes 14 ans lorsque je découvrais alors l'existence des venins. Tu as été là pour m'amener à l'aéroport dans la nuit quand je partais à Helsinki. Tu as été là pour chacun de mes innombrables déménagements où mes études m'ont amenée. Tu as toujours été là. Pour ça, je te remercie.

Je te remercie de m'avoir donné l'amour des mots et de la poésie. Par ce partage d'intérêt tu as facilité l'écriture de ma thèse. Là où certains y voient un labeur pénible, j'en ai vu un challenge agréable.

À Dorian, mon Fratus

Je te remercie d'être mon p'tit frère, *tu es un modèle* pour moi dans bien des domaines. Merci d'être toi.

À mon Papi, toi qui étais si fier de moi et qui m'appelais déjà Docteur. Si le jour de ma soutenance est également celui de ton anniversaire, ce n'est pas un hasard. Je sais que tu es présent et que tu me regardes depuis là-haut. Je te remercie d'avoir toujours cru en moi.

À ma famille toute entière,

À mes trois tatas du tonnerre, **Tata Christine, Tata Sylvie, Tata Brigitte.**

À mes cousines et mes cousins.

À vous mes amis, pour votre note de folie au travers de ces 7 années. À ceux qui étaient là du concours au doctorat, à ceux qui étaient là avant, à ceux qui seront là après.

À toi Ugo, mon compagnon de voyages, avec qui j'ai découvert plus d'une quinzaine de pays différents.

À toi Marie qui a été présente dans le moment le plus difficile de ma vie.

À toi Lauren, qui m'a visitée dans chaque lieu où je suis partie étudier.

À vous mes amies strasbourgeoises festives, expertes en surprises. À toi Marie, À toi Zora, À toi Lara, À toi Gloria, À toi Lucile, À toi Cindy.

À vous mes amies du théâtre, vieilles copines depuis treize années désormais. À toi Tiphany, À toi Lucie, À toi Rozafë, À toi Lauren.

À vous mes Master Class de la Sorbonne. À toi Marie, À toi Katia, À toi Mathilde, À toi Bianca.

À toi Camille, ma partenaire d'Erasmus.

À toi Virginie, mon amie du lycée, mon étalon.

À vous mes amis de Mulhouse, Lionel, Godffroy, Antoine, Emilien, Sara, Félix.

À vous mes amis de la fac, Victor, Maxime, Nicolas.

À vous mes amis de Strasbourg, Chaf, Mehdi, Pierre.

À vous mes amis de Paris, Aimy, Perrine, Justin.

À vous mes amis de Finlande, Janne, Suvi.

À toi Aiveen, ma partenaire de PACES.

À toi Assia, ma chère collègue de l'hôpital.

À toi Christian, ma plus belle rencontre artistique.

À vous mes belles rencontres de festival, d'escalade, de peinture.

À vous mes anciens colocataires de chaque ville où j'ai posé ma valise, Strasbourg, Helsinki, Galway, Paris.

À toi Sarra, Responsable du Secteur Vigilance de la DRCI, toi qui as été décisive dans l'accomplissement des derniers mois de mes études.

À mes Maîtres et Professeurs, Français, Finlandais ou Irlandais, qu'ils trouvent en ce travail l'expression de ma gratitude pour leur enseignement.

À mes compagnons d'étude, mes confrères Pharmaciens, puissions-nous continuer à collaborer et œuvrer ensemble.

À John P, Aiste, Keith,

Vous qui m'avez transmis vos connaissances et votre passion pour le venin, et qui avez fait naître en moi le désir certain d'utiliser ma parole de professionnel de santé à une cause noble, celle de mettre en lumière les victimes des envenimations par le choix de ce présent sujet.

Aux formateurs et aux étudiants de la formation « Animaux venimeux et vénéneux » que j'ai suivie à Paris pour implémenter mes connaissances sur le venin. Notre intérêt commun pour les animaux venimeux ont fait naître des discussions très captivantes que j'ai apprécié partager avec vous.

À Jean-Philippe Chippaux, auteur du livre « Venins de serpent et envenimations » avec qui eu la chance de partager une discussion très intéressante sur la recherche clinique des antivenins et à **Alexandrine Perrimond**, autrice de la thèse « Le serpent, son venin et ses applications thérapeutiques », inspirations principales de ma thèse doctorale. J'invite toutes les personnes intéressées par ce domaine à aller lire ces deux grandes œuvres.

À ceux qui m'ont aidée lorsque je rencontrais des problèmes informatiques lors de la rédaction de ce manuscrit, **Vinz, Félix**.

À la faculté de pharmacie de l'Université de Strasbourg d'accueillir la soutenance publique de ma thèse.

Je dédie ce travail

À toi Maman, À toi Papa, et À toi mon frère pour votre amour et votre soutien tout au long de ma vie.



Le 07 juillet 2017, à la National University of Ireland, Galway avec “ Teddy “ le python royal du laboratoire (Python regius)



« Aie confiansse », Acrylique sur toile 40 x 30 cm
Peint en février 2023 en l’honneur de ma thèse doctorale.

*On me voyait en Arts ou en Lettres,
Pourtant aujourd'hui je suis Pharmacien,
Devant l'assemblée je vais promettre,
Honoré le Serment de Galien,*

*J'ai choisi Pharmacie pour espérer un jour,
Découvrir le traitement qui sauvera mon prochain,
La recherche était un joli détour,
Pour accomplir cet ambitieux dessein,*

*Par le partage de sagesse et de savoir,
Mes confrères m'ont instruite,
J'y ai finalement découvert un autre art,
Que j'intègre désormais à ma conduite,*

*Je ne laisserai pas corrompre mon esprit cartésien,
Et comme m'as appris la Recherche Clinique,
Je saurais discerner ce qui est Mal de ce qui est Bien,
Je resterai fidèle à la méthode scientifique.*

Danaé, septembre 2023

Tables des Matières

| | |
|--|--------------|
| LISTE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE STRASBOURG | I |
| SERMENT DE GALIEN | II |
| REMERCIEMENTS | III |
| LISTE DES ABRÉVIATIONS | XII |
| LEXIQUE | XIII |
| LISTE DES FIGURES | XXIII |
| LISTE DES TABLEAUX | XXIV |
| LISTE DES ANNEXES | XXIV |

| | |
|---|----------|
| 1 INTRODUCTION..... | 1 |
| 2 LES SERPENTS DANS LE REGNE ANIMAL | 4 |
| 2.1 Portrait des serpents | 4 |
| 2.2 Origine et évolution des serpents | 9 |
| 2.3 La diversité des serpents | 6 |
| 2.4 Les serpents venimeux | 9 |
| 3 VENIN ET ENVENIMATIONS..... | 9 |
| 3.1 QU'EST-CE QUE LE VENIN ?..... | 12 |
| 3.2 ENVENIMATIONS PAR LES SERPENTS | 12 |
| 3.2.1 Évolution de la fonction venimeuse, responsable des envenimations | 12 |
| 3.2.2 Anatomie de l'appareil venimeux | 12 |
| 3.2.3 Composition du venin et cibles | 13 |
| 3.2.4 Une quantité de venin injectée variable | 15 |
| 3.2.5 Toxicocinétique des venins | 16 |
| 3.2.6 Toxicologie des envenimations..... | 19 |
| 3.2.3.1 Toxicologie des familles de toxines..... | 19 |
| 3.2.7 Syndromes cliniques | 21 |
| 3.2.7.1 Syndromes cliniques associés aux toxines..... | 21 |
| 3.2.7.2 Syndrome hémorragique et troubles de l'hémostase | 22 |
| 3.2.7.3 Syndrome vipérin..... | 23 |
| 3.2.7.4 Syndrome cobraïque | 25 |
| 3.2.7.5 Syndrome myotoxique | 26 |
| 3.2.7.6 Syndrome cardiotoxique | 26 |
| 3.2.7.7 Syndrome néphrotoxique | 27 |
| 3.2.7.8 Atteintes oculaires par les serpents cracheurs..... | 28 |
| 3.2.7.9 Résumé simplifié des effets cliniques des venins | 28 |
| 3.2.8 Complications des envenimations..... | 29 |
| 3.2.8.1 Infections de la plaie | 29 |
| 3.2.8.2 Syndrome de loge..... | 30 |
| 3.2.8.3 Symptomatologie au long cours..... | 30 |
| 3.2.8.4 Avortement..... | 32 |
| 3.2.9 Santé mentale après une morsure de serpent | 32 |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 3.3 | LES ENVENIMATIONS PAR LES SERPENTS : UNE CRISE MONDIALE | 33 |
| 3.3.1 | Épidémiologie des envenimations | 33 |
| 3.3.2 | Une maladie du pauvre redoutée..... | 39 |
| 3.3.3 | Les envenimations et les serpents en France | 41 |
| 3.3.4 | Identification des serpents venimeux et diagnostic des envenimations..... | 44 |
| 3.4 | COMMENT AIDER LES VICTIMES OU LES PERSONNES A RISQUES D'ENVENIMATION ?..... | 47 |
| 3.4.1 | Prévenir..... | 47 |
| 3.4.1.1 | Éradiquer les serpents ?..... | 47 |
| 3.4.1.2 | Éduquer..... | 48 |
| 3.4.2 | Vacciner ? | 50 |
| 3.4.3 | Développer une intervention psychologique auprès des victimes d'envenimations ?..... | 52 |
| 4 | ANTIDOTES ET IMMUNOTHERAPIE..... | 54 |
| 4.1 | MEDECINE TRADITIONNELLE ET TECHNIQUES DE PREMIERS SOINS | 54 |
| 4.1.1 | Inhibiteurs de venin naturels | 54 |
| 4.1.2 | Guérisseurs traditionnels, croyances et comportements en matière de santé | 57 |
| 4.1.3 | Traitements mécaniques et premiers secours..... | 58 |
| 4.1.3.1 | Garrot ou technique de pression - immobilisation ? | 58 |
| 4.1.3.2 | Aspiration..... | 60 |
| 4.1.3.3 | Dénaturation chimique..... | 61 |
| 4.1.3.4 | Dénaturation physique (geler, brûler et choquer) | 61 |
| 4.1.3.5 | Incision/excision et inoculation de la plaie de morsure | 62 |
| 4.1.3.6 | Ingestion de substances..... | 62 |
| 4.2 | IMMUNOTHERAPIE..... | 63 |
| 4.2.1 | Qu'est-ce qu'un antivenin ? | 63 |
| 4.2.2 | Histoire de la sérothérapie, ancêtre de l'immunothérapie..... | 64 |
| 4.2.3 | Principe de développement de l'antivenin | 65 |
| 4.2.3.1 | Sérum monovalent ou polyvalent ?..... | 65 |
| 4.2.3.2 | Technique de fabrication d'antivenin : hyperimmunisation d'un animal..... | 66 |
| 4.2.3.3 | Mode d'action et pharmacocinétique des immunoglobulines spécifiques..... | 71 |
| 4.2.3.4 | Techniques antivénomiques..... | 72 |
| 4.2.3.5 | Thérapie génique..... | 73 |
| 4.2.4 | Indications et posologie de l'immunothérapie | 73 |
| 4.2.5 | Limites des antivenins..... | 76 |
| 4.2.6 | Le succès de la production d'antivenin : un produit sûr, efficace et accessible | 76 |
| 4.2.6.1 | Le problème de l'efficacité des antivenins | 77 |
| 4.2.6.2 | Le problème de la sûreté des antivenins : les effets indésirables..... | 79 |
| 4.2.6.3 | Le problème de l'accessibilité des antivenins..... | 82 |
| 4.2.6.3.1 | Le prix..... | 83 |
| 4.2.6.3.2 | La distance jusqu'à l'antivenin : une perte de chances | 85 |
| 4.2.6.3.3 | L'approvisionnement et le stock..... | 85 |
| 4.2.7 | Antivenins ; un marché non viable | 87 |
| 4.2.7.1 | L'exemple de l'antivenin FAV-Afrique | 89 |
| 4.3 | PROGRES RECENTS DANS LES ANTIVENINS DE NOUVELLE GENERATION | 90 |
| 4.3.1 | Vers des antivenins plus efficaces et plus sûrs | 90 |
| 4.3.2 | Petites molécules inhibitrices..... | 91 |
| 4.3.2.1 | Inhibiteurs de phospholipase A ₂ : varespladib et méthyl-varespladib | 91 |
| 4.3.2.2 | Inhibiteurs de métalloprotéinases : batimastat and marimastat | 92 |
| 4.3.3 | Antivenins recombinants..... | 92 |
| 4.3.3.1 | Oligonucléotides | 92 |
| 4.3.3.2 | Anticorps..... | 93 |
| 4.3.3.3 | Nanoparticules | 94 |
| 4.4 | TRAITEMENT DE SOUTIEN DES TROUBLES CLINIQUES INDUITS PAR LES ENVENIMATIONS | 95 |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 5 | POTENTIEL THERAPEUTIQUE | 98 |
| 5.1 | POTENTIEL THERAPEUTIQUE SUR LE SYSTEME CARDIOVASCULAIRE | 99 |
| 5.1.1 | Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)..... | 99 |
| 5.1.1.1 | L'histoire à succès du captopril (Lopril®)..... | 99 |
| 5.1.1.1.1 | Indications thérapeutiques du captopril (Lopril®)..... | 100 |
| 5.1.1.2 | Enalapril (Renitec®)..... | 101 |
| 5.1.2 | Les peptides natriurétiques..... | 101 |
| 5.1.3 | Les inhibiteurs des canaux calciques type-L..... | 103 |
| 5.1.4 | Les sarafotoxines..... | 103 |
| 5.1.5 | Les β -cardiotoxines | 104 |
| 5.2 | POTENTIEL THERAPEUTIQUE ET DIAGNOSTIQUE SUR L'HEMOSTASE | 104 |
| 5.2.1 | Médicaments et dispositifs médicaux de l'hémostase | 107 |
| 5.2.1.1 | Antiagrégants plaquettaires..... | 107 |
| 5.2.1.1.1 | Tirofiban (Agrastat®) modélisé à partir de l'échistatine ophidienne | 107 |
| 5.2.1.1.2 | Eptifibatide (Integrilin®) modélisé à partir de la barbourine ophidienne..... | 108 |
| 5.2.1.1.3 | Vipégitide modélisé à partir de la vixapatine ophidienne..... | 109 |
| 5.2.1.1.4 | Anfibatide modélisé à partir de l'agkisacucétine ophidienne | 110 |
| 5.2.1.2 | Traitements défibrinants | 110 |
| 5.2.1.2.1 | Ancrod..... | 110 |
| 5.2.1.2.2 | Batroxobine | 111 |
| 5.2.1.2.3 | Autres enzymes thrombine-like au potentiel défibrinant..... | 112 |
| 5.2.1.3 | Sutures biologiques | 113 |
| 5.2.1.3.1 | Batroxobine (Plateltex-Act®)..... | 113 |
| 5.2.1.3.2 | Batroxobine (Vivostat®)..... | 114 |
| 5.2.1.3.3 | Batroxobine en pansement hydrogel..... | 114 |
| 5.2.1.3.4 | Hémocoagulase® (Hémocoagulase agkistrodon) | 114 |
| 5.2.1.3.5 | Haempacth™ (Q8009, facteur Xa-like ophidien)..... | 115 |
| 5.2.1.4 | Traitement pro-coagulant..... | 115 |
| 5.2.1.4.1 | CoVase™ (V0801, facteur Va-like ophidien)..... | 115 |
| 5.2.1.4.2 | Facteur VIII ophidien..... | 116 |
| 5.2.1.5 | Traitements anticoagulants | 116 |
| 5.2.1.5.1 | Ximelagatran (Exanta®)..... | 116 |
| 5.2.1.5.2 | Bothrojaracine..... | 116 |
| 5.2.1.6 | Traitements fibrinolytiques | 117 |
| 5.2.1.6.1 | Alfimeprase..... | 117 |
| 5.2.1.6.2 | Fibrolase..... | 118 |
| 5.2.1.6.3 | RVV-73..... | 118 |
| 5.2.1.6.4 | Hannahpep | 118 |
| 5.2.1.6.5 | TSV-PA..... | 119 |
| 5.2.1.7 | Traitement antifibrinolytique | 119 |
| 5.2.2 | Tests diagnostiques issus du venin de serpent impliquant l'hémostase..... | 120 |
| 5.2.2.1 | Tests de coagulation..... | 120 |
| 5.2.2.1.1 | Temps de Reptilase | 120 |
| 5.2.2.1.2 | Dosage de la protéine C : Protac® et ProC Global® | 121 |
| 5.2.2.1.3 | Tests de résistance de la protéine C activée (RPCa)..... | 122 |
| 5.2.2.1.4 | Temps de coagulation à l'écarine et test chromogénique basé sur l'écarine | 124 |
| 5.2.2.1.5 | Tests de recherche d'un lupus anticoagulant | 126 |
| 5.2.2.2 | Dosage des facteurs de la coagulation | 128 |
| 5.2.2.2.1 | Facteurs V-like et Va-like | 128 |
| 5.2.2.2.2 | Facteur X-like et Xa-like..... | 129 |
| 5.2.2.3 | Tests de l'agrégation plaquettaire et de l'expression des récepteurs impliqués | 129 |
| 5.2.2.3.1 | La botrocétine | 130 |

| | | |
|-----------|---|-----|
| 5.2.2.3.2 | L'alboaggrégine-B | 130 |
| 5.2.2.3.3 | La convulxine..... | 131 |
| 5.2.2.3.4 | Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire | 131 |
| 5.3 | TESTS DIAGNOSTIQUES ISSUS DU VENIN DE SERPENT N'IMPLIQUANT PAS L'HEMOSTASE..... | 132 |
| 5.4 | POTENTIEL THERAPEUTIQUE EN ONCOLOGIE | 132 |
| 5.4.1 | Les désintégrines..... | 134 |
| 5.4.1.1 | Triflavine..... | 135 |
| 5.4.1.2 | Contorstrostatine | 136 |
| 5.4.1.3 | Eristostatine..... | 137 |
| 5.4.1.4 | Salmosine | 138 |
| 5.4.1.5 | Rhodostomine | 138 |
| 5.4.2 | Une métalloprotéase, la jararhagine..... | 138 |
| 5.4.3 | Les lectines de type C | 139 |
| 5.4.3.1 | BIL | 139 |
| 5.4.3.2 | Lébécétine et Lébectine | 139 |
| 5.4.3.3 | BJcuL | 140 |
| 5.4.3.4 | Rhodocétine, EMS16 et VP12 | 140 |
| 5.4.3.5 | Rhodocytine ou Aggrétine | 140 |
| 5.4.4 | Les phospholipases A ₂ ophidiennes (svPLA ₂)..... | 140 |
| 5.4.4.1 | dssPLA ₂ de <i>Daboia siamensis</i> | 141 |
| 5.4.4.2 | CC-PLA ₂ -1 et CC-PLA ₂ -2 de <i>C. cerastes</i> , MVL-PLA ₂ de <i>M. lebetina</i> | 141 |
| 5.4.5 | Les sérine-protéases thrombine-like | 142 |
| 5.4.5.1 | Crotalase..... | 142 |
| 5.4.5.2 | Batroxobine..... | 142 |
| 5.4.6 | Les L-amino-acide-oxidases (LAAOs)..... | 143 |
| 5.4.6.1 | LAAO d' <i>Ophiophagus hannah</i> | 143 |
| 5.4.7 | Les neurotoxines | 143 |
| 5.4.7.1 | Neurotoxine de <i>Naja atra</i> : la cobtrottoxine | 143 |
| 5.4.7.2 | Neurotoxine de <i>Crotalus durissus terrificus</i> : la crotoxine..... | 144 |
| 5.4.8 | Une myotoxine, la crotamine | 145 |
| 5.5 | POTENTIEL THERAPEUTIQUE, DIAGNOSTIC ET DE RECHERCHE EN NEUROLOGIE..... | 146 |
| 5.5.1 | La maladie d'Alzheimer..... | 146 |
| 5.5.1.1 | K49-P1-20..... | 146 |
| 5.5.1.2 | p-BTX | 147 |
| 5.5.1.3 | Venin de la vipère de Russell (RVV)..... | 147 |
| 5.5.1.4 | Dendrotoxines | 148 |
| 5.5.1.5 | Haditoxine..... | 148 |
| 5.5.2 | Les facteurs de croissance des nerfs (NGF)..... | 148 |
| 5.5.3 | Toxines de venin de cobra et déficits neurologiques (scléroses, encéphalomyélite allergique)..... | 149 |
| 5.5.3.1 | RPI-MN (pepteron) et RPI-78M (réceptin) | 150 |
| 5.5.4 | Myasthénie grave et dystrophie | 150 |
| 5.5.4.1 | α -bungarotoxine | 151 |
| 5.5.4.2 | Notexine | 151 |
| 5.5.4.3 | Crotamine..... | 151 |
| 5.5.5 | Micurotoxines et récepteurs GABA _A | 152 |
| 5.5.6 | Vénoïdes de serpent aux effets stimulants, nootropiques, antidépresseurs et antipsychotiques..... | 152 |
| 5.6 | POTENTIEL THERAPEUTIQUE EN ANALGESIE..... | 153 |
| 5.6.1 | Toxines analgésiques d'Elapidae | 154 |
| 5.6.1.1 | Mambalgines | 154 |
| 5.6.1.2 | Hannalgésine..... | 155 |
| 5.6.1.3 | Cobrotoxine..... | 156 |

| | | |
|----------|--|------------|
| 5.6.1.4 | Cobratoxine..... | 157 |
| 5.6.2 | Toxines analgésiques de <i>Crotalus durrisus terrificus</i> | 157 |
| 5.6.2.1 | Crotalphine..... | 158 |
| 5.6.2.2 | Crotoxine..... | 158 |
| 5.6.2.3 | Crotamine..... | 159 |
| 5.7 | POTENTIEL THERAPEUTIQUE EN MICROBIOLOGIE | 159 |
| 5.8 | POTENTIEL THERAPEUTIQUE EN HOMEOPATHIE..... | 160 |
| 5.9 | MEDECINE ANCESTRALE | 161 |
| 6 | DISCUSSION | 162 |
| 6.1 | LES ENVENIMENTS DE SERPENT ; UNE MALADIE TROPICALE NEGLIGEE ?..... | 162 |
| 6.2 | DES MILLIERS DE TOXINES MAIS PEU MEDICAMENTS A BASE DE VENIN | 169 |
| 7 | CONCLUSION..... | 172 |
| | ANNEXES | 174 |
| | BIBLIOGRAPHIE | 203 |
| | RÉSUMÉ / ABSTRACT | 239 |

Liste des Abréviations

AG : antigène

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (anciennement AFSSAPS)

AVC : Accident ischémique cérébral

bFGF : Facteur basique de croissance des fibroblastes

dRVVT : Temps du venin de la vipère de Russell dilué

DCI : Dénomination commune internationale

DL₅₀ : Dose Létale 50

DM : Dispositif médical

EA : Encéphalomyélite allergique

ECA : Test chromogène à l'écarrine

ECE-1 : Enzyme de conversion de l'endothéline-1

ECT : Temps de coagulation à l'écarrine

F : Facteur de coagulation

FDA : Food and Drug Administration

FVW : Facteur Von Willebrand

GP : Glycoprotéine

HTA : Hypertension artérielle

IDM : Infarctus du myocarde

IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion

IgG : Immunoglobuline G

LA : Lupus anticoagulant

MEC : Matrice extracellulaire

MDS : Médicament dérivé du sang

MTN : Maladie tropicale négligée

NAC : Nouveaux animaux de compagnie

NGF : Facteur de croissance des nerfs

OMS : Organisation mondiale de la santé

PC : Protéine C

RPCa : Résistance à la protéine C activée

RVV : Venin de la vipère de Russell

scFv : Single-chain variable fragment, fragment variable à chaîne unique

SEP : Sclérose en plaques

t-PA : Activateur du plasminogène de type tissulaire

TVTd : Temps de venin de taïpan dilué

VEGF : Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

Lexique

Les définitions ont été empruntées au dictionnaire de l'Académie nationale de médecine (<http://dictionnaire.academie-medecine.fr/>) et au Centre National de Ressources Textuelles et Lexicales (<https://www.cnrtl.fr/definition/>)

8^e décimale (hahnemannienne) : unité de mesure de dilution homéopathique, base essentielle dans la fabrication des préparations homéopathiques

Acétylcholine : neurotransmetteur du système nerveux autonome, médiateur chimique dans la transmission de l'influx nerveux qui se fixe sur les récepteurs du neurone postsynaptique, elle est bloquée par les neurotoxines postsynaptiques

Acétylcholinestérase : enzyme assurant le clivage de l'acétylcholine en catalysant spécifiquement la réaction d'hydrolyse des esters de la choline pour la régulation physiologique de la transmission de l'influx nerveux, elles sont inhibées par les toxines fasciculines

Action inotrope positive : augmentation de la force des contractions

Agueusie : perte de la fonction sensorielle du goût ou incapacité de reconnaître les saveurs

Anaphylactoïde : se dit d'un choc qui s'apparente aux phénomènes anaphylactiques, sans en avoir forcément l'origine. Il se distingue du choc anaphylactique par sa pathogénie non-immunologique, il est dû à une libération d'histamine et de leucotriènes par les leucocytes basophiles ou à d'autres modes de libération chimique d'histamine

Anatoxine : molécule dérivée d'une toxine caractérisée par la perte de ses propriétés toxiques sous l'effet du formol et de la chaleur tout en ayant conservé ses propriétés immunisantes et étant utilisée comme vaccin

Anoxie : réduction du taux d'oxygène distribué par le sang au niveau des cellules ou des tissus

Antagonisme : action opposée entre l'antidote et le venin sur le même système ; le venin déclenche une réaction de l'organisme qui est directement combattue par l'antidote

Antivenin : une fraction purifiée d'immunoglobulines ou des fragments d'immunoglobulines fractionnés à partir de plasma d'animaux qui ont été immunisés contre un ou plusieurs venins

Apodie : signifie littéralement « absence de pieds ». Caractéristique des espèces vertébrées ayant perdu leurs membres au cours de l'évolution ou ne les ayant jamais développées

Aranéisme : envenimation à la suite d'une morsure par une araignée

Arboricole : se dit d'un animal qui vit dans les arbres

Arthrodèse : opération qui a pour but de provoquer l'ankylose d'une articulation par fusion artificielle de ses surfaces contiguës

Biofilm : population microbienne fixée sur un support inerte ou vivant, mono- ou pluri spécifique (une ou plusieurs espèces), vivant en communauté étroite à l'intérieur d'une matrice constituée d'exopolymères, polysaccharidiques ou protéiques, dans un équilibre dynamique.

Ceinture scapulaire : structures anatomiques formée de deux os : la clavicule et la scapula (omoplate) situés à la partie supérieure du thorax, unissant les membres supérieurs au thorax par l'intermédiaire des muscles et ligaments de l'épaule

Chémosis : œdème conjonctival, le plus souvent inflammatoire, formant un bourrelet autour de la cornée

Choc cardiogénique : incapacité de la pompe ventriculaire à générer un débit sanguin suffisant permettant aux organes périphériques de subvenir à leurs besoins métaboliques. Il associe une baisse du débit cardiaque et des stigmates d'hypoxie tissulaire, en l'absence de signes d'hypovolémie. L'état de choc apparaît après une chute importante et durable de la pression artérielle (collapsus) due à une atteinte primitive de la pompe cardiaque

Compétition : propriété de l'effet antidote systémique, la compétition conduit à la substitution du toxique par l'antidote au niveau de son site effecteur. Elle est dite spécifique si le même site effecteur est touché ou para-spécifique (croisée) si un site voisin est également concerné

Diplopie : vision simultanée de deux images d'un même objet

Dose-dépendant : se dit de l'effet toxicologique des toxines, qui est proportionnel au rapport entre la quantité de toxine introduite et celle du récepteur correspondant

Effet indésirable : réaction nocive et non voulue à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150 ; survenant dans les conditions d'utilisation conforme ou non conforme aux termes de l'autorisation ou de l'enregistrement du médicament y compris en cas d'usage hors autorisation de mise sur le marché, de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, d'interaction, lors d'une prise pendant la grossesse, l'allaitement et lors d'une exposition professionnelle

Encombrement stérique : effet intervenant lorsque le volume occupé par un groupe fonctionnel d'un atome ou d'une molécule empêche une autre partie de celui-ci ou de celle-ci de réagir

Endothéline : peptide vasoconstricteur sécrété par les endothéliums vasculaires sous l'effet de l'angiotensine II

Envenimation : résultat de l'action pharmacologique du venin et de la réaction de l'organisme qui en découle

Épizootie : épidémie qui frappe les animaux

Extravasation : épanchement d'un liquide organique hors des vaisseaux ou des cavités qui le contiennent normalement

Facteur V : protéine plasmatique intervenant dans la voie de la coagulation sanguine. En activant le facteur V, certains venins de serpent exercent une action procoagulante

Fasciculation : secousse brève rarement isolée, plus souvent groupée de faisceaux musculaires résultant d'une excitabilité anormale de certaines unités motrices traduite sur l'électromyogramme par des potentiels d'unité motrice isolés de grande amplitude

Fasciotomie : section chirurgicale d'un fascia

Fibrinof ormation : transformation du fibrinogène en fibrine sous l'influence de la thrombine au 3^{ème} stade de la coagulation

Fibrinolyse : processus enzymatique de dissolution de la fibrine résultant en une lyse du caillot sanguin. En induisant la fibrinolyse, certains venins de serpent exercent une action anticoagulante

Fonction phospholipasique A₂ : fonction des neurotoxines présynaptiques qui leur confère leur activité toxique

Fouisseur : qui creuse le sol avec facilité. Se dit d'un animal, terrestre ou aquatique, qui creuse respectivement le sol et les sédiments pour y passer tout ou partie de sa vie ou s'y nourrir

Hématémèse : vomissement de sang, généralement rouge, parfois noirâtre, non spumeux

Hémorragipare : capable de provoquer une hémorragie

Hémoptysie : expectoration du sang provenant d'une hémorragie des voies respiratoires

Herpétofaune : partie de la faune constituée par les amphibiens et les reptiles. L'herpétofaune désigne la totalité de la population de ces animaux vertébrés tétrapodes ectothermes présents dans un milieu

Hirudine : anticoagulant extrait de la sangsue, prescrit aux patients allergiques à l'héparine

Hyperhémie : augmentation du débit sanguin dans un territoire

Hypersensibilité : réponse immunitaire excessive face à un allergène, manifestations pathologiques observées au niveau des tissus ou de l'organisme chez un individu sensible à un antigène

Hypersensibilité de type 1 : hypersensibilité médiée par les immunoglobulines E. Mécanisme de pontage des immunoglobulines E par l'allergène avec activation des mastocytes. La réaction clinique est une anaphylaxie systémique ou une réaction locale. C'est une hypersensibilité immédiate qui survient en quelques minutes (2 à 30 minutes chez un sujet sensibilisé)

Hypoesthésie : hyposensibilité à toute stimulation sensorielle, surtout tactile

Immunothérapie : traitement d'une maladie par une intervention sur le système immunitaire

Incidence : nombre total de morsures enregistrées pour 100 000 habitants par an

Intégrine : protéine transmembranaire jouant un rôle de récepteur permettant le transfert des messages extracellulaires vers le cytoplasme par la mise en relation d'une protéine du milieu extracellulaire avec une protéine du cytosquelette intracellulaire, bloquée par les toxines désintégrines

Médicament orphelin : se définit comme un médicament qui répond à un besoin de santé publique mais dont le développement peut être considéré comme « non rentable » pour l'industrie pharmaceutique du fait de la faible prévalence de l'affection (< 5 personnes/ 10 000 en Europe). Afin de stimuler la recherche et le développement dans ce secteur, l'Europe met en place depuis 1999 des mesures incitatives à l'attention des industriels pour ne pas écarter les patients atteints de maladies rares

Méléna : Sang noir évacué par l'anus, épais avec un aspect de goudron ou plus ou moins mélangé de matières fécales

Morbidité : nombre total de morsures suivies de troubles cliniques nécessitant des soins médicaux pour 100 000 habitants par an

Mortalité : nombre de décès annuels à la suite d'une morsure de serpent rapporté à 100 000 habitants

Mortinatalité : décès survenant avant ou pendant l'accouchement pour des fœtus ayant au moins 180 jours de gestation ou pesant plus de 1 000 g

Mydriase : état de dilatation de la pupille

Myoglobinurie : présence de myoglobine dans les urines

Ophidien : caractère qui se rapporte à la nature des serpents. Les ophidiens forment le clade Ophidia, incluant les espèces actuelles et toutes les espèces fossiles plus proches des serpents actuels que des autres reptiles actuels

Ophiophobie : phobie spécifique qui consiste en une peur excessive et irrationnelle des serpents, que ceux-ci soient venimeux ou non

Ophthalmie : toute affection inflammatoire de l'œil qu'il s'agisse de certaines conjonctivites ou d'une inflammation de l'œil entier

Ophthalmoplégie (ou paralysie oculomotrice extrinsèque) : paralysie des muscles extrinsèques du globe oculaire

Panhypopituitarisme : maladie hypophysaire génétique rare caractérisée par un déficit anté- et post-hypophysaire résultant en une insuffisance de synthèse ou de sécrétion d'une ou de plusieurs hormones

Paratope : site par lequel la molécule d'anticorps se lie à un épitope

Paresthésie : sensation subjective pénible, voire douloureuse, variée, comparée habituellement à des fourmillements, des picotements, des engourdissements, des constrictions localisées ou de marche sur du coton, etc.

Pathognomonique : signe, symptôme qui caractérise spécifiquement une maladie, qui permet le diagnostic certain d'une maladie

Phlyctène : ampoule vésiculeuse remplie de sérosité, généralement transparente, qui s'amasse sous l'épiderme

Phospholipide : lipide essentiel de l'architecture de la membrane cytoplasmique jouant un rôle fondamental dans la coagulation. En hydrolysant les phospholipides, les venins de serpent exercent une action anticoagulante

Pierre noire : fragment d'os torréfié aux propriétés absorbantes provenant d'Inde et arrivée en Europe en 1650. Placée sur la plaie, elle aurait la capacité d'en extraire le venin et se détacherait spontanément une fois le venin absorbé

Plantivenin : anticorps polyclonaux recombinants d'origine végétale (appelés pluricorps) agissant contre les toxines du venin de serpent et fabriqués par une approche de biologie synthétique

Pliocène : époque de l'échelle des temps géologiques qui s'étend de 5,333 millions à 2,58 millions d'années.

Poïkilotherme : animal dont la température centrale dépend des variations thermiques du milieu

Priapisme : état pathologique d'érection prolongée, souvent douloureuse, sans excitation ni désir sexuel, n'aboutissant à aucune éjaculation

Prévalence : nombre de cas à un moment précis

Prodrogue : également appelé promédicament, c'est une substance qui est administrée sous une forme inactive et qui est métabolisée *in vivo* en un métabolite actif, pharmacologiquement actif

Protéine C : protéine qui bloque les réactions physiologiques de la coagulation par hydrolyse de certains facteurs de la cascade et qui déclenche la fibrinolyse. En activant la protéine C, les venins de serpent exercent une action anticoagulante

Protéine recombinante : protéine produite à partir d'un gène recombinant qui a été inséré dans un organisme hôte, généralement une cellule bactérienne, une levure, une cellule d'insecte ou une cellule de mammifère. Le gène est inséré dans un vecteur d'ADN, tel qu'un plasmide, qui est capable de se répliquer dans l'organisme hôte. Le vecteur d'ADN contenant le gène est ensuite introduit dans les cellules hôtes

Prothrombine : glycoprotéine précurseur de la thrombine dans la voie de la coagulation sanguine, sa transformation en thrombine déclenche la coagulation du sang. En activant la prothrombine, les venins de serpent exercent une action procoagulante

Ptosis : déroulement plus ou moins important de la paupière supérieure et impotence totale ou partielle du muscle releveur, qui provoque un abaissement plus ou moins marqué du bord inférieur de la paupière

Purpura : syndrome caractérisé par une éruption cutanée de taches rouges ou bleues, ne s'effaçant pas à la pression, et consécutives à des hémorragies provoquées notamment par des altérations de la paroi capillaire, de la crase sanguine, en rapport avec des maladies d'origine infectieuse, toxique etc.

Radiotélémetrie : mesure de la distance (ici, d'un serpent) par les ondes radio (radiorepérage)

Sensibilité : en statistique, la sensibilité d'un test correspond à sa capacité à donner un résultat positif lorsque l'hypothèse est vérifiée

Scorpionisme : envenimation d'importance médicale à la suite d'une piqûre de scorpion

Stimulation immunologique : propriété de l'effet antidote systémique qui conduit à une élimination rapide du toxique par phagocytose et destruction des antigènes avant ou après complexion par le complément ou par prolifération lymphocytaire en réponse au stimulus inflammatoire et la production de cytokines

Stroma : tissu qui constitue la substance de base, la charpente d'un organe, d'une structure anatomique

Substrat chromogénique : substance sur laquelle s'exerce l'action d'une enzyme et dont la composition chimique produit un produit coloré visualisable en microscopie optique. Il est utilisé lors des procédures de marquage dans les protocoles de coloration immunohistochimiques

Spécificité : en statistique, la spécificité d'un test correspond à sa capacité à donner un résultat négatif lorsque l'hypothèse n'est pas vérifiée

Sublétal : qui nuit sans tuer

Temps de venin de vipère Russell dilué (diluted Russell Viper Venom Time dRVVT) : test de coagulation réalisé pour la recherche d'anticoagulant circulant de type lupique (lupus anticoagulant)

Technologie dite « omique » : technologies qui ont considérablement modifié l'échelle des données analysables et la forme des protocoles de recherche scientifique. Habituellement, les scientifiques se basent sur des hypothèses de recherche dans lesquelles une question/hypothèse est clairement articulée. Ils obtiennent ensuite des données qui viendront confirmer ou infirmer cette hypothèse. Or, avec les technologies « omiques », il n'est plus nécessaire de poser une question précise pour débiter une recherche. En effet, les scientifiques peuvent rassembler de nombreuses données génomiques ou protéomiques dans leurs études sans se baser sur une hypothèse initiale et attendre la production de ces données avant de formuler et de tester différentes hypothèses biologiques

Test au Tensilon : également appelé test à l'édrophonium, c'est un test pharmacologique utilisé pour le diagnostic de certaines maladies neuronales. L'édrophonium est injecté par voie intraveineuse, il permet l'accumulation d'acétylcholine dans les jonctions neuromusculaires, et rend plus d'acétylcholine disponible pour les récepteurs musculaires, augmentant ainsi la force musculaire chez les patients souffrant de troubles neurologiques induits par le venin

Thériaque : préparation connue depuis l'Antiquité, contenant plus de cinquante composants appartenant aux trois règnes de la nature (parmi lesquels une dose assez forte d'opium et de la chair de vipère) et ayant des vertus supposées toniques et efficaces contre les venins, les poisons et certaines douleurs

Thrombine : enzyme de la voie de la coagulation sanguine provenant de la prothrombine qui transforme le fibrinogène en fibrine. Les enzymes thrombiniques du venin de serpent exercent une action procoagulante

Toxicité d'un venin : résultante de l'action pharmacologique de ses différents composants et de la réponse de l'organisme envenimé

Toxidrome : encore appelé syndrome toxique, il est une « empreinte clinique », caractérisée par une constellation classique de symptômes et de signes dus aux effets toxiques de substances chimiques dans l'organisme

Tradipraticien : artisan qui prétend guérir ou qui fait profession de guérir par des moyens empiriques

Trémulation : tremblement à secousses rapides que l'on observe à la suite d'une brusque contraction musculaire

Trismus : contracture des muscles masticateurs, bloquant l'ouverture de la mâchoire, d'abord intermittente puis permanente et irréductible

Trochisque : « petite pastille » en grec ; composition sèche (se dit des pastilles de vipères entrant dans la composition de la Thériaque)

Tropisme : réaction d'orientation dans une direction

Venin : dans cette thèse, le venin sera discuté dans le cadre de la définition suivante : « une substance toxique (composée d'une ou plusieurs toxines) provoquant une lésion physiologique dose-dépendante qui est transférée passivement ou activement d'un organisme au milieu interne d'un autre organisme via un mécanisme de délivrance et une lésion mécanique » proposée par *Nelsen et al.* en 2014

Vénoïde : produit ou composé généré à partir de venin de serpent

Vénomique : études protéomiques, transcriptomiques et génomiques du venin

Vitrectomie : ablation chirurgicale du corps vitré qui peut intéresser sa partie postérieure (vitrectomie postérieure), antérieure (vitrectomie antérieure), ou sa quasi-totalité

Xénogreffe orthotopique : greffe effectuée sur un organisme appartenant à une espèce animale différente de celle du donneur et se situant à sa place normale

Zoonose : maladie infectieuse transmissible, dans les conditions naturelles, des animaux vertébrés à l'Homme

Liste des figures

- Figure 1. Représentants de l'ordre des squamates
- Figure 2. Arbre phylogénétique des espèces de serpents à partir de l'ordre des Serpentes
- Figure 3. Serpents *Anilius scytale* de la classification de Linné, 1758 (infraordre des Alétinophidiens) et *Xerotyphlops vermicularis* de la classification de Merrem, 1820 (infraordre des Scolécophidiens)
- Figure 4. Appareil venimeux de la vipère de Russell (*Daboia siamensis*)
- Figure 5. Appareil venimeux des serpents
- Figure 6. Anatomie de la denture des quatre groupes de serpents
- Figure 7. Jonction neuromusculaire illustrant les sites d'action de certaines toxines
- Figure 8. Chronologie d'une envenimation par Viperidae
- Figure 9. Chronologie d'une envenimation par Elapidae
- Figure 10. Comparaison entre les estimations actuelles et antérieures des envenimations et des décès dus aux morsures de serpents
- Figure 11. Répartition géographique du nombre estimé d'envenimations et de décès par morsure de serpent
- Figure 12. Incidence et sévérité des morsures de serpent dans le monde
- Figure 13. Distribution mondiale de la morbidité ophidienne
- Figure 14. Antivenin Viperfav™
- Figure 15. Distribution de l'incidence des morsures de serpent en France métropolitaine
- Figure 16. Réduction de la diffusion de venin par la pose d'un bandage compressif
- Figure 17. Exemples d'antivenins de serpent
- Figure 18. Le Docteur Albert Calmette
- Figure 19. Schéma de la production d'antivenin de serpent
- Figure 20. Recueil du venin de serpent à la Liverpool School of Tropical Medicine
- Figure 21. Traite du venin (*Vipera palaestinae*)
- Figure 22. Aspect macroscopique du produit des antivenins lyophilisés
- Figure 23. IgG et fragm'nts d'IgG développés contre les composants du venin de serpent
- Figure 24. Inquiétudes concernant un antivenin largement commercialisé en Afrique sub-saharienne
- Figure 25. Facture d'hôpital de Todd Fassler après son séjour de cinq jours dans un hôpital étasunien en 2015
- Figure 26. Cercle vicieux de la situation actuelle des antivenins
- Figure 27. Vaccin Inoserp™ Panafricain
- Figure 28. Structures chimiques du (A) varespladib et (B) methyl-varespladib
- Figure 29. Structure chimique du captopril
- Figure 30. Structures et séquences d'acides aminés du peptide natriurétique de type C (CNP), du *Dendroaspis* peptide natriurétique (DNP) et du Cenderitide (CD-NP)
- Figure 31. Mode d'action des venins sur l'hémostase
- Figure 32. Echistatine, motif RGD, tirofiban
- Figure 33. Interaction de la molécule de fibrinogène avec la glycoprotéine GP IIb/IIIa
- Figure 34. Barbourine, motif KGD, eptifibatide
- Figure 35. Principe du test de PCa par mesure d'un temps noscarine en présence de RVV-V
- Figure 36. Principes des tests de résistance à la protéine C activée
- Figure 37. Mécanisme d'action du dRVV sur la cascade de la coagulation
- Figure 38. Test de dépistage du dRVVT
- Figure 39. Mécanismes d'action des toxines du venin de serpent sur les cellules tumorales
- Figure 40. La Thériaque
- Figure 41. Alcool vipérine
- Figure 42. Feuille de route de la stratégie de prévention et de lutte contre l'envenimation par les morsures de serpent de l'OMS
- Figure 43. Cercle vertueux de la situation des antivenins

Figure 43. Tâches scientifiques, technologiques et politiques nécessaires à l'amélioration de la prévention et du traitement des morsures de serpents

Liste des tableaux

- Tableau 1. Principales enzymes présentes dans les venins de serpent
- Tableau 2. Principales toxines de venins de serpent
- Tableau 3. Score clinique de gravité du syndrome vipérin
- Tableau 4. Méthodes de diagnostic de l'envenimation par morsure de serpent couramment utilisées en clinique dans différentes régions du monde
- Tableau 5. Effet antidote par les plantes
- Tableau 6. Propriétés pharmacocinétiques de l'immunoglobuline et de ses fragments
- Tableau 7. Échelle de gradation de la gravité des morsures de serpent et traitement attendu
- Tableau 8. Médicaments approuvés pour les soins de soutien aux patients souffrant d'envenimation par morsure de serpent, en plus de l'antivenin
- Tableau 9. Effets des familles de protéines ciblant le système de l'hémostase sanguine
- Tableau 10. Désintégrines ophidiennes à activité antitumorale

Liste des annexes

- Annexe 1. Mécanisme de la transmission neuromusculaire
- Annexe 2. Mécanisme de l'hémostase et de la coagulation plasmatique
- Annexe 3. Profils cliniques d'envenimation par des serpents d'importance médicale
- Annexe 4. Législation française relative à la détention d'animaux venimeux
- Annexe 5. Technique de pression-immobilisation
- Annexe 6. Les quatre types d'hypersensibilité selon la classification de Gell et Coombs
- Annexe 7. Médicaments approuvés par l'autorité sanitaire française dérivant de toxines ophidiennes et commercialisés sur le marché français en 2023
- Annexe 8. Médicaments issus de toxines de venins ophidiens ou toxines ophidiennes ayant un effet sur le système cardiovasculaire
- Annexe 9. Médicaments issus de toxines de venins ophidiens ou toxines ophidiennes ayant un effet sur l'hémostase
- Annexe 10. Dispositifs médicaux issus de toxines de venins ophidiens ayant un effet sur l'hémostase
- Annexe 11. Résumé des tests diagnostiques issus du venin de serpent impliquant l'hémostase
- Annexe 12. Toxines ophidiennes au potentiel thérapeutique en oncologie
- Annexe 13. Toxines ophidiennes au potentiel thérapeutique, diagnostic et de recherche en neurologie
- Annexe 14. Toxines ophidiennes au potentiel thérapeutique en analgésie
- Annexe 15. Tribune au « Monde » de Kofi Annan, juin 2018

1 INTRODUCTION

Les serpents venimeux ont fait l'objet d'une attraction publique durant toute l'histoire de l'humanité, en grande partie en raison du danger inséparable auquel on les attache et du hiatus étonnant entre un animal parfois de petite taille, d'apparence souvent fragile, et les dommages dévastateurs qu'il peut infliger [1]. La plupart des civilisations le positionnant en divinité fondatrice, le serpent est aux yeux de l'homme une source de fascination, comme le révèlent les innombrables récits mythiques qui en font état (les mythes de création et de destruction du monde ou de civilisations en Mésopotamie, dans la mythologie hébraïque, en Inde, en Grèce et en Afrique [2]). Les représentations culturelles souvent fantasmagoriques des serpents ont probablement contribué à retarder l'étude de ces animaux par la communauté scientifique [3].

Afin de justifier le choix de ce sujet de thèse doctorale, cette introduction vise à sensibiliser à l'importance médicale des envenimations ophidiennes dans le monde, tout comme à soulever l'importance pharmaceutique du venin de serpent, en tant que potentiel thérapeutique.

Ce que nous appelons ici envenimation est le processus par lequel la sécrétion glandulaire toxique du serpent est injectée dans une proie ou un ennemi via un système de livraison dédié [4], résultat d'une morsure. Les envenimations ophidiennes ont un impact sur la santé humaine ; elles sont une cause importante de morbidité et de mortalité au niveau international [5]. Même si l'incidence mondiale réelle et la gravité des envenimations ophidiennes restent inconnues, le nombre d'envenimations dues aux morsures de serpent pourrait dépasser cinq millions par an, entraînant 125 000 décès [6], [7]. Outre la moyenne estimée de personnes mourant d'envenimations, nombre de survivants endurent des complications tragiques. Chaque année, plus de 300 000 individus développent des séquelles graves, physiques et mentales, à la suite d'une morsure de serpent [8], [9]. Toutefois, le poids de la souffrance humaine causée par les morsures de serpent reste souvent méconnu, invisible, inaudible [10], [8] et même caché [11]. Puisque peu d'Européens et de Nord-Américains sont directement concernés par ce fardeau, les envenimations ophidiennes n'ont historiquement reçu qu'une faible attention des organismes de financement, des autorités de santé publique, de l'industrie pharmaceutique et des défenseurs de la santé. Ce faible intérêt à l'égard des envenimations a pour conséquence une efficacité discutable des interventions visant à réduire l'impact social des morsures de serpent [12].

Dans les mythes, croyances et légendes, pour chaque représentation des serpents comme des êtres maléfiques, il y a au moins une représentation égale des serpents comme des êtres hautement vénérés [13]. Sur la base de ce modèle, dans cette thèse prédominera l'image dualiste de l'animal, plutôt que son image uniquement négative. Effectivement, ce même venin responsable de tragédies démesurées relève d'un intérêt tout particulier auprès de scientifiques qui ont compris que malgré sa dangerosité, il n'en avait rien de moins qu'un potentiel thérapeutique considérable. L'étude du mécanisme d'action et de la composition du venin promet de nouvelles perspectives de recherche séduisantes, s'ajoutant à celles ayant déjà démontré leur intérêt dans nos stratégies de soin.

Serait-ce un hasard que le sigle de la pharmacie comporte un serpent ? Le serpent d'Asklépios, dieu grec de la médecine se dressant vers la coupe d'Hygie, déesse de la santé, relate de la forte symbolique du serpent au cours de l'Antiquité. Dans la mythologie de plusieurs civilisations, le serpent est le gardien des connaissances permettant de secourir l'Homme. Il est probable qu'outre les symboles établis de la médecine [14], de guérison [15] et de gardien du savoir [2], nos ancêtres avaient imaginé les horizons positives dans le domaine de la santé que nous offre ce reptile.

Les principaux composants de la plupart des venins sont des protéines (dont les toxines et les enzymes) ainsi que des peptides. Comme les peptides de venin ciblent un nombre de canaux et de récepteurs [16], leur spécificité, leur puissance et leur stabilité extrêmement élevées pour des cibles moléculaires particulières sont des propriétés rentables à étudier pour le développement de médicaments, les rendant scientifiquement très intéressants [17]. Certaines toxines ont des qualités remarquables pour les méthodes pharmacologiques à l'exemple des tests diagnostiques ainsi qu'en tant que nouveaux agents thérapeutiques pour traiter diverses pathologies d'incidence planétaire. Il existe à ce jour quatre médicaments approuvés par l'autorité sanitaire française et commercialisés sur notre territoire qui dérivent directement de peptides ou de protéines de venin [18].

De nos jours, la recherche de nouveaux candidats médicaments semble se concentrer davantage sur les agents anticancéreux [19], qui sont commercialement lucratifs. Néanmoins, il existe un potentiel certain pour le développement de nouveaux médicaments basés sur des toxines de venin dans les aires thérapeutiques du système cardiovasculaire, de l'hémostase, de l'oncologie, de la neurologie, de l'analgésie et de la microbiologie [20]. Ces domaines attendent de l'innovation. Pourtant, malgré les progrès impressionnants réalisés par les études de toxicologie cliniques et moléculaires, les propriétés spécifiques de la plupart des venins et leurs effets sur la biologie cellulaire humaine restent largement inconnues. La biodiversité étant un héritage de l'humanité [21], c'est dans ce contexte que des sociétés scientifiques telle que la Société Française pour l'Étude des Toxines (dont je fais partie) adoptent une fonction fondamentale dans la contribution au progrès permanent du niveau scientifique, technique ainsi que de la qualité de l'enseignement dans cette sphère [22].

A l'instar de la représentation contradictoire qui est faite du serpent dans la mythologie, quelquefois puissance vertueuse, quelquefois mortifère, véritable division du Bien et du Mal [3], [23], du faste et du néfaste [24], d'un poison et d'une source de vie et de santé [25], [2] ce manuscrit œuvrera à mettre en lumière la dualité des deux aspects positifs et négatifs du venin.

Le travail présent se concentrera sur l'importance médicale mondiale des envenimations ophidiennes, les challenges que représentent la prévention, l'immunothérapie, la recherche et les politiques de santé pour faire face à ces dernières, ainsi que l'immense potentiel thérapeutique de ces « armes biochimiques » que représentent les toxines.

Comme l'a si bien exprimé Paracelse en 1537 dans son livre « Sieben defensionen » et comme on nous l'enseigne durant le premier cours de pharmacie au concours français des études médicales « *Tout est poison, rien n'est poison : c'est la dose qui fait le poison* ».

2 LES SERPENTS DANS LE REGNE ANIMAL

2.1 Portrait des serpents

L'étude correcte de la toxicologie des morsures de serpent ainsi que son importance médicale nécessite une compréhension de la zoologie des serpents [17].

Les serpents, ou ophidiens, sont caractérisés notamment par l'allongement considérable de leur corps et l'absence de membres. Ce sont des prédateurs, ils ont donc un régime zoophage. À quelques exceptions près (par exemple, les serpents mangeurs d'œufs), ils soumettent leur proie par la constriction, la morsure agressive, la mastication, ou en utilisant du venin [26]. Au cours de leur évolution, les serpents ont conquis les climats les plus extrêmes et les biotopes les plus variés, des déserts arides jusqu'aux forêts boréales et aux montagnes humides [2]. En milieu terrestre, les serpents venimeux occupent des niches écologiques s'étalant du milieu marin jusqu'à des altitudes supérieures à 4000 mètres [17]. Au sein de la classe des reptiles, les serpents constituent une communauté à la fois homogène et fortement diversifiée, formant un maillon important des chaînes écologiques [2].

2.2 Origine et évolution des serpents

A une époque où les grands dinosaures dominent encore, apparaissent les serpents [3].

L'origine des serpents remonte à la période du Carbonifère, probablement pendant le Viséen. Le plus ancien fossile attribuable aux serpents a été trouvé en Ecosse et date de 340 à 330 millions d'années. A titre de comparaison, les premiers mammifères remontent à 220-205 millions d'années et *Homo sapiens sapiens* (l'homme moderne) à 90 000 ans [2].

Selon la classification phylogénétique du naturaliste Linné en 1758 [27], les serpents appartiennent à la classe des reptiles et à l'ordre des squamates et sont nommés ainsi car leur peau est squameuse (recouverte d'écailles) [28]. Cet ordre est partagé avec les lézards et les amphibènes, qui représentent les animaux les plus étroitement apparentés aux serpents dans la faune actuelle [2].

Les serpents se distinguent des amphibènes par leur aspect externe non annelé, mais leur aspect externe est parfois si proche de celui des lézards apodes que la distinction entre ces deux groupes doit

faire appel à une analyse minutieuse de critères anatomiques (ostéologie crânienne et vertébrale, structure du cristallin et de la rétine) [2]. Il est possible de retracer les grandes étapes de l'histoire des reptiles grâce à l'évolution de leur crâne. En se fondant sur les ressemblances entre le serpent et le lézard, on a pu penser que les lézards et les serpents descendaient d'un ancêtre commun. L'étude des fossiles n'a pas permis de plaider en faveur de cette hypothèse et on admet aujourd'hui que les serpents descendent des lézards [2]. Les éperons pelviens sont la partie extérieurement visible des restes vestigiaux de pattes chez les serpents primitifs, comme les boas et les pythons [29].

La Figure 1 illustre les trois principaux sous-groupes comprenant des espèces apodes, et formant l'ordre des squamates : un amphibène, un lézard et un serpent.



Figure 1. Représentants de l'ordre des squamates [30]–[32]

En haut à gauche est représenté un amphibène, *Amphisbaena alba* premièrement décrit par Linnaeus en 1758. A côté en haut à droite, un lézard, *Heloderma suspectum* premièrement décrit par Cope en 1869 et en bas, un serpent, *Vipera aspis* premièrement décrit par Linnaeus en 1758. (Les droits d'usage pour ces images ont été vérifiés – Creative Commons Licenses).

2.3 La diversité des serpents

Les serpents forment le clade des ophidiens (= *Serpentes*) [33] et sont répartis en deux principaux infraordres : *Scolécophidia* et *Aléthinoiphidia* [34]. Le clade des Serpentes comprend 4038 espèces en décembre 2022 [35] distribués dans 27 familles (Figure 2) [6]. A titre de comparaison, environ 2600 espèces de serpents étaient reconnues en 1994 [2]. La répartition entre ces deux infraordres est inégale par leur nombre ; on compte environ sept fois plus d'espèces chez les aléthinoiphidiens que chez les scolécophidiens [36], [37].

Les scolécophidiens sont de petits serpents, popularisés dans la littérature francophone sous la désignation de serpents-minutes. Ils sont non venimeux, inoffensifs pour l'homme. Répartis dans les pays tropicaux et tempérés chauds, ce sont des fousseurs à l'allure de ver de terre avec de petites écailles.

Les aléthinoiphidiens sont les serpents « typiques » avec de larges écailles, dont la taille varie d'une vingtaine de centimètres à une dizaine de mètres, et qui sont adaptés aux modes de vie les plus variés (terrestres, aquatiques, arboricoles, fousseurs). L'appareil de préhension (la bouche et les mâchoires) a évolué distinctement dans ces deux groupes ; les deux moitiés de la mandibule sont fixées l'une contre l'autre chez les scolécophidiens et les deux mandibules sont indépendantes chez les aléthinoiphidiens. Ces caractéristiques singulières expliquent la divergence de leur habitude de prédation. Les scolécophidiens sont adaptés à la capture et l'ingestion de petites proies (vers et arthropodes) alors que les aléthinoiphidiens ont la capacité d'avaler de grosses proies, parfois plus épaisses encore que le diamètre de leur propre corps [2]. La Figure 3 illustre les deux infraordres (aléthinoiphidiens et scolécophidiens).

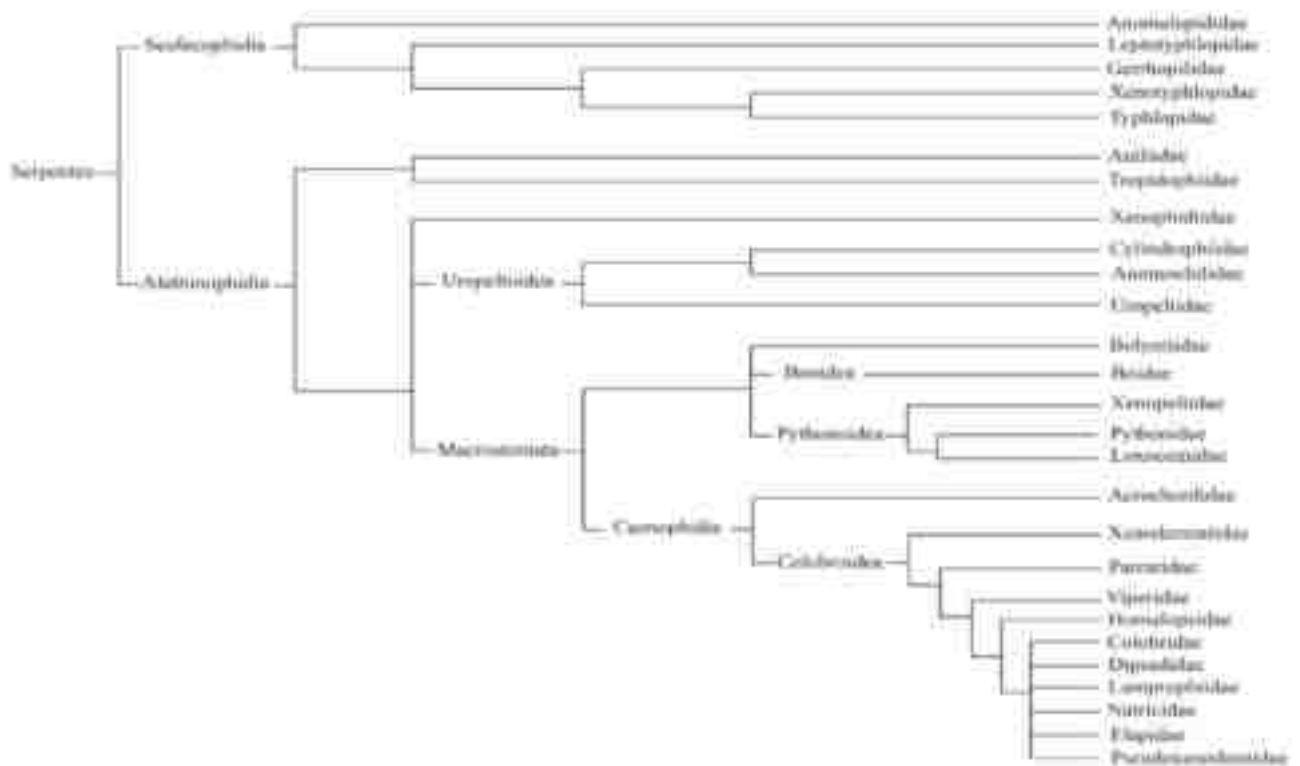


Figure 2. Arbre phylogénétique des espèces de serpents à partir de l'ordre des Serpentes [34]



Figure 3. Serpents *Anilius scytale* de la classification de Linné, 1758 (infraordre des Alétiophidiens) et *Xerotyphlops vermicularis* de la classification de Merrem, 1820 (infraordre des Scolécophidiens) [38], [39]

A gauche, le serpent *Anilius scytale*, premièrement décrit par Linnaeus en 1758, un serpent rouleau d'Amérique du Sud, de la famille des Aniliidés de l'infraordre des Alétiophidiens.

A droite, le serpent *Xerotyphlops vermicularis*, premièrement décrit par Merrem en 1820, un serpent-minute de Turquie de l'infraordre des Scoléphiens. (Les droits d'usage pour ces images ont été vérifiés – Creative Commons Licenses).

2.4 Les serpents venimeux

La plupart des serpents sont inoffensifs [40]. Sur les plus de 4000 espèces décrites dans le monde [35], il y aurait selon Chippaux [3], 600 espèces venimeuses et ainsi potentiellement dangereuses pour l'Homme. Swaroop et Grab [41] écrivaient en 1954 que moins de 200 espèces de serpents seraient dangereuses pour l'homme et Russell estime que 15% des espèces de serpents représentent une menace [42]. Selon Chippaux, moins d'une cinquantaine d'espèces posent un problème de santé publique tangible sur les 200 espèces responsables d'envenimations sévères engendrant un risque de morbi-mortalité [3].

Les espèces dites venimeuses appartiennent aux familles des *Atractaspididae*, des *Elapidae*, des *Colubridae* et des *Viperidae* [43]–[45]. Une grande partie de l'herpétofaune venimeuse mondiale médicalement importante a été identifiée [46], cependant, de nouvelles espèces d'intérêt clinique et toxinologique [47]–[50] continuent d'être découvertes [17]. Les espèces présentant une incidence très élevée d'envenimations peuvent être la cause principale de la charge élevée de morsures de serpent dans une localité [51], indépendamment de la présence d'autres espèces [52].

Les serpents venimeux produisent naturellement des toxines chimiques qu'on peut raccourcir, par intention de vulgarisation scientifique, par le terme de venin [53].

Le venin peut être défini au sens large comme "*une sécrétion, produite dans une glande spécialisée d'un animal et transmise à l'animal cible par l'infliction d'une blessure, aussi minuscule soit-elle, qui contient des molécules qui perturbent les processus physiologiques ou biochimiques normaux de manière à faciliter l'alimentation ou la défense de l'animal producteur*" [54], [55].

Quel que soit le type de serpent venimeux, les conséquences à long terme d'une morsure de serpent peuvent être dévastatrices [56]. La majeure partie des cas d'empoisonnement appartiennent aux morsures par les serpents, selon une étude sur le profil épidémio-toxicologique des intoxications par le poison [57] et les morsures de serpent sont la principale cause d'envenimation dans le monde [58].

3 VENIN ET ENVENIMATIONS

« *La morsure de serpent tue. Elle mutile. C'est arrivé hier. C'est arrivé aujourd'hui. Ça arrivera demain* ».

« *C'est la façon la plus ignorée de mourir au monde.* » [56]

3.1 Qu'est-ce que le venin ?

Il a été étonnamment difficile d'élaborer une définition unanimement acceptée du « venin ». Une grande partie de la littérature, même moderne, a continué à décrire le venin comme des "sécrétions salivaires" [59], [60]. Nelsen *et al.*, après une évaluation critique de 28 définitions du venin étudiées à partir d'une revue de la littérature, en proposent une version plus synthétique : « *une substance toxique (composée d'une ou plusieurs toxines) provoquant une lésion physiologique dose-dépendante qui est transférée passivement ou activement d'un organisme au milieu interne d'un autre organisme via un mécanisme de délivrance et une lésion mécanique* » [61].

Les appellations "venin" et "toxine" font référence aux différents modes de transmission d'un composé toxique, plutôt qu'à la chimie du composé lui-même. Les toxines (et les poisons) sont généralement ingérées ou rencontrées passivement, tandis que les venins sont produits et logés dans des structures spécialisées associées à un dispositif d'administration. La distinction est importante car les pressions de sélection naturelle qui conduisent leur évolution découlent directement de leurs fonctions distinctes [62].

3.2 Envenimations par les serpents

3.2.1 Évolution de la fonction venimeuse, responsable des envenimations

Les venins de serpent font partie d'un ensemble : l'appareil venimeux qui permet la fonction venimeuse.

La fonction venimeuse est apparue progressivement : les serpents vivants les plus primitifs ne montrent aucun signe de sécrétions biologiquement actives dans la bouche [33]. C'est seulement chez les colubroïdes, après une longue histoire évolutive, qu'apparaît la fonction venimeuse. On a longtemps

pensé que les serpents venimeux étaient les plus évolués. Or, certains colubridés ayant perdu leur fonction venimeuse secondairement, celle-ci serait antérieure et par conséquent, dans ce groupe, les colubridés venimeux seraient précurseurs chez les colubroïdes [2]. En l'absence quasiment totale de fossiles, l'origine et l'évolution ultérieure des serpents venimeux doivent être déduites de la connaissance que nous avons de leurs représentants modernes [63].

On peut supposer que si les serpents ont effectivement évolué à partir de reptiles de type lézard qui possédaient des glandes salivaires sur les deux mâchoires, seules celles de la mâchoire supérieure ont évolué vers une glande complètement ramifiée qui sécrétait d'abord une enzyme, qui s'est ensuite transformée en substances toxiques [33]. Chez les serpents venimeux, la genèse des glandes à venin proviendrait donc d'une spécialisation distinctive des glandes labiales [3]. Le fait que la glande venimeuse soit dérivée de la glande salivaire est un argument en faveur d'une fonction de prédation de la fonction venimeuse dans un premier temps, et d'une fonction de défense secondairement [45].

Le développement de glandes complexes a favorisé l'apparition de substances biologiquement actives comme les enzymes qui outre leurs propriétés digestives, servent à affaiblir la proie, la rendant plus facile et plus sûre à manipuler. Dès le début, les serpents ont montré une tendance à se nourrir de grandes proies qui ont probablement été d'abord maîtrisées par des moyens mécaniques [33] avant que les venins ne se spécialisent et développent des capacités exécutives et immobilisatrices. Certaines des enzymes semblent avoir évolué ensuite pour se transformer en toxines [3]. Il est facile d'envisager la pression sélective sur des organismes qui produisent dans un premier temps des enzymes qui aident, un tant soit peu, la capture des proies - plus la sécrétion est effective (toxique) dans son rôle d'immobilisation, plus elle est sous pression sélective positive.

On peut concevoir qu'un processus de coévolution antagoniste [59] ait eu lieu chez les serpents au regard d'un côté, des toxines dérivant des enzymes digestives et de l'autre, de la résistance à leur propre venin par les antitoxines provenant des inhibiteurs d'enzymes (protéines du sérum de serpent chargées de protéger l'animal contre son propre venin auquel cas celui-ci pénétrerait dans la circulation sanguine) [3].

3.2.2 Anatomie de l'appareil venimeux

L'appareil venimeux est une machine complexe et élaborée chez le serpent qui associe une glande spécialisée où le venin sera produit [64] ainsi qu'un crochet venimeux et un dispositif permettant d'injecter le venin dans les tissus de la proie ou de l'offenseur [3] (Figure 4). Selon la taille des crochets, le venin est injecté par voie sous-cutanée ou intramusculaire [12].

L'appareil venimeux de certains serpents, spécialement celui des solénoglyphes, apparaît comme l'un des plus perfectionnés du monde animal [2].

Concernant l'anatomie de l'appareil venimeux des serpents, les crochets sont des dents plus grandes que les autres par lequel s'écoule le venin et qui facilite son injection lors de la morsure. Les serpents sont répartis en quatre groupes en fonction de l'anatomie de leur denture [2], [65] (Figure 5 et 6) :

- Les **aglyphes** sont dépourvus de crochets et souvent de glandes à venins (certaines couleuvres sécrètent une salive plus ou moins toxique). Ils sont représentés par les serpents non colubroïdes et par de nombreuses couleuvres.
- Les **opisthoglyphes** possèdent une dent située sur l'aspect postérieur de chaque moitié de la mâchoire supérieure, plus grande que les autres, qui est creusée d'un canal facilitant l'écoulement du venin. C'est une denture fréquente des Colubrinae. *A priori*, ils ne semblent pas induire de risque notable pour l'Homme en cas de morsure accidentelle, puisque l'injection de venin nécessite une mastication longue.
- Les espèces qui ont un ou plusieurs crochets fixes à l'avant des os maxillaires, correspondant aux dents en position la plus antérieure de la mâchoire sont des **protéroglyphes** ; les élapidés (serpents corails, cobras, bongares, mambas, serpents marins) constituent ce groupe [66].
- Les serpents **solénoglyphes** possèdent le système d'injection de venin le plus sophistiqué. Le crochet est une dent très longue, le canal d'injection est fermé sur toute sa longueur. L'os maxillaire est succinct et articulé à l'avant de la mâchoire. Cette denture permet une injection pénétrante ainsi qu'un repliement des crochets dans l'axe antéro-postérieur au repos. Ce type d'appareil venimeux est typique des vipéridés (Viperinae, Crotalinae et Azemiops).

D'un point de vue médical, le danger que représente un serpent venimeux dépend des qualités de son venin (notamment de son abondance et de son pouvoir toxique) mais aussi et surtout de son système d'injection. Ainsi, à quelques exceptions près (par exemple celle du boomslang d'Afrique Australe), ne sont regardés comme véritablement venimeux seuls les serpents munis d'une denture protéroglyphe ou solénoglyphe.

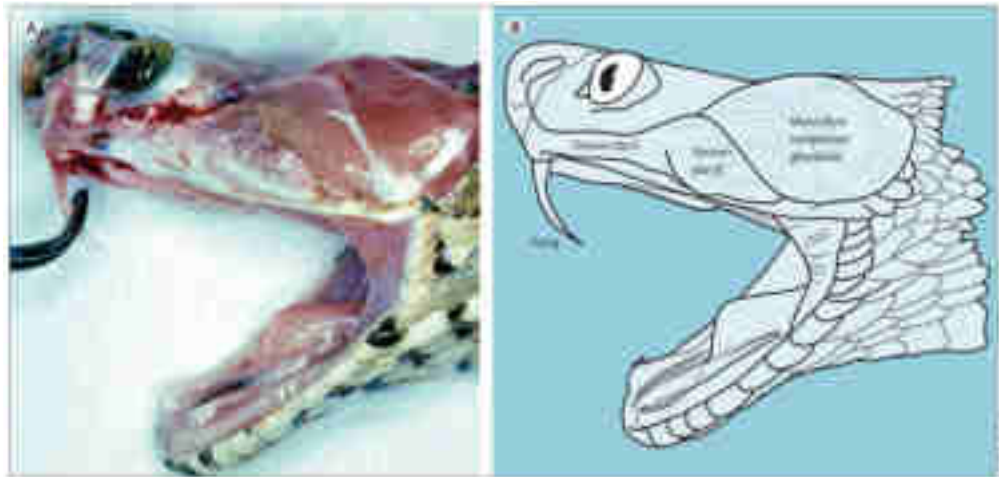


Figure 4. Appareil venimeux de la vipère *Daboia siamensis*
 A) spécimen disséqué et B) schéma annoté du spécimen disséqué. Image de l'article « Snake bite », Warrell (2010) [17]

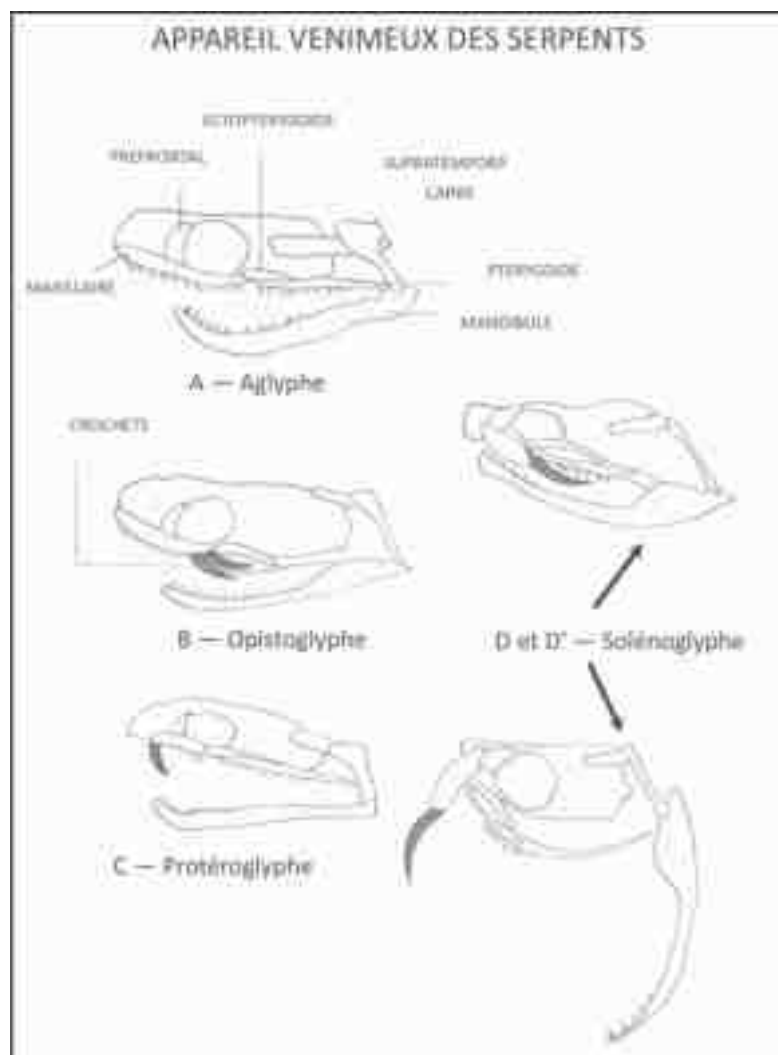


Figure 5. Appareil venimeux des serpents
 Les crochets venimeux apparaissent en gris et les formes blanches sur le dessin de l'aglyphe sont les os. Chez les serpents aglyphes (A), il n'y a pas de crochets à venin, mais, chez certains colubroïdes, le maxillaire en est muni. En fonction de la position des crochets sur le maxillaire, on distingue trois types d'appareils venimeux : opisthoglyphe (B), protéroglyphe (C) et solénoglyphe (D et D'). Chez les opisthoglyphes et protéroglyphes, le maxillaire peut être plus ou moins mobile ; chez les solénoglyphes, cette mobilité devient extrême : au repos (D), le crochet est dirigé vers l'arrière, mais, grâce à la mobilité de plusieurs os, il peut s'orienter vers l'avant (D').
 Illustration personnelle adaptée du livre « Les Serpents » de R. Bauchot (1994) [2]

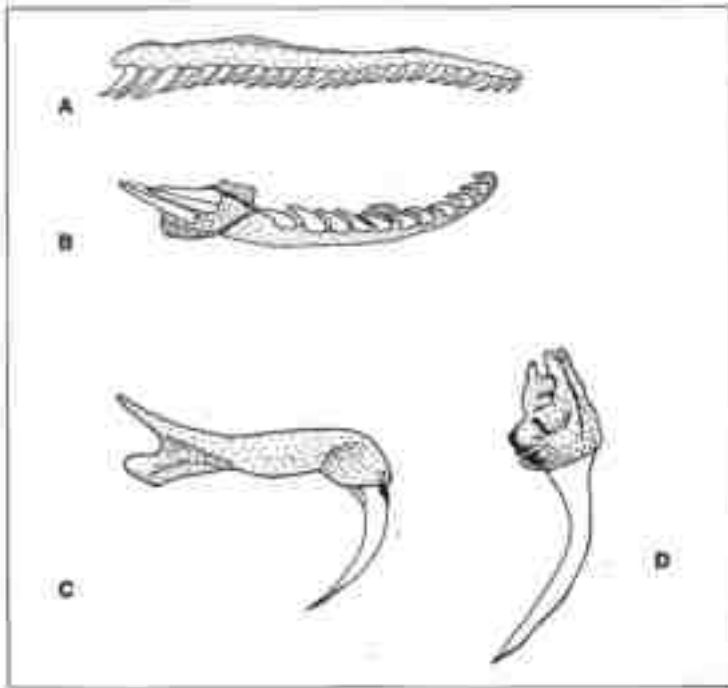


Figure 6. Anatomie de la denture des quatre groupes de serpents
Image de l'article « Animaux venimeux terrestres », Goyffon (1990) [65]

3.2.3 Composition du venin et cibles

Dans le règne animal, les venins font partie des sécrétions biochimiques les plus complexes qui ont évolué indépendamment au cours de l'histoire [67] et dont la variabilité est attestée depuis l'Antiquité sur des observations cliniques [3], [68].

Les venins de serpent sont des cocktails très complexes de composés bioactifs [69] ; ce sont les plus complexes de tous les venins et poisons naturels [70]. Le venin d'une espèce peut contenir plus de 100 protéines et peptides (toxiques ou non toxiques) différents [17], [71], là où les venins d'arthropodes ne contiennent généralement qu'une ou deux protéines toxiques [72].

D'une espèce à l'autre, au sein d'une même espèce, voire au sein d'une fratrie, le venin a une composition différente [3], [56]. La variabilité du venin est considérée à plusieurs niveaux [59] : interfamille, intergenre, interespèce, intersous-espèce et intraespèce [65], variation géographique [65], entre les échantillons individuels et dans les échantillons individuels, en raison des variations saisonnières [65], du régime alimentaire [73], [74] de l'habitat, des changements liés à l'âge et du dimorphisme sexuel [68].

Les serpents consommant une plus grande diversité de types de proies présentent un plus grand éventail d'effets toxicologiques résultant de leurs venins : la diversité écologique engendre la diversité toxicologique [74].

Cette variabilité des venins impacte la recherche, la gestion des morsures de serpent, ainsi que la sélection des antivenins et des échantillons pour la production d'antivenins [68].

Ce n'est que progressivement, en suivant le progrès technologique (et notamment par l'utilisation de la technologie « omique » [67]) au cours de la dernière décennie, qu'une analyse fine d'un certain nombre de lignées de venins a pu être réalisée [3]. Près d'une centaine de toxines de serpent ont été purifiées et séquencées, et se révèlent être l'une des plus grandes familles de protéines séquencées [75]. Les domaines de la transcriptomique, combinés à des méthodes protéomiques (telles que la chromatographie liquide haute performance en phase inverse et la spectrométrie de masse) ont permis l'identification rapide de différentes toxines dans les venins de serpents, ainsi que la mesure rapide de leur abondance relative [44].

Les venins se constituent d'un mélange de protéines et de peptides (qui constituent environ 90±95% du poids sec du venin [76], [2]), de sels et de composants organiques (tels que des acides aminés et des neurotransmetteurs) [54], [55], [77], [78]. Les autres composants du venin de serpent sont des nucléosides, des glucides, des lipides, des ions métalliques (sodium, zinc, calcium) et des carbohydrates [76], [79], [80]. Les protéines, à qui la quasi-totalité des effets biologiques sont attribués [2], peuvent être classées en deux groupes dont la toxicité diffère ; d'une part les enzymes (qui adoptent une fonction importante dont la digestion des proies et qui ont une toxicité aiguë généralement faible) – Tableau 1 – et les toxines (qui sont essentiellement responsables du syndrome toxique et létal des venins de serpents et dont le rôle pharmacologique est mieux élucidé) [3]. Les venins de Viperidae par exemples sont riches en enzymes, dont les plus toxiques agissent sur l'hémostase ou l'activation du complément, engendrent une cytolysse ou modifient un métabolisme particulier. Les venins d'Elapidae sont particulièrement abondants en toxines [3], [44].

Les venins des animaux prédateurs tels que les serpents, étant très variables dans leur composition, auront des effets physiologiques disparates [54]. En outre, certains serpents (comme le serpent à sonnettes) ne produiront pas un venin unique mais une combinaison de venins ; la combinaison d'un autre serpent sera foncièrement différente [64]. Le mélange de plusieurs toxines permettrait le maintien d'une toxicité suffisante ainsi que l'assurance de pouvoir s'attaquer à plusieurs types des proies dont les sensibilités individuelles aux différents variants ne seraient pas strictement identiques.

Malgré cette complexité, des études récentes ont révélé un degré remarquable de convergence dans le ciblage physiologique des composants et les éléments de base de la construction moléculaire utilisés dans la fabrication des toxines. Les cibles de l'action du venin comprennent la majeure partie des grandes voies physiologiques et des types de tissus accessibles par la circulation sanguine [67]. Les toxines se sont révélées être des ligands hautement sélectifs et puissants pour un large éventail de canaux ioniques et de récepteurs [20]. Le tropisme des toxines peut aussi bien être neurologique ou

cardiovasculaire que musculaire ou indifférencié. En fonction de sa cible exacte dans l'organisme, le venin paralyse les nerfs, détruit les muscles et empêche le sang de coaguler [64]. L'effet toxicologique est dose-dépendant. Le venin est très stable et résiste aux changements de température, au séchage et aux médicaments [81].

| Type | Nom | Origine |
|----------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| 1 - Oxydoréductases | Lactate déshydrogénase | Elapidés |
| | L-aminoacide oxydase | Toutes les espèces |
| | Catalase | Toutes les espèces |
| 2 - Transférases | Alanine aminotransférase | |
| 3 - Hydrolases | Phospholipase A ₂ | Toutes les espèces |
| | Lysophospholipase | Elapidés, Vipéridés |
| | Acétylcholinestérase | Elapidés |
| | Phosphatase alcaline | <i>Bothrops atrox</i> |
| | Phosphatase acide | <i>Deinagkistrodon acutus</i> |
| | 5'-nucléotidase | Toutes les espèces |
| | Phosphodiesterase | Toutes les espèces |
| | Désoxyribonucléase | Toutes les espèces |
| | Ribonucléase I | Toutes les espèces |
| | Adénosine triphosphatase | Toutes les espèces |
| | Amylase | Toutes les espèces |
| | Hyaluronidase | Toutes les espèces |
| | NAD-Nucléotidase | Toutes les espèces |
| | Kirinogénase | Vipéridés |
| | Activateur du facteur X | Vipéridés, Crotalinés |
| | Héparinase | Crotalinés |
| | α-Fibrinogénase | Vipéridés, Crotalinés |
| | β-Fibrinogénase | Vipéridés, Crotalinés |
| | α-β-Fibrinogénase | <i>Bitis gabonica</i> |
| | Enzyme fibrinolytique | Crotalinés |
| Activateur de prothrombine | Crotalinés | |
| Collagénase | Vipéridés | |
| Elastase | Vipéridés | |
| 4 - Lyases | Glucosamine ammonium lyase | |

Tableau 1. Principales enzymes présentes dans les venins de serpent

Les venins de serpent sont riches en enzymes hydrolytiques, lesquelles adoptent une fonction remarquable dans la digestion des proies. Certaines enzymes de venin contribuent à leur action toxique et certaines augmentent les effets pharmacologiques des toxines du venin.

Tableau issu du livre « Les serpents », Bauchot (1994) [2]

3.2.4 Une quantité de venin injectée variable

La quantité de venin inoculée semble être étroitement liée aux circonstances de la morsure [3]. Les serpents plus gros contiennent potentiellement de plus grandes quantités de venin, mais la quantité de venin injectée peut varier [26], [82], [83]. Il a été démontré par exemple, que par rapport aux morsures prédatrices, les morsures défensives impliquent une plus grande variation de la dépense en venin [84]

en en allouant davantage [85]. Selon Rubio, la dose injectée est proportionnelle à la taille de la proie ; le serpent contrôle la contraction, et la quantité distribuée par l'un ou l'autre croc [86], laissant penser que les serpents seraient dotés d'une capacité décisive sur la manière de "doser" leur venin, en en déployant davantage dans certaines circonstances et moins dans d'autres [84] : c'est l'hypothèse de mesure du venin [87]. Selon Young *et al.*, il semble préférable d'interpréter le flux différentiel de venin comme résultant de la seule interaction physique plutôt que d'impliquer une quelconque prise de décision [88].

Il est d'ordinaire impossible de quantifier le venin injecté dans une proie à plus forte raison chez l'Homme. Selon certains auteurs [3], [88], [89], la quantité de venin délivrée à l'occasion de morsures consécutives par la plupart des serpents diminue graduellement, cependant chez le serpent taïpan (*Oxyuranus scutellatus*), la quantité de venin augmente avec les morsures ultérieures selon les études conduites par Morrison *et al.* [89]. D'autres chercheurs n'ont toutefois constaté aucun changement dans la quantité de venin injectée lors de morsures successives [90], [91]. En termes de proportion, les serpents adultes injecteraient environ 45% du contenu des glandes lors de la première morsure [92]. A ce jour, très peu de données informent sur les quantités de venin injectées ; les informations recueillies à travers les expériences dépendent de la façon dont elles sont conduites, ainsi que des facteurs physiologiques et du tempérament du serpent à l'instant t de celles-ci.

3.2.5 Toxicocinétique des venins

De par la nature de l'inoculation, les modes d'administration des venins de serpent empruntent les voies sous-cutanée et intramusculaire, rarement intraveineuse. Quel que soit la quantité de venin inoculée, la distribution est prompte (de quelques minutes pour la voie intraveineuse à quelques heures pour la voie intramusculaire) entraînant l'apparition rapide d'une toxicité systémique [93] et l'élimination est lente (entre trois à quatre jours) [94]. La demi-vie d'élimination du venin est d'approximativement douze heures et son élimination est rénale [95] ou digestive avec rejet par les selles [3]. L'apparition progressive des signes locaux et systémiques des envenimations au sein des trois premières heures ainsi que leur augmentation croissante 12 à 48 heures après la morsure [96], [97] peut s'expliquer par la toxicocinétique. En effet, la concentration maximale de venin dans les tissus profonds est obtenue après une période d'une à quatre heures, variable en fonction des espèces [98]. Lors d'une morsure intramusculaire, il subsiste au point d'injection une quantité notable de venin. Des études expérimentales montrent qu'il existe un phénomène de libération lente du venin à partir du dépôt au site de la morsure [99] et peut-être une libération progressive par le système lymphatique [100], [101], [102], [103]. Ces deux hypothèses suggèrent une recirculation du venin (7 à 10 jours après la morsure [3]) qui est attestée en clinique par de multiples praticiens une fois le traitement stoppé par un effet rebond des symptômes de l'envenimation.

Certaines études suggèrent que le passage par les canaux lymphatiques est la principale voie d'accès des venins à la circulation systémique [93].

3.2.6 Toxicologie des envenimations

3.2.6.1 Toxicologie des familles de toxines

Les toxines troublent le fonctionnement des récepteurs cellulaires spécifiques desquels elles se fixent [65]. Il est possible de classer les toxines en familles capitales selon leur mécanisme d'action et/ou leur structure (Tableau 2). Toutes ont des effets cellulaires spécifiques. L'excessive diversité des effets biologiques des venins et de leur vaste éventail de manifestations est explicable par la complexité et la variabilité de leur composition [12], [2]. Les toxines les plus importantes en termes d'envenimation humaine sont celles qui affectent les systèmes nerveux, cardiovasculaire et hémostatique, et qui provoquent la nécrose des tissus [17].

Les mécanismes de la transmission neuromusculaire nécessaire à la compréhension du paragraphe suivant sont présentés en Annexe 1.

Voici une description brève des mécanismes toxiques du « toxinoïde [104] » de serpent.

- **Les neurotoxines présynaptiques** : elles agissent avant la synapse, au niveau de l'axone. Elles comportent une activité toxique par leur fonction phospholipasique A_2 qui exerce une action catalytique sur l'architecture de la fibre musculaire [105]. Elles bloquent la conduction nerveuse en empêchant la libération de l'acétylcholine à la jonction neuromusculaire, résultant en un blocage de la transmission de l'influx nerveux pourvoyant la motricité [3], [106]–[108], [65].
- **Les neurotoxines postsynaptiques** : elles se lient spécifiquement à un récepteur chimio-dépendant dont elles troublent le fonctionnement ; elles agissent sur la membrane postsynaptique de la jonction neuro-musculaire et bloquent la transmission de l'influx nerveux en se fixant sur le récepteur de l'acétylcholine [3], [109], [65].
- **Les cardiotoxines** : elles conduisent à la lyse de la membrane cellulaire en la dépolarisant rapidement et de façon irréversible. Elles activent la phospholipase C qui hydrolyse les triglycérides de la membrane provoquant son altération ainsi qu'une inhibition de la pompe calcium/magnésium qui entraîne la libération de calcium dans le milieu extracellulaire. L'augmentation de concentration en calcium occasionne la contraction

musculaire. Les muscles concernés sont les muscles striés, lisses et cardiaque et de façon plus accessoire, les neurones [3].

- **Les dendrotoxines** : également appelées toxines présynaptiques facilitatrices, elles favorisent la libération d'acétylcholine dans la fente synaptique par le blocage des canaux potassium voltage-dépendants et conduisent à une forte dépolarisation de la membrane postsynaptique [3], [110].
- **Les fasciculines** : inhibitrices de l'acétylcholinestérase, elles empêchent la destruction de l'acétylcholine dans la fente synaptique ayant pour conséquence une augmentation de sa concentration en ce même locus. Il en résulte une dépolarisation répétitive de la membrane postsynaptique. En substance, elles se confrontent à la régulation physiologique de la transmission de l'influx nerveux [3].
- **Les myotoxines** : elles se fixent sur les canaux ioniques (potassiques et calciques) des cellules musculaires sans altérer les récepteurs à l'acétylcholine et provoquent leur nécrose [3]. Elles provoquent la dégénérescence des fibres musculaires [2].
- **Les sarafotoxines** : structurellement et fonctionnellement proches des endothélines [111], ce sont de puissants vasoconstricteurs qui entraînent la contraction réversible des muscles lisses. En se fixant sur les récepteurs cellulaires, elles induisent simultanément la libération des prostaglandines et la pénétration cellulaire du calcium. Elles ont une action inotrope positive sur la fibre cardiaque. Elles exercent une puissante vasoconstriction sur les artères coronaires et retardent la conduction auriculo-ventriculaire [3], [112].
- **Les désintégrines** : elles inhibent les intégrines, bloquant le transfert des messages extracellulaires (comme les messages de croissance, migration et différenciation) vers le cytoplasme et bloquant la médiation de la réponse inflammatoire et de l'adhésion cellulaire [3]. Agissant comme des antagonistes du récepteur au fibrinogène (intégrine GPIIb/IIIa), elles perturbent l'hémostase [113] et entraînent une inhibition de l'agrégation plaquettaire [3], [76], [114].

La Figure 7 ci-dessous illustre la jonction neuromusculaire exposant les canaux ioniques et les sites d'action des neurotoxines présynaptiques et postsynaptiques, des dendrotoxines et des fasciculines.

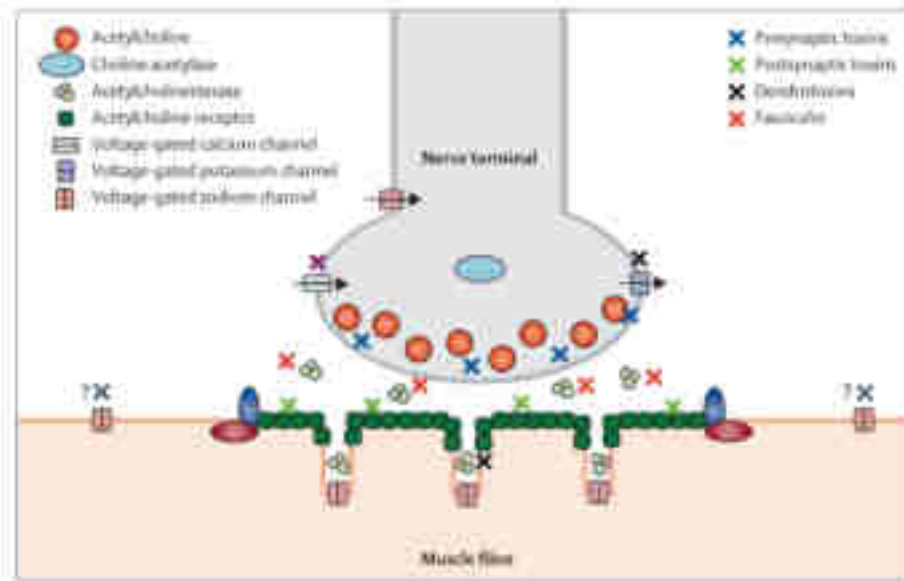


Figure 7. Jonction neuromusculaire illustrant les sites d'action de certaines toxines
Image adaptée de l'article « Snake bite », Warrell (2010) [17].

| CLASSE | EXEMPLES | MÉCANISME D'ACTION | RÉFÉRENCES |
|--|--|--|------------|
| <i>Neurotoxine présynaptique (neurotoxine P, toxine -/3)</i> | notexine, ammodyttoxine, β -bungarotoxine, crotoxine, taipoxine, textilotoxine, céruléotoxine, trimucrotoxine, agkistrodotoxine, daboiatoxine, caudoxine, pseudexine | Bloque la transmission neuromusculaire en empêchant la libération de l'acétylcholine par les terminaisons nerveuses | [2], [3] |
| <i>Neurotoxine postsynaptique (neurotoxine OC, α, κ)</i> | α -bungarotoxine, α -toxine, érabutoxine, cobrotoxine, κ -toxine, pelamitoxine, laticotoxine, hydrophitoxine, 3- α -cobratoxine | Bloque la transmission neuromusculaire en se liant sur le récepteur cholinergique présent sur les fibres musculaires squelettiques | [2], [3] |
| <i>Dendrotoxine</i> | dendrotoxine, toxines I et K | Augmente la quantité d'acétylcholine libérée par les terminaisons nerveuses | [2], [3] |
| <i>Cardiotoxine</i> | γ -Toxine, cardiotoxine, cytotoxine, cobramine | Perturbe les membranes cellulaires de certaines cellules (fibres cardiaques, cellules excitables) et provoque leur lyse | [2], [3] |
| <i>Sarafotoxine</i> | sarafotoxines a, b et c | Puissant vasoconstricteur qui affecte le système cardiovasculaire dans son ensemble | [2], [3] |
| <i>Myotoxine</i> | myotoxine-a, crotamine, phospholipase A ₂ | Provoque la dégénérescence des fibres musculaires | [2], [3] |
| <i>Hémorragine</i> | mucrotoxine A, toxine hémorragique a, b, c, HT1, HT2... | Provoque des hémorragies très importantes dues à une altération des parois vasculaires | [2], [3] |
| <i>Fasciculine</i> | FAS 1, 2, F7, toxine C | Augmente la concentration en acétylcholine dans la fente synaptique et perturbe la régulation de l'influx nerveux | [3] |
| <i>Désintégrine</i> | échistatine, éristostatine, tigramine, kistrine, flavoviridine, botroxostatine, bitistatine | Perturbe les interactions cellulaires et l'hémostase | [3] |

Tableau 2. Principales toxines de venins de serpent

Les venins de serpent sont riches en toxines dotées de l'aptitude à tuer ou à défaut à immobiliser les proies. Un grand nombre de ces toxines agit en perturbant la transmission de l'influx nerveux de façon que les venins de serpent ont souvent une action paralysante. Chaque venin peut contenir plusieurs toxines qui agissent en synergie.

Tableau adapté du livre « Les serpents », Bauchot (1994)

Indépendamment de la variabilité du venin chez l'espèce de serpent incriminée, les conditions de la morsure ainsi que les réactions physiologiques peuvent exposer à des troubles cliniques très hétérogènes. Ces présentations cliniques variées peuvent conduire à une incertitude quant à la prise en charge médicale la plus adéquate [115]. Sont résumés ci-dessous les principaux syndromes associés à la toxicologie des principales toxines listées ci-dessus.

3.2.7 Syndromes cliniques

3.2.7.1 Syndromes cliniques associés aux toxines

Les **neurotoxines** bloquent l'influx nerveux, provoquant une paralysie musculaire entraînant la mort par blocage de la respiration lorsque les muscles respiratoires ne se contractent plus. Elles entraînent également des troubles neurophysiologiques comme des nécroses musculaires (leur rôle est polyvalent selon les toxines ; certaines provoquent une amplification de la myoglobinurie amenant parfois à insuffisance rénale). Les élapidés sont responsables du syndrome cobraïque caractérisé par l'action de neurotoxines sur la plaque motrice ayant pour conséquence une paralysie respiratoire [3], [45].

Les **cytotoxines** (= **cardiotoxines**) lysent la membrane cellulaire, détruisant les tissus sous-jacents au locus de la morsure [116], provoquant des lésions tissulaires pouvant mener à des incapacités soit durables, soit définitives et, dans les cas les plus graves, des amputations [3].

Les **sarafotoxines** ayant un grand pouvoir vasoconstricteur et entraînant des troubles de la conduction, elles provoquent une cardiotoxicité directe [117] par des troubles cardiovasculaires tels que des arythmies (bradycardie). Ce sont des analogues des endothélines des mammifères [3], [45]. Elles sont les toxines de serpent « les plus toxiques » caractérisées à l'heure actuelle, avec la disposition d'entraîner la mort en quelques minutes chez la souris et en moins d'une heure pour l'Homme [111].

Les **désintégrines** bloquent le transfert des messages extracellulaires et la médiation des réponses. Leur impact est plurifactoriel (réponse inflammatoire, défense immunitaire, coagulation sanguine, régulation hormonale [3].

La symptomatologie associée à la puissante dépolarisation de la membrane postsynaptique par les **dendrotoxines** sont des convulsions, des troubles épileptiques et une paralysie respiratoire (cause du décès) [3].

Les **fasciculines**, en s'opposant à la régulation physiologique de la transmission de l'influx nerveux par l'augmentation de la concentration en acétylcholine, provoquent une fasciculation

musculaire (des contractions musculaires puissantes et itératives qui peuvent se perpétuer des heures durant). A dose conséquente, on retrouve une paralysie des muscles respiratoires. C'est le syndrome convulsif des fasciculines. Elles s'accomplissent en synergie avec les dendrotoxines pour déclencher des troubles moteurs particuliers débutant par des frissons superficiels, puis on observe des trémulations et des tremblements [3].

Les **myotoxines** provoquent un syndrome nécrotique [3].

L'intervention des venins sur certaines fonctions pourra se compliquer subsidiairement par une atteinte cardiovasculaire ; on pourra redouter une hydrolyse des endothéliums et un choc cardiogénique.

3.2.7.2 Syndrome hémorragique et troubles de l'hémostase

Le mécanisme de l'hémostase et de la coagulation sanguine nécessaire à la compréhension du mode d'action des venins sur l'hémostase est présenté en Annexe 2.

Certaines protéines des venins de serpent interagissent avec des composants du système hémostatique humain. Celles-ci sont particulièrement présentes dans les venins de vipères et d'élapidés [76]. Suivant les substances qui le composent, le venin favorisera ou inhibera plusieurs étapes de la cascade de coagulation [3], [76] et causera subséquemment diverses actions coagulantes ou anticoagulantes [118]. Les effets hématologiques peuvent persister pendant plusieurs jours à plus de deux semaines [119].

Les facteurs coagulants du venin peuvent être schématisés par le principe de substitution [3] : une protéine présente dans le venin possède des propriétés semblables à l'un des facteurs de coagulation qu'elle remplace (enzymes qui coagulent le fibrinogène, enzymes qui dégradent le fibrinogène, activateurs du plasminogène, activateurs de la prothrombine [120], activateurs du facteur V, activateurs du facteur X [76], [121]). L'action anticoagulante directe des venins peut se classer en voies de signalisation distinctes par les inhibiteurs de la formation du complexe prothrombinase, les inhibiteurs de la thrombine, les phospholipases et les activateurs de la protéine C, les enzymes ayant une activité hémorragique, et les enzymes qui dégradent les inhibiteurs de la sérine-protéinase du plasma [4], [73]. De tous ces composants venimeux, les procoagulants prédominent [122].

Les venins ophidiens agissent également sur les thrombocytes et interfèrent avec l'agrégation plaquettaire en l'activant ou l'inhibant [3], [17], [123], [124], entraînant une numération plaquettaire normale mais un dysfonctionnement des plaquettes [125]. Une microangiopathie thrombotique peut accompagner la coagulopathie de consommation induite par le venin [126].

Si toutefois les venins de serpents contiennent plusieurs des composants à activité hémostatique décrits ici, aucun venin ne les contient tous [76].

Indépendamment du mécanisme d'action biologique de la modification des voies de la coagulation, la symptomatologie clinique se traduira la plupart du temps par un syndrome hémorragique qui peut être progressif et brutal et dont l'issue s'avère parfois létale [3], [17] ou encore par des séquelles thrombotiques [122]. L'intervention du venin sur les plaquettes n'a théoriquement pas d'impact clinique préoccupant [3].

Le syndrome hémorragique s'installe de façon insidieuse et débute avec un écoulement sanguin par les perforations induites par les crochets venimeux. Les ecchymoses (suffusions sous-cutanées de sang) surgissent en 24 ou 48 heures et établissent le premier signe d'extériorisation du syndrome hémorragique systémique ; elles sont de pronostic sombre et relatent de la gravité de l'envenimation. Le défaut de coagulation va provoquer l'extravasation, ce qui se traduira par un purpura, par des hémorragies du nez et de la bouche, du sang dans les crachats, les urines ou les selles, parfois même par des hémorragies cérébrales ou viscérales profondes. L'évolution peut être fatale en quelques jours, entraînée par une anémie sévère ou un choc hypovolémique [3].

Les dernières 50 années de recherche ont permis d'identifier que les métalloprotéinases présentes dans le venin sont les principaux facteurs responsables de l'hémorragie [127]–[129].

3.2.7.3 Syndrome vipérin

Les venins des serpents de la famille des vipéridés sont hémorragipares et nécrosants [130] et provoquent des manifestations systémiques associées à des hémorragies, des coagulopathies [131] et des chocs hypovolémiques [17]. C'est le syndrome vipérin dont la symptomatologie clinique suit une chronologie singulière (Figure 8).

Regroupée sous le nom de syndrome vipérin, la symptomatologie vipérine principalement due aux crotales et aux vipères unit troubles de l'hémostase et forte action locale (douleur intense immédiate [3], [132]), inflammatoire [133], [65], [134] et nécrosante) dont les suites sévères sont à l'origine d'environ 100 000 amputations annuelles autour du globe [3], [45]. Elle peut s'interpréter par la composition du venin, abondant en enzymes protéolytiques fautive d'un syndrome inflammatoire distinctif, puis d'une destruction des tissus.

Ce « toxidrome » résulte de quatre facteurs synergiques que sont une nécrose associée à une réponse inflammatoire ainsi qu'une surinfection et une anoxie tissulaire [3]. L'œdème, apparaissant en moins d'une demi-heure après la morsure, est le premier indice fidèle d'envenimation et doit être suivi

avec grande attention. Une classification clinique de gravité du syndrome vipérin permet de surveiller l'évolution (Tableau 3). Pour une espèce donnée, l'importance de l'œdème est proportionnelle à la quantité de venin injectée et par conséquent à la sévérité de l'envenimation [3].

| <i>Niveau de gravité (score)</i> | <i>Oedème</i> | <i>Saignements</i> |
|----------------------------------|--|--|
| <i>Stade 0</i> | Absent | Absent |
| <i>Stade 1</i> | Remonte à la jambe ou à l'avant-bras sans atteindre le genou ou le coude | Persistance pendant plus d'une heure d'un saignement au point de morsure |
| <i>Stade 2</i> | Atteint le genou ou le coude | Saignements au niveau de lésions cutanées autre que le point de morsure (scarification, plaie) |
| <i>Stade 3</i> | Dépasse le coude ou le genou sans atteindre la racine du membre | Saignement au niveau d'une muqueuse saine |
| <i>Stade 4</i> | Atteint la racine du membre | Saignement au niveau de la peau non lésée |
| <i>Stade 5</i> | Dépasse la racine du membre | Extériorisation d'une hémorragie interne (hémoptysie, hématurie, méléna) |

Tableau 3. Score clinique de gravité du syndrome vipérin
Tableau du livre « Venins de serpent et envenimations », Chippaux (2017) [3]

Dans un premier temps, les enzymes du venin détruisent les tissus au contact desquels elles se situent, constituant l'étiologie initiale de la nécrose se développant au locus de la morsure. Deuxièmement, l'action singulière de certaines enzymes sur les peptides fonctionnels et la réponse physiologique de l'organisme explique de nombreux symptômes [135]. L'hémorragie est le résultat de la dégradation protéolytique de protéines clés de la matrice extracellulaire dans le stroma et les capillaires de l'hôte, permettant l'extravasation du contenu des capillaires dans le stroma. L'inflammation des tissus affectés par le venin est associée à un œdème, à une hyperalgésie et au recrutement de cellules inflammatoires [133] (une variété de médiateurs sont libérés dans les tissus, notamment l'histamine, les eicosanoïdes, l'oxyde nitrique, les anaphylatoxines du complément, la bradykinine et les cytokines [132]).

L'activation de la coagulation va accroître l'extravasation inférée par la destruction des endothéliums, traduisant ainsi l'apparition ou l'augmentation des œdèmes et des phlyctènes. [135]. Les deux derniers facteurs sont ordinairement iatrogènes ; c'est la surinfection par introduction de bactéries de la cavité buccale des serpents lors de la morsure ou contamination de la plaie lors de gestes de premiers secours et l'altération de la perfusion tissulaire lors de manœuvres mécaniques comme la mise en place d'un garrot [3].

Les complications potentiellement fatales sont dues à l'atteinte rénale [136], à l'atteinte respiratoire, aux infections, à la gangrène et aux chocs (hypovolémique et hémorragique) [137].

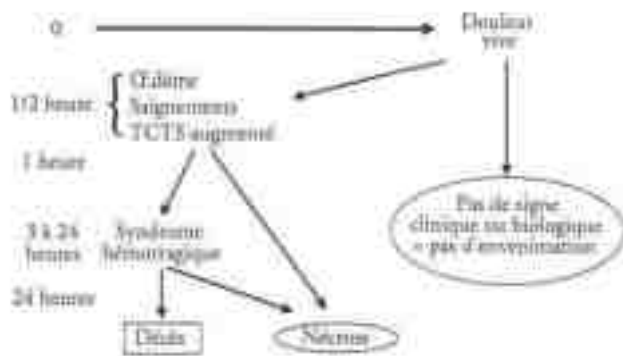


Figure 8. Chronologie d'une envenimation par Viperidae
Image du livre « Venins de serpent et envenimations », Chippaux (2017) [3]

3.2.7.4 Syndrome cobraïque

Les élapidés sont les principaux responsables du syndrome cobraïque dont la physiopathologie est inhérente à des neurotoxines se fixant rapidement et irréversiblement au site de la plaque motrice [45] résultant en un blocage de la transmission de l'influx nerveux induisant une paralysie neuromusculaire [17], [138], [65].

La symptomatologie clinique du syndrome cobraïque suit également une chronologie singulière (Figure 9) et est d'invasion rapide [134] ; c'est une urgence médicale [66]. Elle est traduite par une atteinte neurologique qui fait de ce syndrome une urgence thérapeutique : la mort par détresse respiratoire, parfois retardée de 24 heures [139], peut se déclarer en moins d'une heure [140]–[142]. Les manifestations hâtives peuvent être un ptosis bilatéral et pathognomonique (fermeture irrépressible des paupières) [65], [66], [134], la paralysie d'une paire crânienne (diplopie, ophthalmoplégie, disparition de la mimique [141]), la flaccidité des muscles faciaux, l'altération du diamètre pupillaire, une vision floue [143], un cortège de signes paresthésiques ou hypoesthésiques [66], et un collapsus cardiovasculaire [142]. On peut contempler des trémulations ou des contractures musculaires [140]. L'hypotension nette se transforme quelquefois vers un état de choc et le patient présente une dyspnée ; le patient bien que conscient, réagit de moins en moins aux signaux extérieurs suite à la somnolence qui s'installe dans le tableau clinique. L'envenimation par les ophidiens possédant une neurotoxine présynaptique de type bungarotoxine se joint souvent à une myotoxicité entraînant une destruction tissulaire [3]. Des cas de nécrose tissulaires locales ont été rapportées avec le cobra cracheur [144]. Le diagnostic différentiel entre le syndrome vipérin et la nécrose due aux venins des élapidés peut être délicat. Généralement, les nécroses d'élapidés sont d'évolution plus étendue et d'aggravation plus étroite que ceux des vipéridés [3].

Parfois, une insuffisance rénale aiguë et des troubles hématologiques viennent s'ajouter à la symptomatologie [3]. Un trismus (contracture des mâchoires) est un symptôme avant-coureur de la paralysie diaphragmatique qui entraîne l'arrêt respiratoire et le décès par asphyxie [45], [65].

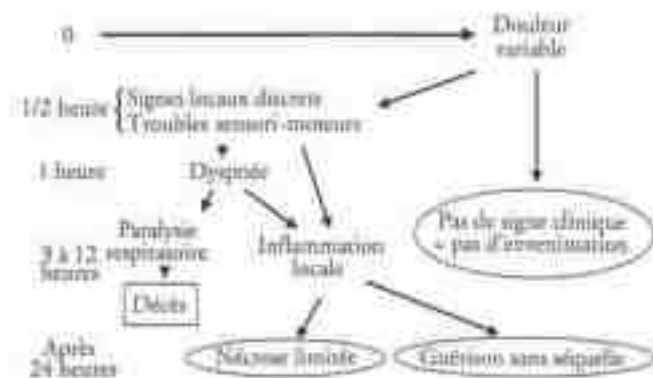


Figure 9. Chronologie d'une envenimation par Elapidae
Image du livre « Venins de serpent et envenimations », Chippaux (2017) [3]

3.2.7.5 Syndrome myotoxique

L'atteinte musculaire est typique des morsures de serpents marins (élapidés) [140]. Le tableau clinique est défini par une rhabdomyolyse avec myalgies diffuses et myoglobinurie [66] dont l'évolution est quelquefois fatale [45].

Les venins de crotale provoquent également une nécrose des muscles squelettiques à cause de la toxicité de leurs cytotoxines, hémorragines, myotoxines et phospholipases A₂ [3], [145]. Certains serpents de la famille des Elapidae (*Notechis*, *Oxyuranus*, *Pseudechis* [140]) sont responsables de nécroses sèches et limitées qui se convertissent en une momification localisée du site de morsure [3] et une rhabdomyolyse peut parfois s'accompagner de morsures par des vipéridés (*Crotalus durissus*, *Bothrops brazili*) et élapidés [17].

3.2.7.6 Syndrome cardiotoxique

Le syndrome cardiotoxique se caractérise le plus fréquemment par un syndrome coronarien aigu. En imagerie, on peut apercevoir des troubles de conduction à l'électrocardiogramme [45]. Ce syndrome est dû à la présence de sarafotoxines des vipères fouisseuses *Atractaspis* [3], [146], des cardiotoxines du cobra cracheur à cou noir, *Naja nigricollis* [45], ou de la taicatoxine de taïpans *Oxyuranus* [3], [140]. Ces peptides exposent à une amplification de la puissance des contractions cardiaques (inotropisme positif) et induisent une vasoconstriction avec bloc auriculo-ventriculaire [3].

Un cas d'œdème pulmonaire cardiogénique a été décrit après envenimation neurotoxique par un serpent bongare indien, *Bungarus caeruleus* [147], un cas après envenimation par la vipère à nez bossu *Hypnale hypnale* en Inde [49], 9 cas après morsure par la vipère de Russell sur une étude de 22 cas [148] et la symptomatologie a été reproduite en recherche fondamentale préclinique sur des rats avec le venin du cobra cracheur *Naja sputatrix* [149]. L'hyponatrémie peut jouer un rôle dans les troubles cardiovasculaires induits par les envenimations de bongares [150]. Si toutefois ils sont rares, des cas de poussées hypertensives ont été décrits avec des cobras [151] et des bongares [152], cependant de multiples cas d'infarctus du myocarde à la suite de morsures de serpent ont été rapportés [153]. Par ailleurs, la littérature recense de nombreux cas d'accidents vasculaires cérébraux [154]–[161], hémorragiques ou ischémiques, les accidents vasculaires ischémiques étant plus fréquents [162]. Certains venins ont une activité cardiotoxique qui provoque des effets arythmogènes et des lésions cardiaques après seulement deux heures d'envenimation [163]. Un cas de tachycardie ventriculaire nécessitant une défibrillation a été rapporté avec un bongare [152]. Récemment, de plus en plus de cas d'arrêts cardiorespiratoires soudains associés à une envenimation par morsure ophidienne ont été signalés [164], [165]. Les victimes qui souffrent d'antécédents de pathologie cardiovasculaire sont plus à risque de développer des complications [166].

3.2.7.7 Syndrome néphrotoxique

L'envenimation ophidienne peut entraîner des lésions rénales aiguës, qui peuvent évoluer vers une pathologie rénale chronique ou une insuffisance rénale [26], [167], [134]. Le rein, en tant qu'organe hautement vascularisé, est vulnérable aux lésions dues aux toxines, soit par des altérations hémodynamiques qui entraînent une ischémie rénale, soit par des lésions rénales directes [168]. Une néphrotoxicité directe s'accompagne dans 25% des morsures de certains vipéridés [3]. La déshydratation, l'état de choc, la rhabdomyolyse, le syndrome hémolytique et urémique (induits notamment par la vipère de Russell [169]) peuvent engendrer une insuffisance rénale aiguë secondaire [170]. Aussi, les venins de certaines espèces comme la vipère heurtante *Bitis arietans*, la vipère à cornes *Cerastes cerastes*, le serpent brun *Pseudonaja textilis*, la vipère à nez bossu *Hypnale Hypnale* [49] et les serpents coralliens mexicains [171] peuvent provoquer une défaillance rénale par toxicité directe, souvent de mauvais pronostic dans les pays émergents [45], [140].

Les syndromes d'envenimation peuvent varier considérablement entre les différentes espèces d'une même région géographique [26]. De plus, les venins d'une même famille, d'un même genre ou d'une même espèce peuvent avoir des effets cliniques sensiblement différents [172]. En outre, des protéines différentes au sein d'une même famille peuvent présenter des variations structurelles subtiles qui se traduisent par des différences fonctionnelles et pharmacologiques importantes. Par exemple, le

venin de serpents nouveau-nés et juvéniles, peut provoquer des envenimations dont les manifestations cliniques sont différentes de celles remarquées dans les morsures de serpents infligées par des adultes de la même espèce [173]. Ainsi, un diagnostic taxonomique n'est pas toujours suffisant pour prédire avec précision la probabilité d'effets toxiques induits par le venin [174], [3].

Des images des profils cliniques d'envenimation par des serpents d'importance médicale sont présentées en Annexe 3.

3.2.7.8 Atteintes oculaires par les serpents cracheurs

La projection de venin dans les yeux n'est pas un fait rare, considérant les cobras cracheurs africains et certains cobras asiatiques capables de projeter leur venin avec force sur une cible située jusqu'à deux mètres [3]. Elle provoque une hyperhémie conjonctivale et épisodiquement l'apparition d'un chémosis. La douleur est intense et des lésions cornéennes définitives peuvent être engendrées [66].

3.2.7.9 Résumé simplifié des effets cliniques des venins

La complexité des venins de serpents rend difficile la description précise des actions des venins et des symptômes qui en résultent. Il est néanmoins possible de disposer les actions des venins en cinq catégories principales :

- action inflammatoire ; violentes douleurs locales, œdème, état de choc (hypotension) et collapsus, éventuellement suivi d'un arrêt cardiaque
- action sur les cellules et les tissus ;
 - symptômes hémorragiques ; violentes douleurs locales, hémorragies locales (ecchymoses, phlyctènes, vésicules hémorragiques, saignements incontrôlables) ou internes au niveau des organes
 - attaque des tissus cutanés, conjonctifs et musculaires ;
 - destruction des tissus (cytolyse) : violentes douleurs, destruction des tissus aboutissant à des nécroses superficielles ou profondes, sèches ou putrides, réduites ou extensives, myoglobinuries

- altération des muscles squelettiques : violentes douleurs musculaires, dégénérescence musculaire, myoglobinuries, atteintes rénales, paralysie par incapacité musculaire
- altération des cellules cardiaques ; arythmies, tachycardies, violentes contraction du coeur, vasoconstriction, arrêt cardiaque
- altération des cellules sanguines (hémotoxicité) ; altération des globules rouges, chocs circulatoires, collapsus tardifs, anémies, graves insuffisances rénales
- action sur le système nerveux
 - blocage de l'influx nerveux ; paralysie progressive des muscles squelettiques et de la face conduisant au décès par asphyxie
 - stimulation de l'influx nerveux ; tétanies musculaires, spasmes, salivation abondante, paralysie par contraction des muscles squelettiques, décès rapide par asphyxie
- action sur la circulation sanguine (coagulopathies) ; effets très variés sur la coagulation du sang, depuis la fibrinolyse pure et l'incoagulabilité totale, jusqu'à la thrombose ainsi que le syndrome de coagulation intravasculaire disséminée guidant à la formation de caillots dont les suites sont des nécroses par obstruction des vaisseaux (thromboses locales) ou des embolies et une incoagulabilité avec déclenchements d'hémorragies locales ou générales
- actions diverses ; fièvres, nausées, céphalées, vomissements, sudation, angoisse, chocs anaphylactiques et collapsus graves [2]

3.2.8 Complications des envenimations

Les morsures de serpent se révèlent être un problème de santé publique également au regard des complications secondaires et à long terme. Il n'y a pas de corrélation directe entre la gravité de l'envenimation et la menace de complications à long terme [65].

3.2.8.1 Infections de la plaie

Les infections de la plaie sont une complication redoutée ; c'est un risque non négligeable indépendant des manifestations toxiques. Dans une étude sur des enfants envenimés par les vipéridés pris en charge à l'hôpital pédiatrique tertiaire du Costa Rica [175], 23,8% des victimes ont eu une infection primaire de la plaie, et 8,8 % ont eu une infection associée aux soins faisant suite à une

envenimation. La transmission du tétanos constitue également un risque de complication chez les victimes non immunisées [176], [177]. La prophylaxie du tétanos doit ainsi être systématique [178].

3.2.8.2 Syndrome de loge

Si pour certains le syndrome de loge à la suite d'une morsure de serpent sur un membre est une complication rare [179], ou peu commune [180], c'est la complication importante la plus fréquente pour d'autres [175] et sa probabilité de survenue est plus grande si la morsure se situe sur les mains ou sur les pieds [181]. Il se définit par une augmentation de la pression intracompartimentale suivie d'une atteinte neurovasculaire et d'une nécrose tissulaire [17], [182]. Les signes et symptômes cliniques du syndrome de loge sont la douleur, la paresthésie, la pâleur, la paralysie, la poïkilothermie et l'absence de pouls. Bien que les premiers signes sont souvent subtils, une détection précoce est nécessaire car il s'agit d'une urgence [183] ; l'évolution peut être décisive pour l'amputation du membre si la prise en charge est tardive [184]. Si un syndrome de loge est suspecté, il faut surveiller la pression intra-compartimentale [12]. La fasciotomie est rarement justifiée [178], car la pression intra-compartimentale reste généralement dans les limites normales [185] et il y a un débat quant à son utilité [186], [187], [181]. En outre, il n'a pas été démontré que la fasciotomie améliore les résultats par rapport à l'antivenin [188].

3.2.8.3 Symptomatologie au long cours

Bien que les effets dévastateurs de l'envenimation soient bien connus dans la phase aiguë, les effets à long terme de l'envenimation par les serpents n'ont pas été suffisamment étudiés [189], [190] et guère de données fiables sont disponibles sur les conséquences physiques et psychologiques à long terme de la survie à une morsure [191] : en général, les études disponibles ne permettent pas de dresser un tableau détaillé de l'épidémiologie clinique des effets à long terme de l'envenimation [192]. Toutefois, l'étude récente de Waiddyanatha *et al.* rapporte qu'un tiers des patients après un an et la moitié des patients après quatre ans signalent divers effets à long terme attribués à la morsure de serpent, suggérant ainsi que la proportion de problèmes de santé augmente avec le temps [193].

Les effets chroniques de la morsure de serpent sur la santé physique peuvent être classés en plusieurs catégories : dermatologiques, musculo-squelettiques, neurologiques, rénaux et endocriniens. Les effets chroniques sur la santé psychologique comprennent un large groupe de problèmes de santé mentale [194].

Les incapacités musculo-squelettiques sont la condition chronique la plus courante associée aux morsures de serpent [194]. On sait aussi que les lésions rénales aiguës citées précédemment peuvent entraîner une symptomatologie au long cours par une insuffisance rénale chronique et un

panhypopituitarisme associés à l'envenimation par la vipère de Russell [192], [195], [196] ainsi qu'un arrêt de la puberté, une aménorrhée et une infertilité [197], [198].

Les cicatrices hypertrophiques, qui peuvent provoquer des contractures entraînant une défiguration et des limitations fonctionnelles, (parfois nécessitant une chirurgie reconstructive) ainsi qu'une hyperpigmentation et une décoloration de la peau dans la partie du corps concernée, ont également été fréquemment signalées. Une perte excessive de cheveux a été signalée dans de rares cas [194].

Les effets neurotoxiques persistants peuvent comprendre la mydriase [152] et la perte de l'olfaction [199] bien que les résultats de l'étude Waiddyanatha *et al.* stipulent que la toxicité neuromusculaire ne semble pas entraîner d'effets à long terme [192]. Aussi, les hémorragies (dont l'hémorragie cérébro-méningée [130], [134]), les thromboses cérébrales [12] ainsi que l'hypoxie cérébrale due à une réanimation tardive après une paralysie respiratoire [17] peuvent entraîner des déficits neurologiques chroniques, et une neurotoxicité présynaptique sévère peut entraîner un risque important de développer un syndrome tardif de type poliomyélite [12]. Des cas de syndrome de Guillain-Barré avec neuropathie motrice et sensorielle ont été rapportés. L'incidence avérée n'est pas connue mais on suppose qu'elle pourrait être bien plus importante que celle des seuls cas documentés dans la littérature scientifique [200].

Des handicaps dus aux amputations, aux déformations, à la formation de contracture et à l'ulcération chronique résultent de la nécrose locale et constituent de sévères complications à long terme, au même titre que les effets psychologiques différés tels que des symptômes dépressifs, les troubles de stress post-traumatique et les somatisations. Enfin, la cécité due aux effets primaires et secondaires du venin est un effet grave et invalidant [192].

Dans l'étude de Brenes-Chacon *et al.* sur 74 patients de moins de 13 ans, admis en raison d'une envenimation aiguë par morsure de serpents vipérins (majoritairement par *Bothrops asper*), les cicatrices hypertrophiques (66,7%), la limitation fonctionnelle du membre affecté (37,5%) et la nécessité d'une greffe de peau (37,5%) étaient les séquelles les plus courantes. Les auteurs ont démontré que présenter une infection ou un syndrome de loge après envenimation était un facteur de risque associé au déploiement de séquelles à long terme [190].

Jayawardana *et al.* [189] ont œuvré à chiffrer ces complications sur la santé à long terme après envenimation ophidienne en Inde. Ils ont rapporté que 13,7% d'entre eux présentaient au moins une complication de santé à long terme liée aux morsures de serpent. Parmi eux, un « syndrome migraineux » caractérisé par des maux de tête et une photosensibilité au soleil a été retrouvé chez 5,6 % des cas ; des troubles musculo-squelettiques tels que douleur, gonflement local, faiblesse

musculaire, déformations, contractures et amputations ont été trouvés chez 3,2 % des cas ; déficience visuelle chez 2,6 % des cas ; lésion rénale aiguë chez 0,5 % des cas ; cloques cutanées au site de la morsure chez 0,6 % des cas ; détresse psychologique chez 0,2 % des cas ; hémiplégie chez 0,1 % des cas ; paralysie du nerf facial droit chez 0,1 % des cas ; paresthésie sur le site de la morsure chez 0,1 % des cas ; frissons généralisés chez 0,1 % des cas ; et ulcère chronique non cicatrisant chez 0,1 % des cas. 3,8% des cas ont signalé des symptômes somatiques non spécifiques tels que coliques abdominales, oppression thoracique, respiration sifflante, récession des gencives, perte excessive de cheveux et lassitude avec courbatures après la morsure. La durée moyenne des symptômes depuis la morsure de serpent était de 12,7 ans [189].

De nombreux survivants des morsures ophidiennes se plaignent de symptômes chroniques ou récurrents dans le membre mordu et attribuent une grande variété de problèmes physiques et mentaux à cet événement effrayant et traumatisant [12].

3.2.8.4 Avortement

Aux conséquences physiques s'ajoutent le risque de fausse couche pour les femmes enceintes, population très vulnérable des envenimations de serpent à tous les stades de la grossesse. Les envenimations sont une cause importante de morbidité maternelle, de perte fœtale (surtout si la morsure a lieu avant la 20^e semaine de gestation [201]), d'avortement, d'hémorragie anté et post-partum [202] et de mortalité [203]. Ce domaine des envenimations reste très sous-étudié.

3.2.9 Santé mentale après une morsure de serpent

Les morsures de serpent sont une maladie tropicale négligée (MTN) et l'effet psychologique des envenimations est encore plus négligé. Comme beaucoup d'autres MTNs, l'accent est mis sur les manifestations physiques aiguës et les conséquences psychologiques sont ignorées [204], [205]. Il n'existe pas de méta-analyse des données au sujet de la qualité de vie ou les résultats en matière de santé mentale [206].

Pourtant, outre les séquelles physiques (déformations, défigurations, amputations empêchant le déplacement, perte de contrôle des sphincters [56]), les morsures de serpent causent des troubles mentaux précoces et tardifs et ont des conséquences non négligeables sur la vie sociale. Dans une étude sur la présentation neuropsychiatrique des morsures, la manifestation psychiatrique précoce la plus fréquente chez les survivants est l'anxiété et la manifestation tardive la plus fréquente est la dépression [207]. Les morsures de serpent entraînent un handicap psychologique, même 1 à 4 ans après l'épisode [208]. Certains développent une « ophiophobie », une peur excessive persistante des serpents bien que la plupart des espèces ne soient pas venimeuses [208], [209].

Bien qu'il ait été cependant reconnu que l'impact psychologique à long terme est une priorité lors de la « Hinxton Retreat » en 2015 (rencontre financée par le Wellcome Trust visant à identifier et à mettre en place des mécanismes permettant de réduire considérablement les taux élevés de mortalité et d'invalidité dont souffrent les victimes de morsures de serpents tropicaux) [210], la revue de la littérature de Bhaumik *et al.* en 2020 sur le sujet n'a identifié que 11 études sur le thème des manifestations de santé mentale des morsures de serpent. Parmi ces études, l'estimation de la proportion de syndrome de stress post-traumatique chez les survivants variait entre 8 et 43% et la dépression entre 25 et 54% [211], ces deux affections étant les troubles psychologiques les plus courants signalés faisant suite à une morsure de serpent [194], [208]. Au moins deux cas de névrose hystérique [212], [213], et un cas de trouble délirant organique (de type schizophrénique) [214] ont été rapportés. Des manifestations aspécifiques sur la santé mentale tels que trouble de stress aigu [215], hallucinations [216], psychose aiguë, convulsions psychogènes, difficulté de concentration, et comportement agressif [207] ont été recensés, ainsi que des cauchemars et des phobies [11].

Dans une étude sur la prévalence et le profil de dépression chez des patients admis dans un service pour les morsures de serpent dans un hôpital au Nigeria datant de 2015, un quart des patients hospitalisés souffraient d'une dépression concomitante qui n'a pas été reconnue. Les inquiétudes concernant le bien-être de la famille, les pertes financières, les pertes de temps, les antécédents de morsures de serpent et un revenu plus faible étaient associés à une dépression grave [217]. Aussi, au Sri Lanka, les maladies mentales à long terme engendrées par les morsures de serpent seraient plus importantes que celles causées par le tsunami dévastateur de 2004 [56].

Une étude sur la déficience psychosociale a constaté que les survivants avaient une qualité de vie nettement inférieure et que leur fonctionnement familial et professionnel était altéré [218] ; dans une étude clinique contrôlée, 27 % des victimes ont affirmé un effet négatif sur leur emploi ultérieur. Le fonctionnement social peut également être corrompu ; en effet, la stigmatisation des cicatrices d'une morsure peut rendre difficile un éventuel mariage [219], passage social essentiel dans de nombreuses cultures conservatrices et patriarcales [220]. Ne pas se marier revient à s'éloigner du carcan conventionnel et se risquer au rejet et à l'oppression des pairs.

3.3 Les envenimations par les serpents : une crise mondiale

3.3.1 Épidémiologie des envenimations

L'épidémiologie des morsures de serpent est reconnue comme étant médiocre [221] ; la connaissance que l'on en a est parcellaire [3]. Le poids total de la souffrance humaine imputable aux morsures de serpent reste obscur et incompris ; peu de données absolues fiables sont disponibles [17],

[191] que ce soit sur le nombre de décès causés par les morsures de serpent dans différentes parties du monde, mais aussi sur la prévalence des différents types de serpents venimeux dans différents pays [41]. On estime que dans le monde, les morsures ophidiennes tuent environ 270 à 340 personnes par jour [210] et on apprécie à cinq millions le nombre de morsures annuelles [222], [223], [224] dont la moitié nécessite des soins médicaux [225].

Bien que le nombre exact reste flou car les morsures de serpent peuvent être rencontrées dans des communautés géographiquement isolées [80], des scientifiques ont tenté d'estimer l'incidence mondiale pour quantifier ce problème méconnu de santé publique [45]. Les informations épidémiologiques des envenimations sont importantes pour jauger l'ampleur du problème, pour élaborer des lignes directrices pour sa gestion, et pour planifier les ressources sanitaires [191].

Swaroop et Grabb [41] apportent la première étude solide sur l'épidémiologie des envenimations en 1954, dans un contexte d'après-guerre. Ils estiment entre 30 000 et 40 000 le nombre de décès annuel par morsure de serpent en se basant sur la population totale des pays qui possèdent des systèmes nationaux d'enregistrement des statistiques vitales et pour lesquels des données sur la mortalité due aux morsures de serpent par rapport à celles de la population exposée existent. Toutefois, les données provenant des zones rurales tropicales sont entachées d'inexactitudes, les victimes dans ces zones n'étant pas toutes hospitalisées et les infrastructures à cette époque étaient encore moins performantes et présentes qu'elles ne le sont aujourd'hui. Les auteurs ont reconnu que leur chiffre sous-estimait le véritable taux de mortalité car ils se sont basés sur les admissions dans les hôpitaux et les dispensaires et ont exclu l'Europe centrale et l'Asie du Nord [17].

Des études plus récentes suggèrent des chiffres plus importants ; les chiffres de 1954 étaient grandement sous-estimés. Chippaux [6], en tenant compte des aspects démographiques propres à chaque région à partir des éléments de la littérature, a extrapolé des incidences ponctuelles obtenues à l'intérieur des pays pour estimer en 1998 les totaux mondiaux annuels à 5 400 000 morsures, plus de 2 500 000 envenimations et environ 125 000 décès [17].

White, dans son article sur les morsures et piqûres d'animaux venimeux en 2000, suggère que les serpents causent plus de trois millions de morsures par an et plus de 150 000 décès [5].

Kasturiratne *et al.* [191] ont décidé en 2008 de présenter leurs estimations sous forme de fourchettes en calculant à la fois des estimations hautes et basses des morsures ophidiennes et de la mortalité associée, pour éviter de sous-estimer ou surestimer ces chiffres. En conséquence, ils ont donné des intervalles d'estimations très larges et n'ont pas tenu compte de la dissemblance essentielle de l'incidence des morsures dans et entre les pays [17] ; ils ont chiffré à 421 000 - 1 841 000 envenimations

par an et 20 000 - 94 000 décès dans le monde sur les 1,2 million à 5,5 millions de morsures de serpent qui pourraient selon eux, se produire chaque année.

Les chiffres de Chippaux (1998) [6] et White (2000) [5] sont les estimations actuellement disponibles les plus souvent citées concernant la charge mondiale des morsures de serpent, cependant aucun des deux auteurs ne détaille la méthodologie utilisée pour calculer leurs estimations, et celle-ci ne peut donc pas être reproduite [191]. Les estimations de Swaroop et Grab, Chippaux et Kasturiratne *et al.* restent incomplètes ou défectueuses, les méthodes d'acquisition des données n'étant pas divulguées, ou les extrapolations de données n'étant pas justifiées [17]. La Figure 10 illustre la comparaison entre les estimations actuelles et antérieures des envenimations et des décès dus aux morsures de serpents.

| Global Burden Region | Current Estimate of Envenomings | Chippaux (Envenomings) (1998) | Current Estimate of Deaths | Swaroop and Grab (Deaths) (1954) | Chippaux (Deaths) (1998) |
|-----------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|----------------------------|----------------------------------|--------------------------|
| Asia-Pacific, High income | 237,379-1,194,000 | 3,000,000 | 13,181-57,204 | 21,000-91,000 | 100,000 |
| Asia, Central | | | | | |
| Asia, East | | | | | |
| Asia, South | | | | | |
| Asia, Southeast | | | | | |
| Australia | 1,400-5,800 | 1,000 | 220-500 | 16 | 200 |
| Oceania | | | | | |
| Europe, Central | 1,947-6,907 | 0,000 | 48-128 | 30 ² | 00 |
| Europe, Eastern | | | | | |
| Europe, Western | | | | | |
| Latin America, Andean | 81,423-137,123 | 150,000 | 645-3,439 | 3,320-4,100 ² | 1,000 |
| Latin America, Central | | | | | |
| Latin America, Southern | | | | | |
| Latin America, Tropical Caribbean | | | | | |
| North America, High income | 3,883-5,858 | 6,300 | 5-7 | No separate data | 13 |
| North Africa/Middle East | 3,017-88,109 | 15,000 | 43-78 | No separate data | 100 |
| Sub-Saharan Africa, Central | 18,176-47,820 | 200,000 | 5,320-33,117 | 400-1,000 ³ | 20,000 |
| Sub-Saharan Africa, East | 47,834-24,823 | | | | |
| Sub-Saharan Africa, Southern | 1,613-2,290 | | | | |
| Sub-Saharan Africa, West | 22,898-294,700 | | | | |
| Total | 420,549-1,041,158 | 2,482,000 | 19,886-93,945 | 30,000-40,000¹ | 125,340 |

¹ Excluding China, USSR, and Central Europe.
² Includes South America.
³ Africa.

Figure 10. Comparaison entre les estimations actuelles et antérieures des envenimations et des décès dus aux morsures de serpents [191]

Tableau de l'article « The Global Burden of Snakebite: A Literature Analysis and Modelling Based on Regional Estimates of Envenoming and Deaths », Kasturiratne *et al.* (2008)

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) estime aujourd'hui le nombre annuel de morsures de serpent dans le monde à 5,4 millions [226], dont la moitié sont suivies de troubles cliniques [3], c'est-à-dire jusqu'à 2,7 millions de cas d'envenimations. Les décès imputables aux morsures de serpents sont chiffrés dans l'intervalle 81 410 - 137 880 [226]. Ce chiffre est similaire aux estimations pour la tuberculose résistante aux médicaments et pour le myélome multiple [227]. La répartition géographique du nombre évalué d'envenimations et de morts par morsure de serpent est présenté en Figure 11 ; la Figure 12 illustre l'incidence et la sévérité mondiales des morsures de serpent avec une indication sur la population mondiale et la Figure 13 présente la distribution mondiale de la morbidité ophidienne. Ces données sont approximatives étant donné que de nombreux pays manquent d'informations fiables [12].

Au moins 46 000 de ces décès surviennent en Inde selon Mohapatra *et al.* [228], [229], 11 000 selon Kasturiratne *et al.* [191], jusqu'à 50 000 selon Menon *et al.* [230] et le Bureau régional pour l'Asie du Sud-Est de l'OMS [231]. Le plus grand nombre de décès (et de morsures [191]) est rapporté en Inde [204], [208], [232] mais si l'on prend en compte la taille de la population, on perçoit que le taux de mortalité par serpent le plus élevé est enregistré à Myanmar (le taux moyen étant de 15,4 pour 100 000 habitants) [41]. En 2019, l'Inde était suivie par le Pakistan en termes de nombre absolu de décès par envenimation par morsure ophidienne.

En termes de comparaison, le virus Ebola a fait à peu près le même nombre de victimes au cours des 26 mois enregistrés lors de l'épidémie 2013-2016 en Afrique de l'Ouest que celui des personnes qui meurent chaque mois des morsures de serpent [56], [233] ; annuellement, les morsures de serpent tuent chaque année trois fois plus qu'Ebola au niveau mondial [210].

Les données épidémiologiques recueillies à partir des dossiers hospitaliers soulignent la charge élevée des envenimations par morsure de serpent [6], cependant ces chiffres proviennent des personnes qui arrivent à rejoindre un hôpital pour être effectivement comptées [56], [134] ; certains peuvent mourir chez eux ou sur la route [234], [222], [225], sans que leur décès ne soit enregistré [7], [235], et les enquêtes auprès des ménages indiquent que l'incidence et la mortalité réelles qui comprend les patients qui ne côtoient pas les centres de santé modernes, est 3 à 5 fois plus élevée [6], [236], [237]. En outre, les données provenant de certaines localités peuvent être inexactes [6], [228], [229], [235], [238]–[240], les infrastructures et les moyens pour rassembler des données statistiques solides sur ce problème étant insuffisants [226], les données obtenues couvrent souvent des zones géographiques limitées [3]. De ce fait, la plupart des données disponibles sur les morsures de serpent doivent donc être considérées comme des sous-estimations [191] et restent spéculatives.

Si ces estimations incomplètes ne permettent pas d'apprécier la charge mondiale des envenimations, que l'incidence précise, la mortalité et les séquelles à l'échelle de la planète restent impossibles à déterminer, elles permettent néanmoins de refléter les besoins actuels et réalistes en antivenin. Par ailleurs, ces résultats attestent de l'importance médicale des envenimations ophidiennes dans le monde, ainsi que la validité de l'inscription de cette maladie dans la 5^{ème} édition de la « Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes » [241]. Toutefois, pour améliorer la précision de ces appréciations, les médecins et les pathologistes doivent être encouragés à utiliser le code spécifique T63.0 (effet toxique du contact avec du venin de serpent) de la classification internationale des maladies dans la certification du décès [241]. De surcroît, le diagnostic médico-légal de la morsure de serpent peut être amélioré par l'utilisation de l'immunodiagnostic [242], [243]. Désigner la morsure de serpent comme maladie à déclaration

obligatoire améliorerait considérablement ses chances d'être signalée [17]. Il en est déjà question pour la plupart des pays d'Amérique latine depuis les années 2000 [244]–[246] ainsi qu'au Myanmar [3].



Figure 11. Répartition géographique du nombre estimé d'envenimements et de décès par morsure de serpent

Image de l'article « Snakebite envenoming », Gutiérrez (2017) [12]. Gutiérrez s'est basé sur les articles de Chippaux (Snake-bites: appraisal of the global situation, 1998) et Kasturiratne *et al.* (The global burden of snakebite a literature analysis and modelling based on regional estimates of envenoming and deaths, 2008) pour ces estimations.

| Région du monde | Population (x10 ⁶) | Nombre de morsures | Nombre d'envenimements | Nombre de décès |
|-----------------|--------------------------------|--------------------|------------------------|-----------------|
| Europe | 750 | 25 000 | 8 000 | 30 |
| Moyen - Orient | 160 | 20 000 | 15 000 | 100 |
| USA - Canada | 270 | 45 000 | 6 500 | 15 |
| Amérique latine | 400 | 300 000 | 150 000 | 5 000 |
| Afrique | 750 | 1 000 000 | 500 000 | 20 000 |
| Asie | 3000 | 4 000 000 | 2 000 000 | 100 000 |
| Océanie | 20 | 10 000 | 3 000 | 200 |
| Total | 5100 | 5 400 000 | 2 682 500 | 125 345 |

Figure 12. Incidence et sévérité des morsures de serpent dans le monde

Tableau issu du livre « Venins de serpent et envenimements », Chippaux (2017) [3] La méthode utilisée n'est pas décrite par l'auteur.

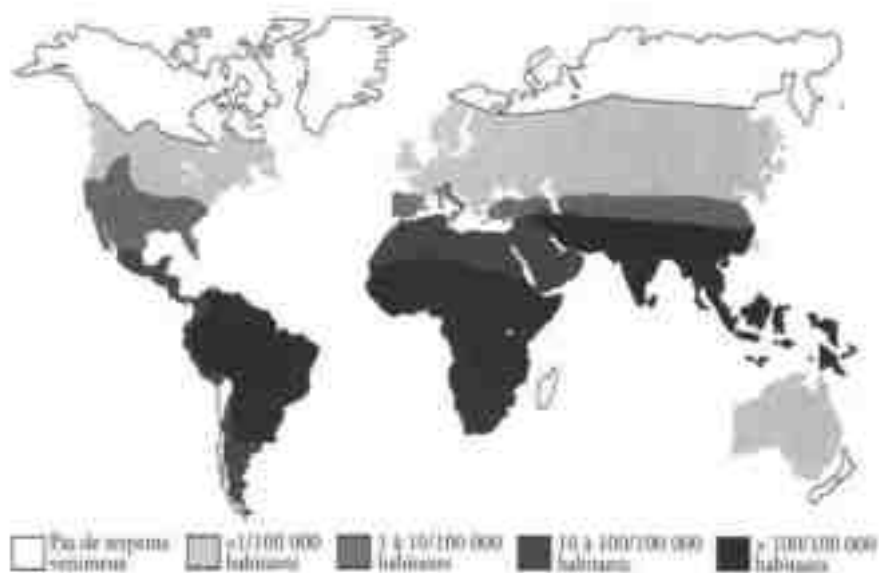


Figure 13. Distribution mondiale de la morbidité ophidienne
Image du livre « Venins de serpent et envenimations », Chippaux (2017) [3]

Chez les survivants aux morsures de serpents, beaucoup développent des complications [247] et sont laissés avec des blessures permanentes [12], [248] ; un demi-million de personnes souffriront d’amputation [249] ou de handicaps sévères à vie [250] (cicatrices hypertrophiques [190], mobilité restreinte, ophtalmie [251], [252], cécité [252], [253] déficit neurologique [254], [255], complications cérébrales [256], stress post-traumatique, dépression [211], perte maternelle et fœtale [202], contractures [257], myalgie [148], arthrite septique [258], arthrodèse [17], ostéomyélite [259], [260], infections chroniques [261]–[263] et ulcères [264], [265]). La morsure de serpent est également une cause de stress psychologique considérable chez les survivants [69], [208], [230]. La principale cause d’handicap permanent est la nécrose locale [266]. La plupart des victimes de morsures de serpent étant jeunes [267], l’impact économique de leur handicap est considérable [191], [230]. Pour l’Afrique sub-saharienne seule, on estime à plus de 9000 l’incidence annuelle des amputations [236].

Le nombre exact de personnes qui survivent aux morsures de serpent reste inconnu ; certains l’estiment à 300 000 [219], [268], d’autres à 400 000 [269] et Chippaux à un demi-million [249].

Dans une étude estimant l’impact de la morbidité et de la mortalité des envenimations ophidiennes dans 16 pays d’Afrique de l’Ouest, mesurée par la différence en années de vie corrigées de l’incapacité, il a été estimé que la charge mondiale des envenimations est similaire voire dépasse celles des autres maladies tropicales négligées rencontrées dans ces pays [270] telles que l’ulcère de Buruli, l’échinococcose, les infections à nématodes intestinaux, la leishmaniose, l’onchocercose, le trachome la trypanosomiase, le pian, la fièvre jaune [260], la dengue hémorragique, le choléra, la schistosomiase et la maladie de Chagas [8], [271]. Elle est également supérieure à celle de la podoconiose, la seule autre maladie non transmissible figurant sur la liste élargie des maladies tropicales négligées de l’OMS [260].

Pourtant, les envenimations de serpent ne bénéficient pas des généreux investissements nationaux et internationaux consentis pour réduire la charge de ces autres maladies [210], [260].

Les espèces de serpents responsables de la plus forte mortalité due à l'envenimation sont *Echis ocellatus* (vipère tapissière ocellée) et *Bitis arietans* (la vipère heurtante) en Afrique, *Naja naja* (le serpent à lunettes ou le cobra indien), *Bungarus caeruleus* (le bongare commun), *Daboia russelii* (la vipère de Russell) en Asie, *Bothrops atrox* (le Fer de lance commun) et *Bothrops asper* (le Fer de lance centro-américain) en Amérique et *Oxyuranus scutellatus* (le Taïpan côtier) en Océanie [12].

Malgré leur impact médical global remarquable, seuls 10% des serpents sont venimeux et dans 30 à 50 % des cas, un serpent venimeux mord sans injecter de venin [272]. Selon Pucca *et al.*, la prévalence des morsures sèches (caractérisées par l'absence d'injection de venin dans la victime lors d'une morsure de serpent) pourrait se situer entre 2 et 50 % des cas [273], et entre 20 et 65 % des cas selon Chippaux [3]. Ces dernières n'induisent pas de réactions systémiques ou locales [274]. Kasturiratne *et al.* déclarent que l'envenimation se produit dans environ une morsure de serpent sur quatre [191] et diverses études suggèrent que les morsures envenimées constituent entre 12 et 50% du nombre total de morsures en Asie [60], [275], [276]. Les données de l'American Association of Poison Control Centers suggèrent que le nombre total de morsures ophidiennes est environ trois fois supérieur à celui des morsures venimeuses [277].

La plupart des envenimations se produisent par cause accidentelle [2], [3] et involontaire [80] ; aucune espèce de serpent venimeux considère les êtres humains comme des proies [278] ; ils évitent généralement le contact avec les humains en se retirant ou en se cachant [26], [2]. Il n'existe pas d'espèce agressive au sens où au sens où elle s'attaquerait volontairement à l'Homme [3]. La densité ophidienne (nombre de serpents par unité de surface), variable dans l'espace et le temps, peut expliquer l'incidence des morsures [3]. Par ailleurs, l'envenimation peut aussi se produire lors d'une tentative de capture ou de mise à mort d'un serpent ou dans le contexte d'une cérémonie religieuse [26].

Il arrive que certains cas d'envenimations soient intentionnels. Certains se soumettent volontairement à des morsures répétées mortelles pour tenter d'induire une tolérance au venin ou pour se libérer du stress, de l'insomnie ou se relaxer [279], d'autres encore pour se droguer [279]–[285].

3.3.2 Une maladie du pauvre redoutée

Sur les 6, 85 milliards de personnes vivant à proximité de zones habitées par des serpents, 273 millions risquent d'être exposées à un serpent pour lequel aucun traitement efficace n'existe [286]. Dans les zones tropicales rurales des pays en voie de développement, la morbidité et la mortalité dues aux morsures de serpent représentent un lourd tribut médical et économique [56], [5], [203].

Les envenimations touchent disproportionnellement les secteurs socio-économiques les plus faibles [69], [238], [246], [8], [271], [222], [247], [224] dans des pays à revenu médiocre qui sont les plus mal desservis en termes de soins de santé et d'infrastructures [239], [287] (l'éclairage, les systèmes d'égouts, les routes, l'approvisionnement en eau interne, l'absence d'assainissement avec l'accroissement de la population de rats ; tout cela augmentant les risques de contact avec les reptiles et de morsures [230]). Pour aller aux toilettes ou pour d'autres raisons domestiques, les gens sortent très régulièrement de chez eux et deviennent alors victimes d'envenimations ophidiennes [240] : beaucoup de morsures ont lieu dans le périmètre du domicile [229], [288]. La pauvreté est un facteur de risque qui multiplie par 63,9 les chances de morsure de serpent [289]. De surcroît, l'envenimation par les morsures de serpent perpétue le cycle de cette pauvreté [12], [7], [167], [271] [290], [247]. C'est un danger omniprésent [10] et un fardeau lourd pour des pays ayant des systèmes de santé souvent peu efficaces [226].

C'est en Asie du Sud [228], [229], [238], [239], [276], en Asie du Sud-Est [52], [240], [291] et en Afrique subsaharienne [237], [249], [270], [292]–[296] que les dégâts sont les plus élevés (ces régions comptent 81 à 95 % des morsures du globe) [191]. La plupart des décès ont lieu en Asie et en Afrique [3], [260], dans des pays où les traitements adéquats sont souvent inaccessibles pour des victimes aux revenus modestes. En Afrique sub-saharienne, sur l'estimation des 314 078 cas d'envenimations dans l'étude méta-analytique de Chippaux, 95% se sont déroulées dans les zones rurales [249] et on estime que jusqu'à 10% des lits d'hôpitaux peuvent être usités par des victimes d'envenimations dans certains pays d'Afrique [260] même si la plupart des pays sub-sahariens ne disposent que de capacités limitées en termes de soins critiques [297]. L'Europe [298]–[300], l'Amérique latine [246], [301], [302], l'Amérique du Nord [180], [303], [304] et les Caraïbes [263] sont également touchées [277] ainsi que l'Australie [305], [306] où les cas d'envenimations sont rares mais sévères [307] et où 60% de tous les lits de ventilations aux urgences peuvent être occupés par des admissions d'envenimations ophidiennes.

La plupart des victimes de morsures de serpent appartiennent aux classes sociales les plus démunies. Ce sont dans une grande proportion des femmes [296], [167] des enfants [175], [226], [245], [249], [274], [277], [288], [298], [308], [167], [8], [224] des ouvriers agricoles [178], [309], [8], [310] des fermiers, des gardiens de troupeaux [56]. Les activités agricoles sont associées à la plupart des morsures [3], [6] et représentant un facteur de risque important [238]–[240], puisqu'elles augmentent les possibilités de rencontre entre une personne et un serpent [271]. Les hommes peuvent avoir des taux d'hospitalisation plus élevés que les femmes dans les pays en développement et les femmes se font mordre davantage à domicile [240].

Au-delà du problème de santé majeur, les envenimations sont un obstacle à la prospérité économique en raison de la perte de revenus consécutive à l'incapacité initiale, à l'hospitalisation, aux

handicaps à long terme et au décès prématuré [240], [271]. Dans une étude menée sur le poids socio-économique des morsures de serpent au Sri Lanka, 79% des victimes ont subi une perte économique à la suite d'une morsure ophidienne [311].

Les victimes des envenimations restent souvent à l'hôpital pendant 55 à 60 jours [56] et savent qu'elles ne peuvent pas rester jusqu'à leur guérison complète car ni les victimes ni leur entourage ne peuvent payer les soins. De ce fait, les survivants rentrent à la maison amoindris, et luttent des années durant pour rembourser leurs dettes accumulées pendant leur séjour à l'hôpital [56].

Comme le paludisme, la dengue, la tuberculose et les maladies parasitaires, le risque de morsure de serpent est omniprésent [10]. Cependant, la morsure de serpent est une maladie qui provoque davantage de crainte que le paludisme, la tuberculose ou dans certains cas même plus que le VIH [56], [10]. En Inde, les morsures de serpent tuent à moitié autant que le VIH [228], [312], [222] et tuent par jour l'équivalent d'un cinquième du nombre de victimes qui décèdent du paludisme [210], [312], [222].

3.3.3 Les envenimations et les serpents en France

En France métropolitaine, la prévalence des envenimations est modeste (Figure 15). Sur les quatre espèces de vipères en France (excluant la Corse [313]), [314], [315], deux sont réellement dangereuses : *Vipera aspis* (la vipère aspic) et *Vipera berus* (la vipère péliade) [316], [317]. Les deux autres ; la vipère basque (*Vipera seoanei*) et la vipère des prairies (*Vipera ursini*) n'ont jamais été impliquées dans de envenimations sérieuses [314], [315]. La morsure des deux premières est responsable d'un syndrome local marqué, isolé ou associé à des signes systémiques tels que diarrhée, douleur abdominale et manifestations cardiovasculaires [318]. On trouve les deux espèces *Vipera berus* et *Vipera aspis* dans les Pyrénées ; *Vipera aspis* vit également dans le Sud de la France [41], [314] et *Vipera berus* dans le nord et les régions montagneuses du centre [314], [315]. A l'échelle du continent, les uniques serpents venimeux se trouvant en Europe sont les vraies vipères du genre *Vipera* [3], [41], le même genre qui sévit en France [6]. La faune de serpents était plus diversifiée autrefois, mais elle s'est appauvrie à partir du milieu du Pliocène en raison de la détérioration du climat [319]. La destruction de l'habitat due à l'étalement urbain, à la pollution et à la déforestation a entraîné un déclin voire une extinction de nombreuses espèces [320]. Un trait remarquable des serpents est qu'ils sont parfaitement adaptés à leur biotope, ce qui entraîne corollairement leur grande fragilité vis-à-vis de celui-ci lorsqu'il est profondément modifié ou dégradé [2].

On trouve également 8 espèces de colubridés en France métropolitaine, dont une seule est venimeuse (le serpent de Montpellier, *Malpolon monspessulanus*). Pour autant, ce serpent ne peut normalement pas injecter de venin lors d'une morsure accidentelle ou défensive car ses crocs sont situés

à l'arrière de la bouche (denture opisthoglyphe) et morphologiquement, le contact avec la peau est peu probable [314], [316].

Caens-Daudin *et al.* recensaient en 2001 environ 2000 cas de morsures vipérines en France [321] tandis que Larréché *et al.* en décomptaient en 2008 environ 1000 dont zéro à trois provoqueraient une issue fatale [45]. Chippaux [3], confirme les chiffres de Caens-Daudin *et al.* sur les morsures et estime à 500 le nombre d'envenimations pour un décès par an en moyenne. Selon Sorkine, la mortalité pour les envenimations ophidiennes serait de deux à cinq cas par an [322], là où la moyenne annuelle de décès par animaux venimeux en France était de 21,5 sur la période de 1944-1947 selon Swaroop et Grab [41]. Chippaux *et al.* ont signalé une incidence annuelle des morsures d'environ cinq cas pour 100 000 habitants dans le département de l'Yonne [323] et des incidences similaires ont été signalées ailleurs dans le pays [324] (en Vendée, dans le Limousin, le Poitou et le Massif central [3]). L'incidence annuelle des morsures pour l'ensemble de la France est d'environ 2,5 pour 100 000 habitants (soit environ 2000 accidents signalés par an [317]). La morbidité (nombre d'envenimations) annuelle est plutôt inférieure à 0,5 pour 100 000 personnes et le taux de mortalité est d'environ 0,3 % [283]. 50% des morsures en France seraient des morsures sèches [3]. Lors d'une envenimation en France, en règle générale une ampoule d'antivenin s'avère suffisante [65].

A titre de comparaison avec un autre pays développé, les États-Unis d'Amérique recensent selon certains chiffres environ 4000 à 6000 morsures de serpent venimeux chaque année [4], [180], [325], 8000 selon d'autres [326], [327] avec moins de 6 décès imputables [26], [303] (en moyenne, près de 60 000 morsures de serpent sont prises en charge annuellement dans les établissements de santé du continent américain [245], [303]). A l'échelle de l'Europe (dont la population était estimée à 756,4 millions en 2018), le nombre annuel de morsures de serpents pourrait atteindre 25 000, dont 8 000 venimeuses [6]. Moins de 30 cas entraînent la mort chaque année [3], [314].

Ces chiffres faibles peuvent être un faux-fuyant du fait du faible intérêt de cette pathologie dans nos facultés de santé. Toutefois, dans les pays industrialisés se développent depuis trois décennies un nouveau modèle de morsures, appelées « illégitimes » par les anglophones et « hasardeuses » par les francophones [3], [65], [317]. Elles résultent du phénomène croissant des nouveaux animaux de compagnie (NAC) et est à la genèse de l'importation d'espèces exotiques sur notre territoire [45] (le terme de morsures induites serait donc plus approprié [3]). Ces serpents étrangers sont potentiellement responsables de tableaux sévères d'envenimations [83], [328], [329] néanmoins leur occurrence est sous-estimée en raison de la réticence des victimes à se faire soigner [186], [330], possiblement par la lucidité de ces personnes sur le caractère illégal de la garde de ces « animaux domestiques » dans leur « zoo souterrain » [331]. En conséquence, l'identification et l'acquisition d'antivenins appropriés posent un certain nombre de difficultés logistiques dans la gestion de ces envenimations [328].

L'Annexe 4 présente la Législation française relative à la détention d'animaux venimeux.

En France, l'incidence des morsures induites serait de 50 par an avec un décès tous les 5 ans [3]. Les victimes de morsures de serpent qui déclarent également avoir consommé de l'alcool ou des drogues sont plus susceptibles d'être mordues [332].

Une pratique récente qui se popularise sont les croisements d'espèces apparentées. Certains éleveurs créent de nouvelles variétés par hybridation d'espèces dont il est difficile de prévoir la toxicité. Ils produisent ainsi des serpents au venin totalement inconnu [333].

Le corps médical français n'est pas instruit à la stratégie de soins des patients dont l'envenimation résulte d'une morsure par un serpent exotique [314], [333], [334]. Néanmoins, la mode des NAC avec les serpents exotiques impose la disponibilité en France de sérums spécifiques [318] et a été à l'origine de la constitution d'une banque nationale d'antivenins (appelée « Banque de sérums antivenimeux » [333], [335]) par deux centres antipoison français (Angers et Marseille) afin d'assurer la livraison rapide d'antivenins pour les envenimations de ces serpents. Avant la création de cette banque nationale, la réglementation française sur l'importation d'un médicament n'ayant pas bénéficié d'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France a démontré être un obstacle majeur à l'obtention de ces traitements antivenimeux étrangers. Aujourd'hui, plusieurs traitements spécifiques étrangers peuvent être obtenus 24 heures sur 24 et sept jours sur sept partout en France métropolitaine [314]. Pour ce qui est des morsures de vipères françaises, l'administration de Viperfav™ (Figure 14) en dose unique, un antivenin qui a obtenu son AMM en 2000 [316] a démontré être efficace et sûr [336].



Figure 14. Antivenin Viperfav™ (photo personnelle)



Figure 15. Distribution de l'incidence des morsures de serpent en France métropolitaine
 Les nombres désignent l'incidence régionale annuelle et les points indiquent les centres antipoison à la date de la conception de la figure. L'incidence désigne le nombre total de morsures enregistrées pour 100 000 habitants.
 Image du livre « Venins de serpent et envenimations », Chippaux (2017) [3]

3.3.4 Identification des serpents venimeux et diagnostic des envenimations

L'identification des serpents venimeux est importante pour un traitement approprié des envenimations ; une mauvaise identification entraînant un traitement inapproprié [238], [337]. En outre, l'identification de l'espèce de serpent incriminée ou du type de venin peut permettre aux cliniciens de prévoir l'apparition de manifestations cliniques et de s'y préparer [338]. Pourtant, en raison de la grande diversité des serpents [339] dans les pays où les morsures sont endémiques (par exemple, plus de 300 espèces de serpents en Inde [340]), cette identification est un défi [337] : dans de nombreuses expositions, le serpent exact n'est pas identifié [83], [238]. Les méthodes d'identification des serpents mordeurs ne sont pas standardisées ; elles comprennent l'examen du corps du serpent, la description du serpent par la victime ou le témoin, l'interprétation des caractéristiques cliniques et les tests de laboratoire [337]. Toutefois, le diagnostic des espèces basé sur l'histoire racontée par le patient et les signes physiques est souvent peu fiable [341]. La collecte, l'étiquetage et la conservation en milieu hospitalier des serpents morts apportés par les patients mordus sont recommandés pour une évaluation rapide de l'herpétofaune d'importance médicale d'un pays [342].

Les résultats de l'étude épidémiologique de Bolon *et al.* sur 150 publications scientifiques rapportant 33 827 cas de morsures de serpent dans 35 pays ont indiqués qu'en moyenne, 70 % des victimes/spectateurs repèrent le serpent responsable de la morsure et 38 % le capturent/tuent et l'apportent au centre de soins. Sur ces cas, les serpents ont été identifiés au niveau de l'espèce/du genre dans seulement 53% des cas [337] et 106 erreurs d'identification ont conduit à une gestion inadéquate des victimes [337]. Les erreurs d'identification ne sont pas rares [13]. Un fait intéressant est l'existence

d'une croyance répandue que la capture du serpent pour son identification est essentielle pour traiter la victime [343].

Lorsque l'identification directe de l'espèce de serpent ne peut être effectuée par un expert, une confirmation indirecte est possible par la détection immunologique d'antigènes de toxines dans le sang ou les fluides tissulaires de la victime [17]. Les incertitudes concernant les espèces concernées ont conduit au développement du kit de diagnostic du venin de serpent pour une gestion efficace des morsures de serpent [344] et qui permet aux médecins travaillant au chevet d'une victime de déterminer quel serpent est responsable et quel antivenin doit être administré [345]. La méthode ELISA (enzyme linked immunosorbent assay / test immuno-enzymatique en français), est la technique de dosage immunologique la plus polyvalente appliquée jusqu'à présent au domaine de la recherche sur les venins [346]. Elle utilise la spécificité d'une réaction enzymatique pour perfectionner la détection de la réaction grâce à la mesure de la quantité de substrat libéré par la réaction et entraînant une coloration particulière. Cette réaction est suffisamment sensible pour être proportionnelle à la concentration de venin, permettant ainsi sa mesure spécifique et précise [3]. Au fil des ans, divers tests de détection ont été mis au point, la méthode ELISA étant la plus largement utilisée [344]. Cependant, la disponibilité des tests diagnostiques à la disposition des cliniciens varie d'un pays à l'autre, et le niveau d'expérience en matière de diagnostic et d'intervention s'avère très différent pour les cliniciens de différents hôpitaux [180], [347] ; dans les zones rurales, les guérisseurs traditionnels sont souvent les premiers à être sollicités pour les morsures de serpent [303], [210], [212]. Néanmoins, l'influence des perceptions culturelles sur les serpents et le rôle des guérisseurs traditionnels [236], [239], [348] dans l'identification des serpents restent largement inexplorés dans la littérature [337].

Le Tableau 4 ci-dessous est un aperçu des méthodes de diagnostic de l'envenimation par morsure de serpent couramment utilisées en clinique dans différentes régions du monde établi par Knudsen *et al.* Les méthodes de diagnostic peuvent varier d'un pays à l'autre et au sein d'un même pays dans ces régions. Il est intéressant de noter que parfois, les morsures graves restent difficiles à exclure, même avec des tests de laboratoire normaux [349]. Dans le monde, la plupart des établissements de santé gèrent les cas d'envenimation selon une approche syndromique [69], néanmoins des améliorations sont désirables dans les tests laboratoires de base dans plusieurs régions du monde [350].

| | Approche syndromique | Identification visuelle du serpent, si disponible | Histoire du patient | 20 WBCT ¹ | Tests laboratoires | Tests immunologiques |
|-------------------------|----------------------|---|---------------------|----------------------|--------------------|----------------------|
| Australie | √ | √ | √ | (√) | √ | √ |
| Afrique | √ | √ | √ | √ | (√) | |
| Asie | √ | √ | √ | √ | (√) | |
| Europe | √ | √ | √ | | √ | |
| Amérique du Nord | √ | √ | √ | (√) | √ | |
| Amérique Latine | √ | √ | √ | √ | (√) | |

Tableau 4. Méthodes de diagnostic de l'envenimation par morsure de serpent couramment utilisées en clinique dans différentes régions du monde [338]

Les coches entre parenthèses (√) indiquent que la méthode est peu utilisée ou qu'elle ne l'est que dans un nombre relativement restreint de régions.

Tableau de l'article « Snakebite Envenoming Diagnosis and Diagnostics », Knudsen *et al.* (2021)

Certains auteurs pensent que la « science citoyenne » [351]–[354] pourrait également contribuer à réduire le nombre de victimes et serait un atout dans l'identification des serpents. Les nouvelles approches basées sur la surveillance participative des citoyens ont considérablement amélioré la quantité de données collectées sur la distribution des animaux et notre compréhension de l'écologie des maladies [351], [353]. Plus de 50 groupes sur le réseau social qui dénombre le plus d'utilisateurs (Facebook) partagent des images de serpents [352] et des expériences et observations sont racontées sur des plateformes ouvertes telles que iNaturalist [354] ou Global Biodiversity Information Framework [355]. Des preuves photographiques provenant des usagers sont utilisées pour identifier rapidement les espèces de serpents dans le monde entier [352]. La qualité des observations ouvre un champ de possibilités innovant de contributions par le grand public et de collaborations avec des experts pour étudier les serpents dans le contexte de la crise mondiale de leurs morsures.

Quoiqu'il en soit, pour traiter efficacement le problème des morsures de serpent, il faut également comprendre comment l'hétérogénéité spatiale des morsures est associée à la démographie humaine et à la distribution des serpents [356].

¹ Le 20 WCBT (20-minute whole blood clotting test) est un test de coagulation du sang total en 20 minutes, un examen de laboratoire du profil de coagulation du sang pour dépister les coagulopathies induites par le venin utilisé depuis près de 50 ans [946]. Si le sang coagule, le risque d'envenimation hémotoxique est peu probable [362].

3.4 Comment aider les victimes ou les personnes à risques d'envenimation ?

3.4.1 Prévenir

Le meilleur moyen de prévenir les morsures de serpent est d'empêcher qu'elles ne se produisent et l'éducation communautaire est la mesure préventive la plus efficace [231]. La prévention des morsures de serpent est un principe fondamental dans la stratégie de diminution de la charge des envenimations et doit bénéficier d'une priorité égale, sinon supérieure, à celle du traitement des morsures de serpent [355].

3.4.1.1 Éradiquer les serpents ?

Au dernier millénaire déjà, on cherchait à trouver des solutions pour affaiblir la crise des envenimations. En Inde, des récompenses étaient attribuées par les autorités à ceux qui cherchaient à éradiquer les serpents [357]. En France, jusqu'à 1979, une politique de capture des serpents encouragée par des « primes de destruction » motivaient les chasseurs à ramener des têtes de vipères [2]. Au Brésil et en Martinique, cette même pratique a existé [3]. Cependant, de tels efforts sont peu judicieux pour des raisons écologiques. Outre le fait qu'ils soient des indicateurs et des moniteurs de propriétés des écosystèmes [320], les serpents contrôlent les populations de rongeurs [320], cela étant bénéfique pour l'agriculture et la santé humaine. La diminution du nombre de serpents venimeux est considérée comme la cause sous-jacente de la déprédation des cultures par les rats et des épizooties de leptospirose [17]. De plus, en l'absence de vaccins, la lutte contre les rongeurs est la seule option pour prévenir la fièvre de Lassa dans les zones hautement endémiques [358]. Les serpents étant l'un des animaux les plus persécutés [320], il faut répondre à la crise des envenimations tout en développant des stratégies de conservation viables pour les serpents.

Aujourd'hui encore, on essaie d'attraper les serpents. Certains agriculteurs en Inde sont engagés en tant que chasseurs de serpents pour en débarrasser les fermes. Toutefois, les serpents étant paradoxalement très vénérés en Inde, comparativement, peu de spécimens sont tués. Quand les chasseurs de serpents ont terminé, après avoir attrapé entre 50 et 100 serpents, ils les relâchent loin des fermes et des lieux d'habitations [56]. D'autres méthodes consistent en un éloignement des serpents par les pompiers aux États-Unis, en un élevage de chiens dressés, ainsi que le piégeage au Japon. Ces techniques sont coûteuses et leur efficacité discutable [3]. L'élimination et la relocalisation des serpents n'est pas une question simple. Les serpents qui ont été déplacés peuvent réagir de manière plus défensive et envenimer plus facilement que les serpents qui n'ont pas été déplacés [186].

La mécanisation croissante de l'agriculture est probablement à l'origine de la destruction de nombreux spécimens et de leurs habitats, et agit ainsi comme un contrôle écologique sur les populations ophidiennes, réduisant aussi la morbidité ophidienne dans de nombreux pays.

Le contrôle biologique par l'introduction de mangoustes prédatrices de serpents a été essayé et plusieurs scientifiques ont expérimenté l'impact de zoonoses parasitaires, bactériennes ou virales. Les amibes sont des pathogènes reconnus efficaces contre les serpents néanmoins la contamination de serpents pour seule cible n'est pas facile [2].

Le contrôle chimique par l'emploi d'eau ou de proies empoisonnées par de la nicotine ou de la strychnine [359] a démontré des conclusions encourageantes mais les risques environnementaux qui y sont attachés ne justifient par leur utilisation, au même titre que l'utilisation de répulsifs, de pesticides ou de la fumigation. On trouve néanmoins une grande diversité de répulsifs supposés efficaces en vente sur internet par une recherche simple ; cependant il a été démontré qu'aucun d'entre eux a un effet répulsif spécifique aux serpents [360]. L'utilisation de certaines plantes reconnues comme de puissants répulsifs naturels (*Securidaca longepedunculata*, *Sansevieria sp.*, *Ipomoea carnea*) respectueux de l'environnement est préférable [3].

3.4.1.2 Éduquer

L'éducation à la santé publique peut être un outil important pour la lutte contre les envenimations [361] ; la méthode la plus opérante pour prévenir les morsures de serpent passe par une éducation dirigée vers les communautés à haut risque [203], [362]. Il existe des conseils simples et peu coûteux qui pourraient être transmis par le réseau d'éducation à la santé si les autorités s'en donnaient les moyens [56], [363].

L'éducation doit trouver son fondement sur la connaissance des circonstances dans lesquelles la plupart des morsures se produisent, des habitats préférés des espèces dangereuses et de leurs périodes d'activité maximale (heure de la journée, saison et climat) [17]. En comprenant le comportement des serpents, la connaissance de leurs habitudes permet de réduire le risque de rencontres accidentelles [17].

Par exemple, les bongares au Sri Lanka [364], au Bangladesh [240] et au Népal [275], [222] mordent presque exclusivement leurs victimes la nuit, alors que ces dernières dorment sur le sol [229] ; un comportement courant parmi les habitants des zones rurales du sous-continent indien [230], [365]. Des conseils pour marcher, travailler et dormir [365], [7], en toute sécurité peuvent être donnés [210] ; dormir sous une moustiquaire a démontré être une protection extrêmement efficace [365].

Nombre de serpents se cachent dans les herbes hautes situées sur les bordures de routes où les enfants et les agriculteurs sont pieds nus et en short, [56]. Or, 70 % des morsures se produisent sur les membres inférieurs [206], [213] et la plupart surviennent dans les rizières ou les sentiers [366]. Les efforts de prévention doivent viser à éduquer les communautés concernées pour qu'elles utilisent des chaussures adéquates et qu'elles adoptent des pratiques de récolte « snake-safe » [229]. Des bottes imperméables aux crocs des serpents (dont l'efficacité complète a été évaluée par une étude clinique) ont été développées au Myanmar [367]. Il faut éviter de courir après avoir été mordu par un serpent venimeux car l'exercice peut être préjudiciable [368]. Des chapeaux à larges bords pourraient également servir pour se protéger contre les serpents arboricoles qui peuvent chuter sur la victime [3].

Des messages éducatifs simples et la promotion du transport immédiat et rapide des victimes en motocyclette vers un centre de traitement ont permis de réduire le taux de mortalité et l'incidence des morsures de serpent dans le Sud-Est du Népal selon une étude randomisée [369]. Les recommandations de gestion des envenimations doivent être basées sur les dernières informations écologiques et comportementales disponibles [370] et transmettre ces informations est une nécessité et doit être au centre de la politique de prophylaxie des envenimations. Éduquer la communauté sur les gestes de premiers secours est aussi une exigence [238]. Ces campagnes éducatives au niveau communautaire doivent veiller toutefois à respecter les contextes culturels [210].

De nombreux petits agriculteurs ont tendance à stocker leur récolte dans leur maison, ce qui attire les rongeurs et leurs prédateurs. Bien qu'une étude ait démontré que les agriculteurs ont conscience de ce risque [343], tant que des solutions pratiques au problème de stockage des récoltes ne sont pas fournies, il est peu probable que les habitudes changent. Au-delà des messages éducatifs, il faut aussi apporter des solutions concrètes. De plus, la connaissance des mesures préventives ne suffit pas toujours à leur application ; certaines des mesures de protection bien que connues ne sont pas pratiquées [343], ce qui suggère un décalage entre les connaissances et les pratiques. Au Sri Lanka par exemple, il existe une attitude commune qui consiste à considérer les chaussures comme un fardeau [343].

Les professionnels de santé locaux ont souvent peu ou pas de formation formelle sur la gestion des morsures de serpent [289], [7], [287]. Dans l'étude de Michael *et al.* sur la connaissance des serpents venimeux, des premiers secours, du traitement et de la prévention des morsures de serpent chez les cliniciens du nord du Nigeria, les connaissances générales sont faibles [347]. Les assister en leur apportant des informations sur les questions liées aux morsures de serpent est aussi une nécessité, ainsi que sur la sélection des antivenins appropriés sur la base de critères rationnels et pertinents [371]. En ce sens, des lignes directrices pour la prévention et la prise en charge clinique des morsures de serpent en Afrique [203] et en Asie du Sud-Est [362] ont été élaborées par l'OMS et une base de données contenant des renseignements détaillés sur les envenimations et les antivenins du monde entier (The Clinical

Toxinology Resources website) a été créé par l'hôpital Mère-Enfant d'Adélaïde en Australie [372]. Aussi, une base de données améliorée sur les espèces de serpents en Inde, contenant des informations sur leur habitat, des photographies claires et leur répartition géographique, est dorénavant disponible sous la forme d'une application Google téléchargeable [229], [373]. Le projet d'Atlas mondial de la répartition des reptiles (The Global Assessment of Reptile Distributions) publié en 2017 permet également d'acquérir des données sur la distribution des serpents [355], [374], [375] et des données actualisées en permanence et accessibles en temps réel sont disponibles sur la plateforme d'informations et de données sur les morsures de serpent de l'OMS [376]. Néanmoins, l'analyse des lignes directrices de l'OMS n'a trouvé que peu de rigueur méthodologique dans leur développement (elles n'étaient pas fondées sur une recherche, une évaluation et une notation systématiques des preuves [377]). Les recommandations dépendaient fortement de l'avis subjectif d'experts qui n'étaient pas basés sur des études empiriques [206]. Les directives doivent être alimentées par des données factuelles générées par des études de recherche bien conçues [363].

Une étude sur une intervention au Ghana comprenant l'élaboration d'un protocole de traitement, une formation du personnel, un contrôle de l'observance et une éducation des patients, a enregistré moins de complications liées aux morsures de serpent pendant la période des 33 mois suivant la mise en place des recommandations, et une baisse du taux de mortalité à 1,3% [378], démontrant une nouvelle fois l'intérêt de ces mesures.

Pour conclure, la responsabilisation des communautés est primordiale ; l'engagement des communautés peut maximiser la performance de ces mesures préventives [379]. En général, l'engagement actif des communautés dans le développement de programmes d'intervention sanitaire augmente considérablement les chances de succès [7], [379], [380], [381], [382], [383]. Il faut donner aux communautés les moyens d'étendre elles-mêmes l'accès aux services de santé [382] et sensibiliser davantage le grand public aux envenimations et plus encore aux maladies tropicales, dont la connaissance reste encore pauvre dans certains pays [384]. Une idée pour accroître la connaissance du grand public sur les morsures de serpents serait le développement de lignes d'assistance téléphonique dédiée où des médecins ou pharmaciens seraient prêts à recevoir des appels à toute heure pour prodiguer des conseils instantanés.

3.4.2 Vacciner ?

Il a fallu de nombreuses années pour obtenir une prophylaxie par anatoxine venimeuse, car la plupart des scientifiques pensaient que le traitement par antivenin était le meilleur outil pour triompher des morsures de serpent. La détoxification des venins pour augmenter l'antigénicité était très difficile et les scientifiques étaient sceptiques quant à la possibilité d'une prophylaxie contre le venin de serpent car

il n'y avait aucune preuve d'immunité contre ce venin, même après des morsures répétées [385]. Malgré cette situation, Sewall, l'un des pionniers dans ce domaine, a rapporté en 1887 une étude sur l'immunité contre le venin de serpent intitulée « *Experiment on the Preventive Inoculation of Rattlesnake Venom* » [386] où il avait montré que l'organisme peut devenir progressivement résistant à l'action du venin de serpent comme à celle des virus infectieux [387]. Cependant, ce travail n'a pas été évalué comme précurseur d'une méthode de vaccination mais seulement comme guide pour la thérapie antivenimeuse [385]. Après des rapports de cas sporadiques sur les suites d'injection de venin sur un humain en vue d'étudier la tolérance et les réactions d'immunisation potentielles à celui-ci [388], [389], [390], [391], Sawai *et al.* ont conduit le premier essai à grande échelle visant à immuniser activement les habitants de deux îles japonaises contre le venin du serpent habu (*Trimeresurus flavoviridis*) [392]. Pendant 3 ans (jusqu'en décembre 1967), 43446 volontaires des îles ont reçu l'anatoxine préparée avec de l'acide dihydrothioctique (supposé inactiver et détoxifier le venin des effets hémorragiques et létaux [393], [394]). L'analyse statistique des données épidémiologiques et cliniques a suggéré que l'anatoxine était efficace pour prévenir les lésions locales causées par le venin [385]. Par la suite, des tentatives pour améliorer l'immunogénicité de l'anatoxine ont été réalisées par plusieurs chercheurs [395], [396], [397], [398], [399].

L'immunogénicité d'autres venins détoxifiés a aussi été investiguée chez des animaux [400], [401], [402]. Après avoir développé un vénoïde de la vipère de Russell et après avoir démontré chez les singes que cette préparation se révèle puissante et immunogène avec peu d'effets indésirables [400], des chercheurs au Myanmar ont administré le vénoïde à douze volontaires humains, pour découvrir la possibilité éventuelle d'obtenir une réponse immunitaire protectrice et pour observer l'apparition éventuelle d'effets indésirables [403]. Concernant les résultats, les réactions locales et systémiques se sont avérées légères et il n'y avait pas d'anomalie biologique faisant suite aux tests de laboratoire. Une augmentation significative du titre d'anticorps a été détectée chez tous les sujets immunisés et a persisté pendant 24 semaines. Le niveau d'anticorps atteint chez les sujets humains a été équivalent aux niveaux qui avaient été observés chez les singes immunisés et qui avaient résisté à des doses de venin qui auraient autrement été mortelles [403].

Là où auparavant la vaccination était techniquement impossible, elle est aujourd'hui entrevue comme un remède alternatif à l'immunothérapie. On dispose à ce jour d'anatoxines profitables qui peuvent être administrées sous forme injectable ou via la voie entérale sous forme de liposomes actifs [2]. La recherche sur la vaccination contre les morsures de serpent est en cours et continue d'être un sujet d'intérêt pour les scientifiques. Cependant, malgré les essais cliniques objectivant à créer une immunité contre le venin réalisés au Japon [392] et à Myanmar [403] et publiés respectivement il y a 54 et 37 ans, il n'y a à ce jour pas de vaccin approuvé pour une utilisation humaine à large échelle. La durée de

protection ainsi que l'efficacité des potentiels vaccins n'ont pas été évaluées pour des raisons éthiques [2].

Le principal obstacle de la vaccination réside dans le délai qui sépare la pénétration de l'antigène et la réponse immunitaire. Dans le cas d'une envenimation, l'action toxique est immédiate et le temps nécessaire à la fabrication des anticorps par le système immunitaire est insuffisant [2].

Il existe toutefois un vaccin commercialisé en médecine vétérinaire pour les chiens et les chevaux. Le « canine rattlesnake vaccine », aussi appelé le « *Crotalux atrox* toxoid », est le premier vaccin commercial au monde à avoir été développé contre un venin et il a été mis sur le marché en 2004 par la société Red Rock Biologics [404]. Le vaccin contre le crotale est destiné à créer une immunité pour protéger le chien [405] et le cheval [406] contre les effets du venin du crotale diamantin occidental *Crotalus atrox*. Néanmoins, selon une étude rétrospective (2006-2012) menée par Leonard *et al.* [407], examinant une population de chiens ayant subi une envenimation crotalidienne modérée à sévère pour déterminer les effets protecteurs du vaccin contre le crotale canin, aucune différence statistiquement significative de morbidité ou de mortalité entre les chiens vaccinés et non vaccinés n'a été constatée. Les résultats de cette étude n'ont pas permis d'accorder un effet protecteur significatif d'une vaccination antérieure dans les cas d'envenimation modérée à sévère par des crotales qui nécessitent un traitement par antivenin [407].

3.4.3 Développer une intervention psychologique auprès des victimes d'envenimations ?

Les morsures de serpent entraînent une morbidité psychologique tardive et un impact psychosocial négatif. Cependant, un soutien psychologique est rarement apporté aux victimes. Des interventions psychologiques brèves réalisables même dans des contextes où les services de santé mentale sont sous-optimaux pourraient être bénéfiques pour les victimes.

Dans un essai clinique contrôlé randomisé au Sri Lanka évaluant l'efficacité de premiers soins psychologiques avec une psychoéducation à la sortie de l'hôpital ainsi qu'une intervention par thérapie cognitivo-comportementale, aucune des deux interventions n'a été efficace pour diminuer la proportion de patients diagnostiqués comme souffrant de dépression ou de syndrome de stress post-traumatique après les envenimations. Cet essai a toutefois démontré réduire les symptômes associés à la dépression et l'anxiété ainsi que l'invalidité liée à la vie familiale et sociale [408], concluant ainsi à un bénéfice de la pratique de telles interventions et à une nécessité de les affiner. Un deuxième essai clinique par les mêmes auteurs a démontré les mêmes résultats [409]. De nouvelles recherches sont nécessaires pour

optimiser des interventions culturellement adaptées aux personnes concernées, notamment en ce qui concerne le stress post-traumatique et la dépression [194].

L'objectif dans un futur proche serait de pouvoir pallier le fardeau psychologique que traînent avec elles les victimes et qui n'est malheureusement reconnu que dans une moindre mesure.

4 ANTIDOTES ET IMMUNOTHERAPIE

Le traitement des envenimations ophidiennes consiste à compenser les nombreux troubles occasionnés par le venin (approche symptomatique) et à injecter au patient des anticorps qui neutralisent les principales toxines du venin (immunothérapie).

4.1 Médecine traditionnelle et techniques de premiers soins

Des traitements de premiers secours adéquats sont de la plus haute nécessité pour obtenir un résultat positif sur la mortalité et la morbidité après une morsure ophidienne [250]. Dans la littérature, de nombreuses techniques sont présentées comme efficaces pour le traitement des morsures de serpent [410], [411]. Les méthodes traditionnelles de traitement de l'envenimation par morsure de serpent comprennent les incisions locales, les remèdes à base de plantes, l'utilisation de garrots, l'aspiration orale au niveau de la morsure, la récitation de mantras et les chocs électriques [69]. L'efficacité et l'intérêt de ces techniques sont discutées ci-dessous.

4.1.1 Inhibiteurs de venin naturels

Bien que l'utilisation de plantes ou de sérum animal pour une affection d'une telle ampleur puisse sembler discutable, elles n'en restent rien de moins qu'importantes dans des contrées où les seuls antivenins parfois disponibles se trouvent à des heures de route (on estime qu'un tiers à plus de la moitié des victimes de morsures de serpent dans les zones rurales reculées des tropiques ne reçoivent pas de traitement lorsqu'ils se présentent à l'hôpital [6]).

On sait depuis de nombreuses années que les sérums animaux (des reptiles, mais aussi de quelques mammifères, tels que les opossums du genre *Didelphis*) et certains extraits de plantes sont capables de neutraliser les venins de serpents [412], [413]. Par exemple, le LTNF-11 est un peptide dérivé de l'opossum américain et inhibe l'action hémorragique de certains venins de serpents [3], [414].

Un corpus important d'observations, de croyances et de superstitions entoure le sujet des morsures de serpent dans de nombreuses régions d'Afrique et la gamme de remèdes traditionnels est souvent préférée à la médecine occidentale [178], [191], [415]. Des études plus approfondies dans ce domaine pourraient diriger à concevoir des produits pharmaceutiques spécifiques ciblés sur les espèces contre lesquelles ils sont actifs mais le développement dans ce domaine est coûteux, et il est peu susceptible qu'il soit largement financé [93]. En 1992 il a été rapporté qu'au moins 208 espèces de plantes sont traditionnellement utilisées pour traiter les morsures de serpent en Amérique centrale [416].

Un résumé des antidotes naturelles que sont les plantes est proposé ci-dessous (Tableau 5).

| Antidote | Action pharmacologique | Plante (ou partie de plante), molécule provenant de la plante | Espèce de serpent dont le venin est ciblé | Mécanisme d'action de la plante | Mécanisme d'action de la plante |
|---|----------------------------------|--|--|--|--|
| ANTIDOTE SYSTEMIQUE | Compétition | Peptide isolé de l'écorce de <i>Schumanniohyton magnificum</i> [413] | Cardiotoxine de <i>Naja</i> | Compétition au niveau du site effecteur de la membrane cellulaire | |
| | | Atropine des <i>Belladonna</i> et autres Solanaceae [416], [134] | Neurotoxine de <i>Dendroaspis</i> (mamba) | Fixation sur les récepteurs muscariniques de l'acétylcholine | |
| | | Extrait de racine de <i>Securidaca longepedunculata</i> (arbuste des savanes africaines) | Neurotoxine de <i>Naja</i> | Fixation à proximité du récepteur cholinergique de la membrane postsynaptique, encombrement stérique | Pas de bloc neuromusculaire, pas de paralysie |
| | | Extrait de <i>Curcuma sp.</i> | Neurotoxine de <i>Naja siamensis</i> | Compétition | |
| | | <i>Strophantusgratus</i> (dont est extrait l'ouabaïne) | Neurotoxines de serpent | Inhibition de la pompe potassium et stimulation de la pompe calcium | Effet inotrope positif et chronotrope négatif |
| | Antagonisme | <i>Physostigma venenosum</i> (fèves de Calabar) et <i>Tabernanthe iboga</i> <i>Mandevilla velutina</i> | Neurotoxines de serpent | Inhibition de l'hydrolyse de l'acétylcholine, acétylcholine maintenue sur le récepteur | Passage de l'influx nerveux |
| | | | | Inhibiteur de la bradykinine | Réduction de l'inflammation |
| | | Extrait alcoolique de <i>Diodia scandens</i> (Rubiaceae) [416] | <i>Echis ocellatus</i> | Inhibition de la coagulation sanguine | |
| | | Racines d' <i>Hemidesmus indicus</i> et <i>Pluchea indica</i> | <i>Daboia russelii</i> | Inhibition des facteurs coagulants et anticoagulants | Réduction de la toxicité |
| | | <i>Capsicum frutescens</i> (le piment) | <i>Viperidae</i> | Antiagrégant plaquettaire | |
| | | <i>Aloe vera</i> (aloès) | <i>Viperidae</i> | Agrégant plaquettaire | |
| | Stimulation immunologique | <i>Boerhavia diffusa</i> , <i>Curcuma longa</i> [71], <i>Hemidesmus indicus</i> [71], <i>Diodia scandens</i> , <i>Okoubaka aubrevillei</i> | Lymphocytes | Stimulation non spécifique de la réponse immunitaire à médiation cellulaire <i>in vitro</i> , présentation de l'antigène toxique vis-à-vis des anticorps | Potentialisation de l'efficacité de l'immunothérapie |
| | ANTIDOTE SPECIFIQUE | Inhibition directe | Punarnavoside extrait de <i>Boerhavia diffusa</i> | | Inhibition directe des fibrogénases des venins (mécanisme inconnu) |
| Extrait méthanolique de <i>Guazuma ulmifolia</i> (un cèdre sud-américain) | | | <i>Bothrops asper</i> | Inactivation de l'enzyme thrombinique | Réduction de la toxicité |
| Extrait éthanolique de racines d' <i>Aristolochia radia</i> (plante de Formose) | | | <i>Trimeresurus gramineus</i> , <i>Protobothrops mucrosquamatus</i> , <i>Deinagkistrodon</i> | Inhibition de l'activité hémorragique (mécanisme inconnu) | |
| Inhibition par déformation moléculaire | | Pas d'exemple de plante | | Occupation du site actif de la protéine toxique ou d'un site voisin modifiant la conformation du site actif | |
| Inhibition par modification chimique | | Schumanniofoside extrait de <i>Schumanniohyton magnificum</i> [413], inhibiteur de la trypsine extrait de <i>Soja hispida</i> | | Oxydation ou réduction de l'enzyme responsable de l'une des actions toxiques du venin, hydrolyse du composé toxique | |
| Modification de l'environnement chimique | | Pas d'exemple de plante | | Chélation d'un coenzyme (le calcium) ou la mobilisation du substrat (le fibrinogène) | Limitation des enzymes du venin et de leur toxicité |

Tableau 5. Effet antidote par les plantes

Tableau personnel créé à partir des données du livre « Venins de serpents et envenimations », Chippaux (2017) [3]

4.1.2 Guérisseurs traditionnels, croyances et comportements en matière de santé

Les soins de santé du secteur public étant perçus comme peu fiables dans certains pays, ils sont rarement un premier choix dans ceux-ci [417]. La plupart des victimes de morsures de serpent se tournent d'abord vers les guérisseurs traditionnels ou tradipraticiens (comme les Ojhas, Visha chikitsa, Kavirajs en Inde [230]). Comme mentionné précédemment, les guérisseurs traditionnels sont souvent les premiers à être consultés pour les morsures de serpent dans les zones rurales [236], [238], [239], [270], [276], [296], [348], [222], [134]. On estime que plus de 75% des personnes mordues dans les pays en voie de développement consultent les praticiens traditionnels en première intention et n'ont recouru qu'ensuite à la médecine moderne [3], [237], [249], [292], [418], [419], [287]. L'hôpital n'est considéré que dans un second temps lorsque l'intoxication est grave et que le traitement traditionnel est inadéquat [236]. Certains même ne recourent à aucune forme de soins [276], [8] et gèrent les morsures par eux-mêmes [420]. Les raisons sont notamment les difficultés de transport, le faible coût des traitements traditionnels, les croyances traditionnelles, ainsi que l'inadéquation des antivenins disponibles [348]. Dans certaines communautés, les morsures de serpent ne sont pas considérées comme une maladie physique pouvant exiger un traitement médical, mais sont plutôt associées à une forme de punition divine, à la sorcellerie ou à d'autres phénomènes surnaturels [348], [380], [421]. Ces croyances sont alors une barrière supplémentaire à la médecine moderne et à l'accès à l'hôpital [186], déjà entravés par les manquements du système de santé.

Dans l'étude d'Ediriweera *et al.* sur le comportement en matière de santé faisant suite à des morsures de serpent au Sri Lanka, 301 (43.3%) des 685 victimes de morsures interrogées ont cherché un traitement traditionnel [422]. Dans les zones rurales du Bangladesh, du Nigeria et du Kenya, seuls 3 % [240], 8,5 % [252] et 27 % [419] des victimes de morsures de serpent, respectivement, se sont fait soigner à l'hôpital. Les populations du sous-continent Indien croient fermement que le traitement ayurvédique est efficace pour les morsures de serpent [240] et l'environnement social et naturel prédispose leur comportement [239], [423]. En outre, la recherche d'un traitement traditionnel a été associée à un faible accès aux hôpitaux [418].

L'efficacité de ces guérisons traditionnelles est fortement remise en question par les scientifiques. Cependant, les victimes sont forcées de s'y tourner au regard d'une croyance culturelle de longue date : les guérisseurs traditionnels sauvent des vies [56] et ils sont très respectés [424]. De plus, les remèdes traditionnels représentent fréquemment la seule option disponible et accessible.

A travers l'Afrique, l'Amérique du Sud, l'Inde et l'Asie du Sud Est, les guérisseurs attestent parfois qu'une pierre noire (un os carbonisé [186]) placée sur la plaie aurait la capacité d'en extraire le

venin et se détacherait spontanément une fois venin absorbé [3], [425]. Deux études ont examiné l'utilisation de ces pierres [411], [426] avec des résultats peu concluants quant à une efficacité quelconque.

Ces approches traditionnelles semblent pour le moins discutables. Elles retardent l'accès des victimes à une prise en charge efficace [186], [418] (avec des délais de plus d'un jour entre la morsure de serpent et la consultation d'un centre médical [249]) et engendrent des complications [427], [238]. Pour autant, si les hôpitaux sont dépourvus d'antivenins et d'équipement adéquat, la destinée des victimes sera malheureusement équivalente. De plus, sans une éducation thérapeutique appropriée, les victimes ne remettront pas en question ces pratiques parfois douteuses. Nombre de victimes sont encore influencées par des rumeurs sur les effets néfastes de la thérapie antivenimeuse en milieu hospitalier [428] qui leur apparaît dangereuse [427] ou par leur expérience personnelle négative des services de santé dans de nombreux pays [429], du fait de la crise économique ou de l'insécurité civile et militaire.

Certaines communautés déclarent que même si l'accès aux soins médicaux était amélioré, la guérison traditionnelle continuerait d'être utilisée [348]. Néanmoins, dans l'étude sur la promotion du transport immédiat et rapide des victimes en motocyclette dans un centre de santé au Népal (citée précédemment), les victimes de morsures de serpent ont moins souvent consulté les guérisseurs traditionnels pendant la période d'intervention et une proportion plus importante de victimes ont été transportées directement au centre de soins [369] ; on peut donc penser que si l'on veut agir sur ces schémas de pensée établis, il faut implémenter des mesures concrètes de prise en charge efficaces. Cette étude démontre bien que si une alternative réelle est disponible, le choix de l'hospitalisation peut être retenu. Ceci renforce le postulat que l'envenimation est une maladie sociale, où l'accès aux soins est limité et dicte l'approche des victimes. Snow *et al.* écrivent que les améliorations en matière d'orientation précoce et de soins appropriés ne se produiront que lorsque les guérisseurs traditionnels seront intégrés aux systèmes de soins de santé primaires et hospitaliers [419].

4.1.3 Traitements mécaniques et premiers secours

4.1.3.1 Garrot ou technique de pression - immobilisation ?

Technique recommandée par Galien, père de la pharmacie au II^e siècle, le garrot retarde l'apparition des symptômes. Les garrots sont des bandes constrictives qui bloquent le flux artériel, veineux et lymphatique [93]. Cette pratique n'est pas idéale dans son entièreté dans les cas d'envenimations : il y a un effet rebond des symptômes et une aggravation de ceux-ci lors de la levée du garrot [186], [368], [430]. Aussi, le maintien du garrot sur une période allongée (plus de deux heures

[431]) provoque des effets indésirables [250] comme une ischémie des membres [93], [65], une perte de tissus [17], une gangrène [69], [93] menant à une amputation ou un choc septique [3], [236] avec mise en jeu du pronostic vital [3]. Des paralysies respiratoires ont été également rapportées [430] ainsi qu'un cas de décès après l'application d'un garrot pendant 48 heures [432]. Si toutefois le garrot n'est pas recommandé par les lignes directives [203], [433], une étude dans un centre de santé au Nigéria a démontré que les patients qui n'ont pas utilisé de garrot ont eu besoin de doses significativement plus élevées d'antivenin par rapport à ceux qui en ont posé un [426]. Ces affirmations ne sont pas unanimes car une autre étude dans le même pays démontre que les besoins en antivenin étaient plus importants chez les sujets qui avaient utilisé un garrot et que ceux-ci disposaient d'une durée de séjour à l'hôpital plus étendue [411]. Malgré tout, le garrot reste une mesure de premiers soins très utilisée par les victimes et leur entourage [434] (98% des patients dans certains pays en voie de développement se présentent avec des garrots appliqués [186]).

La pose d'un bandage adhésif (bande de crêpe large) et d'une attelle est préférable au garrot pour les morsures de serpents qui peuvent provoquer une paralysie évoluant rapidement et mettant la vie en danger (la plupart des élapidés, à l'exception des cobras cracheurs africains et de certains cobras asiatiques) [130], [435]. Elle permet de comprimer le réseau lymphatique en respectant les pouls distaux [93] et de retarder la propagation du venin en retardant le mouvement central de l'antigène du venin [435]. L'interruption de la circulation lymphatique drainant le membre mordu a démontré expérimentalement (Figure 16), précliniquement [436] et cliniquement, réduire significativement la propagation du venin. C'est la technique de pression – immobilisation inventée par Sutherland [186], [345] et elle a été identifiée comme la seule technique de premiers secours fondée sur des preuves et efficace contre la propagation du venin [250], [93], [410]. Par cette méthode, le déplacement du venin peut être efficacement retardé pendant de longues périodes (mesurées en minutes) [437]. Toutefois, elle peut augmenter la toxicité locale pour les venins qui détruisent les tissus au niveau du locus de la morsure ; son utilisation doit donc être adaptée aux circonstances et à la nature du venin [93], [438] : elle n'est pas recommandée dans le cas des morsures de vipéridés selon plusieurs auteurs [69], [238]. Pourtant, Chippaux écrit que la pratique semble infirmer ces doutes et qu'elle serait désormais préconisée pour toutes les morsures de serpents [3].

Malgré des difficultés connues de formation et d'utilisation de cette technique (dont les professionnels de santé [439]), elle doit continuer d'être promue en tant que standard de premier secours dans l'attente d'études futures [440]. Si les mesures efficaces pour ralentir l'absorption systémique sont limitées à ce jour, elles doivent inclure l'immobilisation de l'extrémité mordue en position neutre dans tous les cas [410], [134].

L'Annexe 5 illustre la technique de pression - immobilisation.

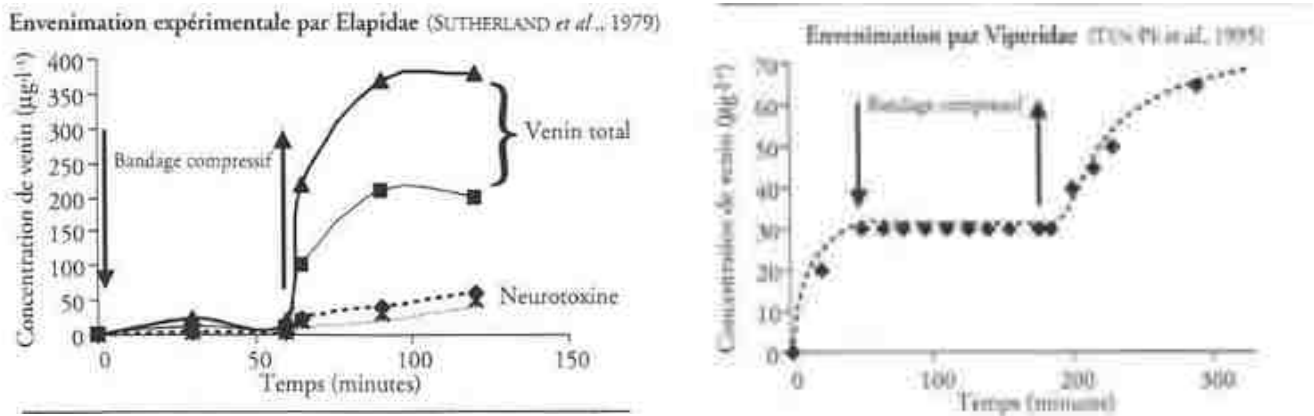


Figure 16. Réduction de la diffusion de venin par la pose d'un bandage compressif
Image du livre « Venins de serpent et envenimations », Chippaux (2017) [3]

4.1.3.2 Aspiration

Bien que l'extraction du venin par aspiration pourrait être en théorie une méthode cohérente pour remédier à l'envenimation, cette technique n'a pas à ce jour démontré d'efficacité remarquable. Les techniques censées éliminer le venin de la plaie causée par la morsure comprennent l'aspiration de la plaie par la bouche ou par des dispositifs d'aspiration spécialisés [250]. La succion de la plaie peut être risquée pour celui qui s'exécute par suites de contact avec les sécrétions de la victime ; pourtant les charmeurs de serpents pratiquent encore cette mesure non hygiénique [186], [240]. Les systèmes d'aspiration instrumentale ou extracteurs de venin que nous délivrons dans nos pharmacies (tels que Aspivenin®) ont démontré leur inefficacité lors d'études [411], [441], [442] ; le venin se propage trop rapidement dans l'organisme pour que l'action locale d'aspiration puisse être suffisante [186]. Juckett écrit toutefois que l'aspiration avec un extracteur de venin dans les cinq premières minutes après la morsure pourrait être utile [443] mais les arguments en faveur de cette hypothèse ne sont pas expliqués.

Pourtant, plusieurs fabricants aux États-Unis et en Europe commercialisent ce produit en affirmant que "toute personne s'aventurant dans le pays" [444] (à risque d'envenimations) devrait en prendre un. Cette publicité indéniablement mensongère est potentiellement dangereuse au regard des effets indésirables de ce dispositif médical : dissémination du venin [444], exacerbation et destruction des lésions tissulaires [93], [444], infection possible des plaies causées par des morsures non venimeuses [444]. Certains ont affirmé que les revendications des fabricants procurent un "faux sentiment de sécurité" [444].

4.1.3.3 Dénaturation chimique

Si toutefois l'usage de ces produits est rarement basé sur un fondement scientifique, l'application locale de substances chimiques est une pratique ordinaire dans les pays touchés par les envenimations. Des acides, des bases, des détergents, des liquides biologiques (bile ou urine), des cataplasmes de bouse de vache [72] sont usités pour enrayer le venin au site de la morsure [3]. Néanmoins, une dénaturation pharmacologique par de la trypsine, une enzyme protéolytique qui a le potentiel de dégrader les toxines du venin pourrait être recommandée en pratique dans le futur [453]. Dans une étude préclinique randomisée sur des cochons, l'injection de trypsine au site d'envenimation dans le groupe expérimental a démontré une efficacité sur le critère de jugement principal (la survie à 3 jours) par rapport au groupe contrôle [445]. L'utilisation de pommade au trinitrate de glycéryle qui entrave la pompe lymphatique intrinsèque pourrait également être prometteuse en tant que traitement pour retarder la toxicité des morsures ; elle a prolongé le temps de transit lymphatique chez les rats et les humains et a également augmenté le temps de survie des rats après injection de venin [446]. Des études plus approfondies sont attendues.

4.1.3.4 Dénaturation physique (geler, brûler et choquer)

Certains utilisent la chaleur sous forme de flamme nue ou de cautère et d'autres s'électrocutent volontairement pour soigner les envenimations [3].

L'utilisation du choc électrique a été préconisée en 1986 dans une étude dans laquelle des docteurs affirmaient que l'expérience dans les jungles de l'Équateur de l'application d'une décharge électrique de haute tension et de courant faible sur l'extrémité mise à terre prévenait la toxicité locale et systémique [447].

Des études précliniques ont été réalisées sur des souris et des rats pour évaluer cette pratique [448], [449]. La balance bénéfices/ risques est impactée par les effets indésirables graves (incontinence, coma [450], arrêt cardiaque, électrocution [186]) et ces essais ont révélé une inefficacité totale [3] ; le choc électrique ne réduit pas la mortalité chez les animaux envenimés de manière létale [448]. La Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a interdit l'utilisation de ces dispositifs, qui étaient auparavant vendus au public pour le traitement des morsures de serpent et d'araignée [186], [93].

L'utilisation du froid extrême comme option de premier secours et de traitement est une autre méthode à bannir. En plus des effets hypothermiques, l'application de froid peut accélérer la propagation du venin en raison des effets vasodilatateurs qu'il déclenche [186].

4.1.3.5 Incision/excision et inoculation de la plaie de morsure

L'inoculation consiste à inoculer les patients avec un mélange de poudre de têtes de serpents venimeux et de feuilles de plantes par l'introduction dans des fentes pratiquées sur la peau [413], [3]. Les incisions cruciformes produisent des nécroses dans les tissus mous en raison d'une irrigation sanguine compromise et les blessures deviennent sujettes à des contaminants anaérobies [368], [65]. Aucune de ces techniques supposées retirer le venin de la morsure n'a démontré de bénéfices sur la morbidité dans les études menées par rapport à l'absence de traitement de premiers secours [411], [451]. Cependant, l'incision de la plaie a démontré être efficace dans la réduction du temps d'hospitalisation [206] et s'est révélée efficace pour contrôler la libération de cytokines inflammatoires et accélérer le soulagement de la réaction inflammatoire systémique dans une étude [452]. De plus, une ellipse excisionnelle de la peau et de la graisse sous-dermique serait efficace pour récupérer le venin selon certains auteurs [368].

Bien que l'inefficacité, et parfois les risques ajoutés par l'utilisation du garrot, de l'incision, de l'aspiration, des pierres noires et des médicaments traditionnels a été démontrée dans de nombreuses études, certains auteurs affirment que l'application de remèdes traditionnels reste inoffensive en tant que premiers soins [206]. Ceci contredit les résultats d'une étude sur l'effet des soins préhospitaliers au Nigéria qui démontrent que l'utilisation d'une technique de premier soin (garrot, application ou ingestion de concoctions traditionnelles, application de pierre noire ou aspiration) était associée à un séjour hospitalier plus long que lors de l'absence de leur utilisation [411].

4.1.3.6 Ingestion de substances

L'ingestion d'alcool est l'un des remèdes populaires les plus courants contre les morsures de serpent et autres envenimements. Outre le risque de masquer les symptômes neurologiques, l'alcool peut en fait aggraver les effets en raison de ses actions vasodilatatrices et anticoagulantes.

Si la vitamine C est depuis longtemps de recours commun pour les morsures de serpent, ce procédé demeure infondé puisque aucun mécanisme pour son efficacité n'a été proposé ou testé [186]. Certaines victimes de morsures ont également consommé du pétrole, en l'absence de traitement [72].

Toujours d'usage, ces thérapeutiques sont vraisemblablement responsables de la plupart des séquelles [3] puisqu'elles retardent l'hospitalisation et provoquent des effets indésirables.

Un point de vigilance doit attirer notre attention : il existe une pléthore de sources peu fiables disponibles au grand public dans le domaine des premiers secours. Dans le cadre d'une étude vérifiant l'exactitude des informations concernant 6 soins préhospitaliers des morsures de serpent (retrait des dispositifs constrictifs, glace, chaleur, chocs électriques, incision et aspiration), 54,1% des sites internet consultés contenaient des recommandations inappropriées [453]. L'élaboration et le déploiement d'interventions efficaces en matière de soins préhospitaliers, susceptibles d'améliorer les soins du "premier kilomètre" et de préserver la vie sont nécessaires [380].

4.2 Immunothérapie

4.2.1 Qu'est-ce qu'un antivenin ?

Contrairement à beaucoup d'autres pathologies graves, il existe un traitement très efficace contre les envenimations : l'antivenin, ou le sérum antivenimeux. Un traitement antivenimeux efficace peut prévenir au moins 75% des décès dus aux envenimations [202].

Des antivenins de qualité sont l'unique traitement étiologique efficace pour éviter ou supprimer la majorité des effets toxiques des morsures de serpents et pour neutraliser les composants antigéniques du venin [3], [26], [46], [130], [226], [454], [455], [456], [134], [71]. Ce sont des composés d'anticorps usuellement purifiés à partir du sang de chevaux, et parfois à partir de moutons, hyperimmunisés avec du venin [56] qui se fixent sur les protéines du venin en circulation dans l'organisme et qui permet leur élimination [130], [309].

Idéalement, un antivenin doit présenter les caractéristiques suivantes : 1) un pouvoir de neutralisation élevé contre les composants toxicologiquement pertinents du venin, 2) un volume de distribution qui lui permet d'atteindre les toxines déjà absorbées et 3) une demi-vie élevée dans la circulation systémique pour garantir la neutralisation des toxines qui atteignent la circulation sanguine après des périodes prolongées [455].

L'antivenin dérivé du cheval contre le venin de serpent est le pilier du traitement hospitalier des morsures de serpent venimeux depuis 120 ans [12], [380]. L'utilisation appropriée la plus précoce possible de l'antivenin est associée à un meilleur dénouement des conséquences induites par les envenimations [457], [458], [459] et est associée à une réduction du nombre de patients utilisant des opioïdes au long-cours [460].

Les photos ci-dessous (Figure 17) illustrent des antivenins de serpent.



Figure 17. Exemples d'antivenins de serpent (photos personnelles)

4.2.2 Histoire de la sérothérapie, ancêtre de l'immunothérapie

La recherche sur la production d'antivenins pour le traitement des morsures de serpent a une longue histoire, à commencer par celle d'Albert Calmette qui, il y a environ un siècle, a été le premier à envisager le développement d'antivenins provenant d'animaux hyperimmunisés [461], [309], [269] et à produire un sérum antivenimeux pour les victimes de morsures ophidiennes [462], [462], [463], alors connu sous le nom de « sérum de Calmette » [464].

En 1894, Calmette réussit à produire un sérum anti-cobra destiné à l'usage thérapeutique : « *en injectant successivement à des lapins, sous la peau, à des intervalles réguliers de 5 jours, une dose de 2 mg de venin de cobra mélangée à une solution très étendue (1/60) d'hypochlorite de soude ou de chaux, en quantité décroissante, on obtient sûrement, au bout d'un mois, l'immunisation contre cette dose de 2 mg de venin pur. On peut ensuite, sans aucun danger pour l'animal, renforcer son immunité par des injections progressives de venin, répétées tous les 8 ou 10 jours, en augmentant chaque fois de 1 ou même de 2 mg la quantité de venin injectée...* » [465].

Calmette a démontré qu'il était possible d'immuniser un animal contre un venin de serpent et a découvert que le sérum de l'animal immunisé a la capacité de sauver un second animal mordu par le même serpent. Cette étude a été l'origine du traitement moderne des morsures ophidiennes grâce à la sérothérapie antivenimeuse [2]. Coïncidence frappante, Phisalix et Bertrand annoncèrent au même

moment l'existence d'une substance antitoxique dans le sang des animaux vaccinés contre le venin de vipère [466].

En 1895, Calmette mit au point des antisérums de cheval dirigés contre le venin de cobra, d'un titre et en quantité convenable pour une utilisation en clinique. Ce sérum fut utilisé pour traiter avec réussite un cas humain (un annamite mordu par un *Naja* destiné au laboratoire de Calmette) [387], [467]. Albert Calmette est depuis universellement reconnu pour avoir préparé, en 1896, le premier sérum antivenimeux qui a été utilisé pour le traitement des envenimations humaines par morsure de cobra et pour avoir largement promu l'utilisation de la sérothérapie antivenimeuse [468], [469], [470].

La démonstration de la sérothérapie antivenimeuse par Calmette bouleversa dans le monde entier le traitement des morsures de serpent chez l'Homme et chez les animaux domestiques [462].

Aujourd'hui, près d'un siècle après, des études cliniques prospectives ont confirmé une réduction de la morbidité et de la mortalité avec l'emploi des antivenins [402]. Si le mode de préparation des sérums antivenimeux ne s'est que peu transformé depuis leur découverte [72], les méthodes de purification et le mode d'utilisation ont été transformés, ayant pour conséquence une cessation de l'utilisation du terme sérothérapie au profit de la désignation actuelle d'immunothérapie ou d'antivenimothérapie [3].



Figure 18. Le Docteur Albert Calmette

Le Dr. Albert Calmette est représenté dans cette caricature entouré de serpents à la suite de graves inondations, ce qui a favorisé le développement d'antivenins. Image de l'article « Bites, Bugs and Blood », McIntosh *et al.* (2015) [464]

4.2.3 Principe de développement de l'antivenin

4.2.3.1 Sérum monovalent ou polyvalent ?

La détermination de l'antivenin correct peut être difficile [362] et la diversité des venins peut avoir de graves conséquences sur l'efficacité des antivenins humains conçus pour neutraliser la pathologie induite par le venin [67].

Au premier regard, dans le domaine de l'immunothérapie antivenimeuse, la meilleure manœuvre tend à concevoir un sérum spécifique contre chaque serpent venimeux (sérum monovalent). Au regard du nombre important de serpents venimeux (environ 600 espèces [3], [71], [278]) et du fait qu'ils demeurent dans la même région (rendant l'identification du serpent imputable à la morsure souvent hypothétique), un sérum polyvalent (polyspécifique) pour neutraliser les venins de plusieurs espèces d'un ou de plusieurs groupes de serpents [69] importants sur le plan médical dans une zone géographique donnée [12] est plus utile qu'une multitude de sérums monovalents. En Afrique et (à quelques exceptions près) dans la plupart des pays d'Asie, les antivenins sont polyspécifiques pour les venins de vipères et d'élapidés [69].

Néanmoins, au regard de la complexité de la composition des venins, le pouvoir de neutralisation d'un sérum polyvalent est réduit lorsque le nombre de venins utilisés pour sa préparation croît car la proportion relative d'anticorps dans un antivenin polyvalent qui cible les toxines d'un venin de serpent spécifique n'est souvent pas aussi importante que la proportion d'anticorps dans un antivenin monovalent qui cible les mêmes toxines. [46], [338]. Les antivenins indiens étant efficaces contre les "quatre grandes" espèces nationales en sont un exemple. Ainsi, l'efficacité de la thérapie contre un cas spécifique d'envenimation est susceptible d'être réduite d'1/4 [471].

Un compromis doit s'opérer entre la polyvalence du sérum antivenimeux et son efficacité protectrice, et il est d'ordinaire difficile à trouver lorsque la répartition de l'herpétofaune venimeuse est composite, comme c'est le cas en Afrique centrale, en Amérique centrale et en Asie du Sud-Est [2].

S'il existe des antivenins pour des serpents d'importance médicale, de nombreuses espèces ne disposent pas de tels traitements. Dans l'étude de Longbottom *et al.* en 2018, des antivenins étaient disponibles pour 119 (43%) des 278 espèces de serpents pertinentes évaluées [286] et près de la moitié des serpents venimeux n'ont pas d'antivenin disponible selon l'OMS [12]. Par exemple, il n'existe pas à l'heure actuelle d'antivenin pour les morsures de *Thelotornis capensis* (l'un des serpents brindilles) et des *Atractaspidinae* (aspics fouisseurs, vipères taupes et serpents stiletto) [26].

4.2.3.2 Technique de fabrication d'antivenin : hyperimmunisation d'un animal

La production d'antivenin est coûteuse et requiert de la main-d'œuvre spécialisée. Si des pratiques de fabrication plus rigoureuses ont été mises en place, la méthode de base de fabrication (Figure 19) a très peu évolué au cours des 50 à 60 dernières années [380], [472], [473].

Lors de la préparation de fractions pharmacologiquement actives à partir de venins bruts en tant qu'outil thérapeutique, il est essentiel de choisir des venins dont on sait qu'ils sont riches en composant d'intérêt, et donc la connaissance de la distribution de ce composant au sein des espèces et des localités

est essentielle pour réussir [68]. Aussi, les stocks d'antivenins doivent être renouvelés régulièrement pour s'adapter aux variations chronologiques de ces composants [45].

La fabrication d'antivenin repose au préalable sur la traite d'un serpent spécifique pour en récupérer le venin (Figure 20, Figure 21). Le prélèvement du venin a lieu dans des laboratoires de production de toxines animales, comme par exemple Latoxan [474], une « usine » à venin située dans les Hautes-Alpes [2]. En fonction de la morphologie des crochets, plusieurs méthodes sont possibles. Les prélèvements sont en général manuels pour les élapidés (compression et massage des glandes), électriques chez les vipéridés et les mambas (la compression des glandes est obtenue grâce à deux électrodes), et recueillis dans de petites canules chez les opisthognathes et les élapidés à petits crochets [2]. Cette étape est difficile car les serpents ne produisent que de petites quantités à chaque morsure et sont difficiles à élever en captivité [475].

Pour augmenter la tolérance de l'animal receveur qui supporte difficilement le venin brut, une étape de détoxification du venin est importante (cette étape ne prive pas le venin de ces propriétés immunogènes). La détoxification chimique emploie des combinaisons d'aldéhydes. On associe d'ordinaire un adjuvant qui ralentit la résorption du venin et qui encourage activement la réaction immunitaire (adjuvant de Freund, bentonite, hydroxyde d'aluminium ou alginat de sodium).

Une quantité de venin unique (sérum monovalent) ou un mélange des venins (sérums polyvalents) est ensuite inoculée dans un animal receveur : c'est l'étape d'hyperimmunisation (Figure 19). De nombreuses espèces animales ont été utilisées à différentes échelles pour la production d'antivenins (cheval, mouton [178], [476], âne [477], chèvre et lapin [17]) ou à des fins expérimentales (chameau, lama [477], [478], chien, poule [179], requin [479], [480]). Cependant, la production de grands volumes d'antivenin à partir de grands animaux comme les équidés est un avantage par rapport aux espèces plus petites [46]. Toutefois, les immunoglobulines G (IgG) des camélidés seraient mieux tolérées et plus résistantes à la chaleur que les IgG des autres vertébrés [481], faisant de ces animaux des cibles potentielles pour la fabrication d'antivenins dans un futur proche.

La toxicité des venins n'étant généralement pas atténuée par des modifications chimiques, il est nécessaire d'injecter au départ de faibles doses de venin, puis de les augmenter progressivement parallèlement à l'accroissement du titre protecteur de l'animal immunisé [2].

La quantité de venin injectée est contrôlée en continuité pour obtenir un titre en anticorps suffisant. Parfois, 10 à 50 injections sur des périodes allant de trois à quinze mois peuvent être indispensables pour que le protocole d'immunisation soit efficace et que le système immunitaire du cheval produise assez d'anticorps contre les toxines du venin [3]. Lorsque les chevaux sont

hyperimmunisés, ils perçoivent chaque mois deux ou trois injections de rappel, à une semaine d'intervalle [2].

Une fois que le seuil de la quantité d'anticorps nécessaires est atteint, le sang de l'animal est drainé sur anticoagulant (citrate de sodium) et prélevé (Figure 19). On pratique ensuite la plasmaphérèse [2] ; on extrait le plasma (réservoir des anticorps recherchés) des cellules sanguines (Figure 19) et les érythrocytes sont réinjectés au cheval, afin de diminuer l'anémie entraînée par ces prises de sang répétées. D'une part, les anticorps peuvent être séparés, concentrés puis conditionnés et formulés (Figure 19) en préparation liquide. D'autre part, ils peuvent être lyophilisés en flacons d'antivenins (Figure 21) [3]. Cette dernière forme est plus rare mais elle permet d'éviter la chaîne du froid (difficile à maintenir dans certains états [427], [309]) et permet d'augmenter la durée de péremption à cinq ans [482], [71]). La conservation en forme liquide doit quant à elle se faire à -50°C et à l'abri de la lumière [2].

Dans certains cas, les antivenins sont constitués de molécules d'IgG entières, mais la plupart des fabricants raffinent les immunoglobulines extraites du plasma par digestion enzymatique des fragments Fc (protéolyse) avec de la pepsine ou de la papaïne pour produire respectivement des fragments thérapeutiques F(ab')_2 et Fab [483]–[485] qui lient l'antigène. Ces techniques réduisent le risque de réactions indésirables [12], [26] comme le risque de maladie sérique due à un surdosage d'antisérum et augmentent l'efficacité neutralisante (en augmentant le nombre de paratopes par unité de masse d'antivenin). À l'heure actuelle, plus de 45 entreprises de fabrication d'antivenins utilisent ces protocoles pour produire un certain nombre de marques d'antivenins IgG, F(ab')_2 ou Fab destinés à une utilisation mondiale [486]–[490].

La Figure 23 explique ces techniques de raffinage des IgG. Les antivenins Fab (raffinés par la papaïne) se caractérisent par une chute rapide des concentrations sériques et sont éliminés plus rapidement de l'organisme, ce qui leur confère une prédisposition aux effets récurrents du venin [186] et fait donc des antivenins F(ab')_2 (raffinés par la pepsine et hautement purifiés) le standard actuel [491]. De plus, ces derniers réduisent le risque de coagulopathie subaiguë et de saignement par rapport aux fragments Fab [492]. Ces fragments F(ab')_2 constituent ce que l'on appelle toujours le sérum antivenimeux bien qu'il s'agisse maintenant d'une préparation immunologique hautement purifiée [2].

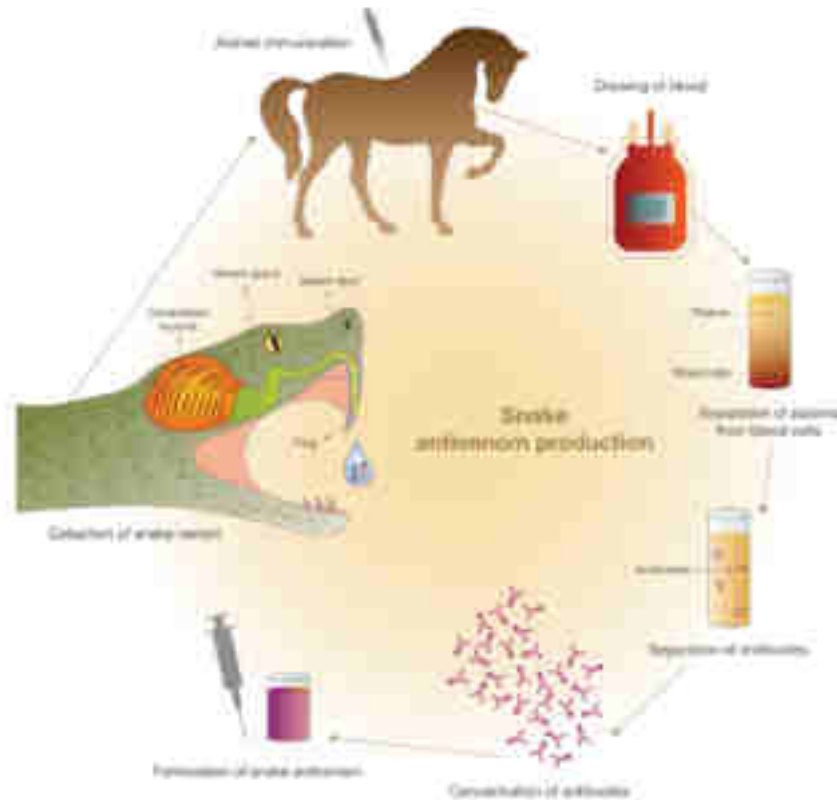


Figure 19. Schéma de la production d’antivenin de serpent

La première étape consiste en la récupération du venin par prélèvement au niveau des crochets. Le venin est ensuite injecté dans l’animal receveur qui est immunisé. Le sang est ensuite drainé sur anticoagulant, puis s’ensuit la plasmaphérèse (séparation du plasma). Les érythrocytes sont réinjectés au cheval et les anticorps sont séparés du plasma et conditionnés en flacon d’antivenin.

Image provenant de l’article « Snake antivenom production in Ecuador: poor implementation, and an unplanned cessation leads to a call for renaissance », Ortiz-Prado *et al.* (2021) [493]



Figure 20. Recueil du venin de serpent à la Liverpool School of Tropical Medicine
Image du site de la Liverpool School of Tropical Medicine [494]. Espèce de serpent non précisée.

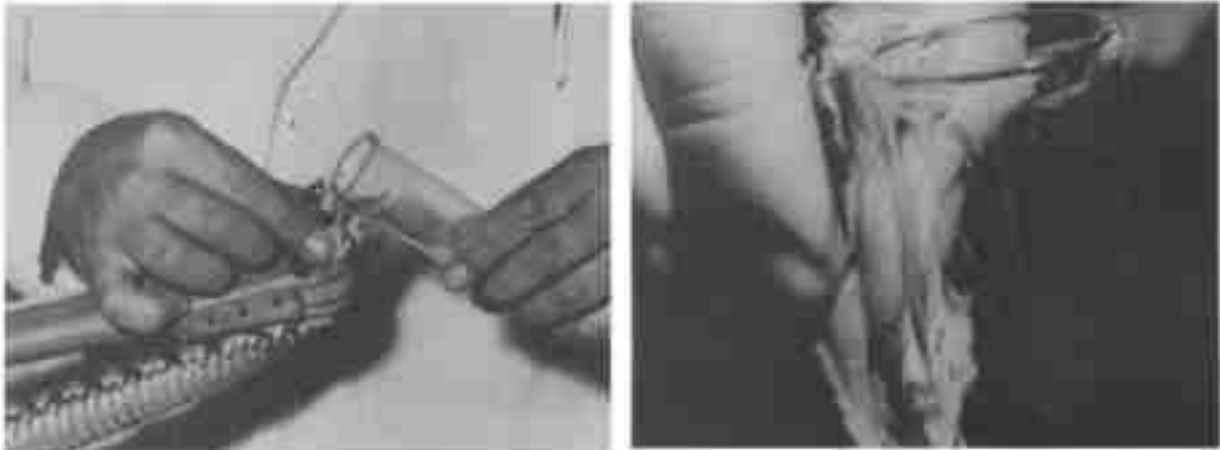


Figure 21. Traite du venin (*Vipera palaestinae*)

Des pressions et des massages sont appliqués sur les côtés de la tête, derrière les yeux, là où se trouvent les glandes à venin. Image de l'article « The origin of snakes and evolution of the venom apparatus », Kochva E. (1987) [33]



Figure 22. Aspect macroscopique du produit des antivenins lyophilisés.

L'antivenin A présente un aspect fragmenté probablement dû à des dommages mécaniques, tandis que l'antivenin B présente un aspect élégant avec conservation de la structure et l'antivenin C présente un rétrécissement modéré sans fissures. Image de l'article « Physicochemical characterization of commercial freeze-dried snake antivenoms », Herrera *et al.* (2017) [495]

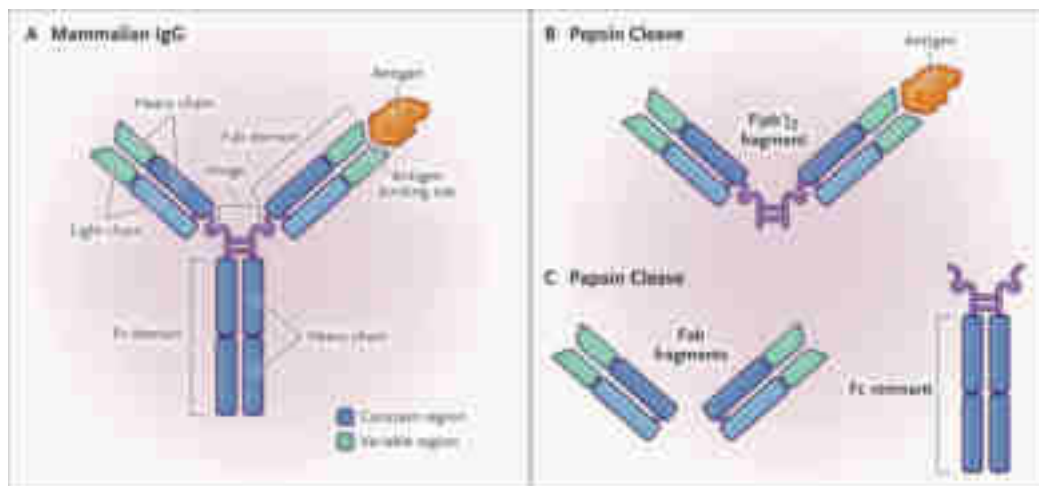


Figure 23. IgG et fragments d'IgG développés contre les composants du venin de serpent

« La molécule IgG de mammifère (panneau A) se compose d'une chaîne Fc (lourde), d'une charnière et de deux chaînes Fab (légères). Les chaînes légères possèdent des régions constantes et variables, qui permettent à l'IgG de se lier à certains antigènes (Ag), tels que les composants du venin. Lorsque l'IgG est traitée avec de la pepsine, la molécule d'IgG est clivée sous la charnière (comprenant deux ponts disulfures), et un fragment F(ab')₂ est produit (panneau B). Lorsque l'IgG est traitée avec de la papaïne, le clivage se produit au-dessus de la charnière, et deux fragments Fab sont produits (panneau C). Le résidu ou la chaîne Fc, qui est plus immunogène que les chaînes Fab, peut être éliminé de la solution restante au moyen de diverses techniques de purification » [26].

Image de l'article « Snake envenomation », Seifert (2022) [26].

À ce jour, les antivenins sont encore aspécifiques. Les protocoles actuels d'immunisation ne tendent pas à diriger les spécificités des anticorps vers les protéines de venin les plus pathogènes et ne tiennent pas compte de l'immunogénicité variable des différentes toxines du venin. Par conséquent, les antivenins conventionnels contiennent de nombreux anticorps contre des toxines faibles ou non toxiques qui diluent l'efficacité des anticorps spécifiques, et certains présentent souvent de faibles niveaux d'anticorps contre les toxines pathogènes du venin qui devraient être leur cible principale [3].

4.2.3.3 Mode d'action et pharmacocinétique des immunoglobulines spécifiques

L'action du sérum antivenimeux se base sur la rencontre de l'anticorps avec l'antigène correspondant. Étant donné que la durée de vie des fragments d'immunoglobulines est plus longue que celle des toxines (3 à 4 fois plus pour les F(ab')₂), le délai est suffisant pour leur permettre de reconnaître les toxines et de s'y fixer. Après la rencontre, il y a neutralisation puis élimination du complexe antigène-anticorps [3].

Il y a deux types d'anticorps actifs, notamment sur les neurotoxines :

- Les anticorps protecteurs, reconnaissant un épitope proche du site toxique d'une toxine libre et empêchant sa fixation sur son récepteur (fonction assurée par les anticorps polyclonaux et exploitée par l'immunothérapie)

- Les anticorps « curatifs » en capacité de distinguer un épitope éloigné du site actif et pouvant se lier à une toxine, lorsqu'elle est déjà fixée au récepteur pour l'en extraire (anticorps monoclonaux).

Concernant la pharmacocinétique des anticorps, les fragments Fab diffusent plus rapidement que les fragments $F(ab')_2$ [492] et les IgG complètes dans chaque compartiment en raison de leur courte taille. Ils ont également une meilleure distribution tissulaire et une affinité plus forte pour les tissus profonds [3], [186]. Cependant, les molécules Fab ont une demi-vie plus courte que les molécules IgG et peuvent induire la réapparition des effets du venin (effets locaux et coagulopathiques, aggravation après une amélioration clinique [496]), si des doses supplémentaires ne sont pas administrées [497]. Le Tableau 6 résume les propriétés pharmacocinétiques de l'immunoglobuline et de ses fragments.

| Propriétés | IgG | $F(ab')_2$ | Fab |
|---------------------|--|--|-------------------------|
| Obtention | Précipitation | Précipitation + pepsine | Précipitation + papaïne |
| Distribution | ➤ 6 heures | ➤ 3 heures | ➤ 1 heure |
| Élimination | ➤ 100 heures | ➤ 60 heures | ➤ 10 heures |
| Affinité tissulaire | 1 | 2 | 5 |
| Excrétion | Cellules immuno-compétentes (foie, ganglions lymphatiques) | Cellules immuno-compétentes (foie, ganglions lymphatiques) | Rénale |

Tableau 6. Propriétés pharmacocinétiques de l'immunoglobuline et de ses fragments
Tableau inspiré du livre « Venins de serpents et envenimations », Chippaux (2017) et adapté.

4.2.3.4 Techniques antivénomiques

De nouvelles approches sont actuellement appliquées pour étendre le potentiel thérapeutique des antivenins ; par exemple, les techniques "antivenomiques" [498]. C'est une méthodologie utilisant des outils protéomiques (pour l'étude du protéome), transcriptomiques (pour l'étude des ARN messagers) et génomiques (pour l'étude du génome) qui permet d'identifier les composants du venin contre lesquels les antivenins ont, ou n'ont pas, d'anticorps [499]. L'objectif est d'identifier les parties spécifiques (épitopes) qui provoquent une réponse immunologique [72]. Elles seraient ensuite utilisées pour compléter le mélange d'immunisation au venin [67]. L'objectif ultime est d'utiliser les épitopes pour produire des anticorps de manière synthétique, en utilisant des cellules plutôt que des animaux [72].

L'application de ces nouvelles techniques dites "omiques" pour élucider la composition du venin d'espèces médicalement importantes offre une occasion opportune de développer des antivenins avec une meilleure spécificité de toxine pour améliorer l'efficacité et la sécurité cliniques [498], [500]. Le projet européen 2011-2015 « VENOMICS » (peptidomique et transcriptomique à haut débit des venins animaux pour la découverte de nouveaux peptides thérapeutiques et le développement de médicaments innovants) dont des laboratoires français ont fait partie, s'inscrivait dans cette démarche.

« VENOMICS » visait à reproduire *in vitro* la diversité des venins pour concevoir des banques de peptides originaux qui seraient utilisés dans des programmes de découverte de médicaments. Le projet a débuté par l'obtention de 323 échantillons d'animaux provenant d'insectes, d'arthropodes, de reptiles, de poissons, de cônes et de cnidaires, représentant 203 espèces différentes. 200 glandes à venin et 173 venins ont été analysés par transcriptomique et protéomique, respectivement, afin de générer une banque de toxines riche de 25 000 séquences [501].

4.2.3.5 Thérapie génique

Une autre approche de développement d'antivenin est à l'étude. Basée sur les gènes pour développer un antivenin spécifique à une toxine [502], [503], elle distingue les toxines du venin des autres composants en utilisant les données sur la séquence des gènes [504], [505] et elle identifie, par des outils bioinformatiques, les régions (épitopes) communes aux toxines apparentées (c'est-à-dire codées par la même famille de gènes) qui sont susceptibles d'inférer des niveaux élevés de production d'anticorps. Ces épitopes sont ensuite reliés pour créer une " chaîne d'épitopes " qui, lorsqu'elle est utilisée pour l'immunisation, stimule la production de multiples anticorps spécifiques de la toxine capables de neutraliser la pathologie induite par le venin [500], [506].

L'application de cette approche aux venins de plusieurs espèces dans une zone géographique définie offre la possibilité de générer un seul antivenin pour neutraliser le venin chez toutes les victimes de morsures ophidiennes, quelle que soit l'espèce impliquée [56], [67].

4.2.4 Indications et posologie de l'immunothérapie

Malgré l'inexistence d'un système de classification universel pour les morsures de serpent, une échelle de classification de I à IV (comme en pharmacovigilance pour les événements indésirables) est cliniquement utile pour guider l'administration d'antivenin [507]. La présentation d'une échelle pour évaluer la gravité des morsures de vipère et estimer le traitement attendu est présenté en Tableau 7.

En général, l'antivenin doit, s'il est disponible, être administré à tous les patients qui présentent des signes :

- de manifestations systémiques d'envenimation
- d'effets locaux et régionaux graves de l'envenimation, en particulier ceux qui présentent un gonflement important, un œdème ou des lésions cutanées s'étendant jusqu'à deux

articulations majeures à partir du site de la morsure (par exemple, au-delà du genou après une morsure au pied ou jusqu'au bassin après une morsure au-dessus de la cheville) [69].

En d'autres termes, l'immunothérapie est indiquée pour la plupart des envenimations symptomatiques, indépendamment de la gravité de celle-ci.

Un traitement antivenimeux peut donc être administré aux victimes mordues par des serpents venimeux connus ou pour des morsures dans lesquelles un type de serpent inconnu entraîne des complications graves, selon le jugement du personnel soignant [83]. Les morsures qui ne sont suivies d'aucune envenimation ne justifient aucune thérapeutique spécifique [130].

Les doses et les régimes d'administration de l'antivenin varient et il y a peu d'essais contrôlés randomisés et de preuves concernant le meilleur usage, aucun n'étant spécifiquement axé sur les enfants [508]. Il n'existe pas de preuves satisfaisantes en ce qui concerne le choix de la dose initiale d'antivenin [509]. Une étude clinique au Népal a toutefois rapporté qu'une dose initiale élevée n'est pas plus efficace qu'une dose initiale faible [510] et une étude en Inde a démontré qu'il n'y avait aucun avantage supplémentaire à suivre une stratégie thérapeutique à haute dose pour les cas de morsure de serpent [511]. Une autre étude a également démontré que le régime à faible dose est plus efficace [512]. Ce manque de protocoles standardisés implique des surdosages [513] ; une étude menée parmi des enfants envenimés au Costa Rica a montré que près de 60 % d'entre eux ont reçu une dose incorrecte d'antivenin, la plupart ayant reçu plus de flacons que prévu selon la définition du cas d'envenimation [175].

Pour limiter l'action nécrosante du venin, la posologie obligatoire est souvent supérieure à celle recommandée pour éliminer le risque léthal. Le protocole thérapeutique n'est néanmoins pas standardisé et reste abondamment empirique [3].

| <i>Degré d'envenimation</i> | <i>Présentation</i> | <i>Traitement</i> |
|---|---|--|
| <i>0 : Aucun</i> | Piqûres ou abrasions ; quelques douleurs ou sensibilité au niveau de la morsure | Soins locaux de la plaie, pas d'antivenin |
| <i>I : Léger</i> | Douleur, sensibilité, œdème au niveau de la morsure ; des paresthésies péri-orales peuvent être présentes | Si de l'antivenin est nécessaire, administration d'environ cinq flacons |
| <i>II : Modéré</i> | Douleur, sensibilité, érythème, œdème au-delà de la zone adjacente à la morsure ; souvent, manifestations systémiques et coagulopathie légère | L'administration de cinq à quinze flacons d'antivenin peut être nécessaire |
| <i>III : Sévère</i> | Douleur et gonflement intenses de toute l'extrémité, souvent accompagnés de signes et symptômes systémiques graves ; coagulopathie | Administration d'au moins 15 à 20 flacons d'antivenin |
| <i>IV : Mise en danger du pronostic vital</i> | Signes et symptômes anormaux marqués ; coagulopathie grave | Administration d'au moins 25 flacons d'antivenin |

Tableau 7. Échelle de gradation de la gravité des morsures de serpent et traitement attendu (traduit de l'article *Venomous Snakebites in the United States: Management Review and Update* de Juckett *et al.* en 2022 [507])

Il est important de mentionner qu'un patient doit faire l'objet de plusieurs évaluations, car une envenimation qui semble bénigne à la présentation peut rapidement présenter les caractéristiques d'une envenimation grave [507]. Étant donné que les posologies découlent exclusivement de la dose de venin inoculée, par conséquent de la symptomatologie et de son évolution, les doses d'antivenin ne doivent pas être réduites pour les enfants [130]. Un article contredit pourtant cette dernière information ; les enfants nécessiteraient une thérapie plus vigoureuse pour combattre les effets du venin par rapport aux adultes ; l'argument avancé par les auteurs est le rapport entre le venin injecté et le sang de la victime ; les enfants ayant un volume sanguin comparativement faible [368]. Quoiqu'il en soit, il ne semble pas y avoir de restriction concernant l'âge ; l'antivenin aurait été utilisé sur des enfants aussi jeunes qu'un nouveau-né de 27 jours [514].

Concernant la voie d'administration, la voie intra-artérielle semble être un premier choix selon certains auteurs [368], car elle a la capacité d'atteindre le venin plus rapidement que la voie intraveineuse, intramusculaire ou l'injection directe autour de la plaie (l'antivenin administré par voie intraveineuse doit être renvoyé au cœur, puis finalement distribué au site de la morsure via le système artériel), cependant pour d'autres [3], la voie veineuse est la plus adéquate car ce serait la plus rapide et celle qui conduirait à un maximum d'efficacité. La voie sous-cutanée et la voie intramusculaire sont à proscrire [65], [134]. L'injection peut se faire par perfusion lente d'antivenin dilué dans du sérum ou par injection directe. Dans les deux situations, les antigènes du venin seront attirés vers le locus des anticorps. Des complexes immuns se formeront par leur liaison et l'organisme les lysera au niveau des organes immunitaires. Une information notable est que la vitesse de perfusion plus lente ne réduirait pas le taux de réactions d'hypersensibilité systémique graves [515]. Toutefois, une perfusion d'antivenin pourrait réduire la récurrence du dysfonctionnement de la coagulation en comparaison avec l'administration en bolus [516]. Dans le cas des envenimations graves à évolution brutale, l'intraveineuse directe serait préférable [134].

En termes de quantité totale d'antivenins en flacons, il ne semble pas y avoir de relation significative avec l'évolution des envenimations, cette affirmation ayant été démontrée par une étude clinique dans un centre de soins tertiaires en Inde [517]. D'ordinaire, le renouvellement des doses (à 2 heures, à 6 heures et toutes les 6 à 8 heures après la première injection) dépend de l'évolution de l'état du patient [3]. De plus, dans une étude indienne, il n'y avait pas de différence significative dans la durée moyenne du séjour en unité de soins intensifs entre les groupes d'antivenins à forte et à faible dose, suggérant de préférer l'administration de faibles doses pour des raisons économiques évidentes [518].

4.2.5 Limites des antivenins

Il est important de démystifier une croyance répandue dans le conscient collectif au sujet de l'envenimation ; qu'elle puisse être rapidement *soignée* à l'aide de traitements antivenimeux. Bien qu'il s'agisse d'un outil puissant pouvant avoir des effets spectaculaires, l'immunothérapie spécifique aux antivenins n'est pas miraculeuse et son utilisation présente des inconvénients [314] : les taux élevés de mortalité et de morbidité rapportés par diverses études soulignent les graves inconvénients de ce traitement [519], [520].

En dehors des effets indésirables qu'il peut induire, l'antivenin ne peut pas inverser les dommages causés aux organes ou aux tissus ni atteindre les toxines des cellules envenimées [178]. Par conséquent, il n'est qu'une fraction de la prise en charge de l'envenimation et la stratégie thérapeutique globale repose également sur une assistance hémodynamique et respiratoire, une réanimation des fluides, une dialyse, un débridement des plaies, une intervention chirurgicale et une rééducation, ainsi qu'un soutien pour les troubles de stress post-traumatique et de dépression [274].

La plupart des lésions survenant avant l'administration de l'antivenin (comme la nécrose tissulaire induite au site de la morsure par les vipères et certains cobras [471] et les lésions cérébrales) étant irréversibles, les patients sont souvent déçus par les résultats de l'immunothérapie spécifique [333].

4.2.6 Le succès de la production d'antivenin : un produit sûr, efficace et accessible

« Le monde de la production de venin anti-serpent est actuellement un endroit sombre à visiter [521]. »

Le succès de la production d'antivenins dans le monde entier repose sur trois éléments : un produit sûr, efficace et à un prix abordable [56]. Ces trois conditions sont rarement remplies [247] ; la crise dans la fourniture d'antivenins efficaces et abordables a été rapportée pour la première fois en 2000 [522] et s'est depuis encore détériorée [519], [523]. On pourrait alors se demander si l'immunothérapie antivenimeuse est essentielle dans le traitement des envenimations ophidiennes. La réponse est affirmative, et un consensus médical global existe sur la question [482]. Pourtant, un fossé subsiste dans l'accès au traitement antivenimeux [524] et la "crise de l'approvisionnement en antivenin" est un problème persistant [525].

Aujourd'hui, les antivenins sont une priorité abordée par l'OMS [46]. L'inclusion des immunoglobulines antivenimeuses contre les serpents dans sa liste des médicaments essentiels en 2007 en est la preuve [8], [219].

4.2.6.1 Le problème de l'efficacité des antivenins

Une difficulté fondamentale liée à l'efficacité des antivenins est l'exigence absolue de spécificité. Par conséquent, des venins appropriés doivent être utilisés pour la production d'antivenins, ce qui signifie que le marché d'un antivenin particulier doit être limité à une zone géographique pour laquelle sa spécificité est importante [17].

L'efficacité des antivenins dépend largement du choix des venins utilisés pour l'immunisation des animaux [427]. Les antivenins exigent l'utilisation de venins d'espèces locales, dont la traçabilité doit être garantie [371]. Aujourd'hui, le niveau technologique atteint est suffisant pour des antivenins de qualité [3]. Cependant, comme il n'existe pas de fabricants d'antivenins en Afrique sub-saharienne (sauf en Afrique du Sud), il est nécessaire d'importer des produits d'autres continents [427] or, le conglomerat des fabricants d'antivenins est très hétérogène en termes d'implémentation des bonnes pratiques de fabrication [526].

Certains antivenins commercialisés pour l'Afrique sont fabriqués de manière inappropriée par des distributeurs peu scrupuleux [186], [247] avec des venins de serpents non africains qui sont dangereusement inefficaces [429] et pour la plupart nocifs [247] ; la létalité due aux antivenins a considérablement augmenté (de 2% à 12% dans des rapports du Ghana, du Chad et de la République Centrafricaine [527]–[529]) après le remplacement d'un antivenin efficace par une alternative sans validation préalable [290] ; l'antivenin avait été fabriqué à partir d'IgG purifiées à partir de chevaux immunisés avec des venins de serpents indiens au lieu de venins de serpents africains [429]. Ces irrégularités ne sont pas limitées à l'Afrique ; des antivenins Indiens se retrouvent aussi dans les pharmacies de Papouasie-Nouvelle-Guinée [429]. Les standardisations de fabrication des antivenins Indiens étant faites dans des entreprises elles-mêmes sans vérification gouvernementale [230], on peut réellement douter de la qualité de celles-ci. Certains fabricants d'antivenins ont pris du retard dans l'application des principes de base des bonnes pratiques de fabrication [477]. De plus, les antivenins aspécifiques sont de faible puissance immunogène, et bien que généralement beaucoup moins chers par ampoule, ils nécessitent parfois plus de 20 ampoules pour montrer leur efficacité clinique [530], impactant le coût global du traitement de manière significative.

Une source majeure de confusion avec l'immunothérapie antivenimeuse est l'étiquetage des antivenins avec des noms de serpents ambigus qui ne permettent pas de distinguer les espèces asiatiques (dont les venins sont utilisés dans la production) des serpents locaux (dont les venins sont antigéniquement dissemblables) (Figure 24). L'utilisation des seuls noms anglais de serpents, sans les subtilités de précisions géographique et taxonomique (impliquant la diversité des venins) fait paraître, aux yeux des non-initiés, adaptés aux victimes de morsures de serpent en Afrique [429].



Figure 24. Inquiétudes concernant un antivenin largement commercialisé en Afrique sub-saharienne
Témoignage d'un antivenin commercialisé spécifiquement pour l'Afrique centrale mais manifestement fabriqué de manière inappropriée avec des venins de vipères asiatiques. Pourquoi les venins de la vipère asiatique de Russell (*Daboia russelii* - incorrectement étiquetée ici comme *Vipera russelli*) et de l'échide carénée (*Echis carinatus*) sont-ils inclus dans sa déclaration d'efficacité ?

Image issue de l'article « Preclinical antivenom-efficacy testing reveals potentially disturbing deficiencies of snakebite treatment capability in East Africa », Harrison *et al.* (2017) [519]

Bien que certains antivenins soient disponibles en Afrique subsaharienne, les principales préoccupations sont liées à leur mauvaise qualité, à leur accessibilité et au manque d'essais cliniques rigoureux démontrant leur efficacité et leur sécurité [371], [531], [532], [134]. Si toutefois il existe quelques évaluations précliniques sur certains antivenins [519], [533], la plupart des pays d'Afrique subsaharienne ne soumettent apparemment pas les antivenins nouvellement importés à des tests indépendants d'efficacité et de sécurité précliniques [194]. Les cliniciens et les acheteurs se voient obligés de fonder leur décision d'utilisation/d'achat sur les déclarations d'efficacité du fabricant [519]. Les rapports sur l'augmentation de la létalité cités précédemment montrent que cette confiance peut être mal placée. De plus, bien que rares, des rapports sur l'inefficacité de ces antivenins confirme le problème. Dans l'étude de Harrison *et al.* qui visait à tester précliniquement l'efficacité comparative de neutralisation du venin de quatre antivenins disponibles au Kenya avec deux antivenins dont l'efficacité

était cliniquement prouvée, aucun des six antivenins n'était précliniquement efficace, aux doses testées, contre les serpents les plus importants de la région sur le plan médical [519].

La clé pour empêcher l'utilisation d'antivenins de mauvaise qualité ou inefficaces est de renforcer la capacité des organismes de réglementation nationaux à évaluer ces produits [290]. La méthode traditionnelle d'évaluation de la capacité des antivenins à neutraliser les venins de serpents repose sur le test de neutralisation de la létalité, qui constitue la référence absolue pour évaluer la puissance des antivenins [534], [46], [7], [499].

La Société Africaine de Vénimologie a recommandé l'utilisation d'antivenins efficaces fabriqués avec des venins collectés auprès d'espèces locales dangereuses et validés par des essais cliniques appropriés [535] ainsi que des tests précliniques car ils sont une indication de l'efficacité des antivenins chez l'homme [519], [477]. La plupart des antivenins actuellement commercialisés dans le monde ont été enregistrés sans avoir fait l'objet d'une étude clinique préalable (malgré leur utilisation depuis plus de 100 ans [247]) et la plupart des autorités considèrent que les antivenins sont trop dangereux pour être utilisés dans des études de phase I chez des volontaires sains.

Pourtant, les essais cliniques d'antivenins sont urgents dans les pays à revenu médiocre où les difficultés pratiques, logistiques et financières sont nombreuses. En raison des difficultés que pose la réalisation d'essais cliniques sur les antivenins, les essais de phase IV (surveillance post-commercialisation) sont potentiellement plus importants et utiles que pour la plupart des autres médicaments [467].

Dans l'attente de la mise en œuvre de tels essais, l'Index des antivenins en ligne comprenant les notices de nombreux antivenins avec leurs indications attribuées [536] ainsi que la base de données de l'OMS rapportant les antivenins et les producteurs connus par espèce de serpent et par région [537] pourraient améliorer les connaissances des décideurs en matière de choix des antivenins.

4.2.6.2 Le problème de la sûreté des antivenins : les effets indésirables

Bien qu'ils puissent sauver des vies, les antivenins ont encore des limites thérapeutiques [500]. Dans certains cas, des effets indésirables dangereux compliquent le traitement [538], [309] allant des nausées, vomissements, diarrhées, céphalées, fièvre et urticaires relativement bénins à l'angioedème, au bronchospasme et à l'hypotension potentiellement mortels [539]. Des réactions anaphylactiques [186], [17], [238], [277], [314], [540], ou anaphylactoïdes [3], [277] d'évolution fatale peuvent aussi se produire ; l'incidence de ces dernières n'étant pas connue en raison de la confusion avec les effets directs de l'envenimation [17]. Les réactions allergiques aiguës après l'administration d'antivenin se produisent

chez 2 à 50 % [538] des victimes de morsures ophidiennes traitées en fonction du type d'antivenin et de la dose [538] et surviennent 10 minutes à 3 heures après l'exposition à l'antivenin [538]. Si toutes ne sont pas graves (les effets indésirables graves resteraient inférieurs à 0,5% [3] et la plupart des réactions seraient des réactions cutanées légères [541]), de nombreux hôpitaux ruraux n'ont pas l'équipement adéquat ou la formation nécessaire pour faire face aux complications et empêcher qu'elles ne deviennent mortelles.

Les effets indésirables faisant suite à l'administration d'antivenins sont dus à l'introduction de protéines étrangères dans l'organisme, à la sensibilisation antérieure du patient au sérum de l'animal, à un problème de qualité de production ou à la présence de complexes immuns [3]. Ce risque est négligeable pour les produits fabriqués selon les techniques actuelles de « gold-standard », or il n'est pas systématiquement faible pour les antivenins obtenus dans les pays en voie de développement [314]. Une victime ne peut qu'espérer que le sérum qu'elle reçoit provient d'une entreprise aux pratiques de fabrication rigoureuses. En effet, les profils de sécurité des antivenins dépendent entre autres du type et du degré de purification [491] : l'utilisation de fragments d'IgG hautement purifiés entraîne une meilleure tolérance et une efficacité accrue [542]. En outre, le profil de sécurité est aussi dépendant de l'espèce utilisée pour produire l'antivenin ; ainsi, une étude a démontré que les IgG de chameau ont globalement un plus faible potentiel d'induction d'effets indésirables en comparaison avec ceux de chevaux ou de moutons [543]. Les antivenins qui ne sont pas entièrement raffinés et purifiés des fragments activant le système du complément du système immunitaire peuvent induire jusqu'à 30 % d'effets indésirables et provoquer un choc anaphylactique mortel [3].

Les effets dus à l'injection de protéines étrangères sont des réactions aspécifiques d'hypersensibilité de type I [69] selon la classification de Gell et Coombs (Annexe 6) directement proportionnelles à la quantité de protéines administrées. Les effets dus à la sensibilisation aux protéines de l'animal correspondent quant à eux à une réponse d'hypersensibilité de type II pour les réactions immédiates (< 12 heures), de type III pour la maladie sérique [26], [69], [277] (discutée ci-après) ou IV pour les réactions retardées (une à trois semaines [134]) [3], avec parfois seulement 30% des immunoglobulines dirigées vers les toxines du serpent [544].

Les effets indésirables tardifs, reconnus sous les noms de maladie sérique [17], [314], [247] maladie des complexes immuns ou « maladie du neuvième jour » sont dus aux complexes précipitants qui se forment entre les anticorps hétérologues du sérum antivenimeux et les anticorps immuns produits et dirigés contre le sérum pendant la phase d'élimination de l'organisme qui dure environ trois semaines [3]. La réaction peut survenir 7 à 21 jours après la fin du traitement selon certains auteurs [277], 5 à 24 jours plus tard selon d'autres [277] ou encore 1 à 2 semaines après [538]. Ces réactions répondent généralement bien à la prednisolone [277]. Les complexes précipitants déposés au niveau de la paroi des

petits vaisseaux déclenchent une multitude de symptômes tels que fièvre, urticaire, adénopathies, arthralgies [277], néphropathie avec protéinurie. Parfois, heureusement rarement, une glomérulopathie avec neuropathie peut rentrer dans le tableau clinique des formes sévères de ces effets tardifs.

Les données relatives aux effets indésirables tardifs, aux résultats liés aux plaies, à la qualité de vie, à la durée de l'hospitalisation, aux coûts et à l'invalidité sont peu nombreuses [206].

Si toutefois les victimes de morsures ophidiennes sont souvent soumises à des tests d'hypersensibilité cutanée ou conjonctivale avant de recevoir un antivenin [368], certaines des réactions ne peuvent être prédites comme l'avance Malasit *et al.* dans leur étude clinique [545]. Ces tests d'hypersensibilité ne peuvent détecter que les IgE antivenimeuses spécifiques, ils sont non prédictifs (leur taux de faux-négatifs se situe entre 10 et 36% [546], [547]), cliniquement trompeurs et peuvent induire une sensibilisation ; ils devraient donc être éliminés des procédures de routine [548]. Ils sont matière à controverse car ils retardent le traitement et provoquent eux-mêmes des anaphylaxies et des maladies sériques [549], [550]. Pourtant, certains médecins estiment que, pour des raisons médico-légales, ce test doit être effectué avant l'administration d'antivenin, sauf en cas d'extrême urgence [325].

Une alternative aux tests cutanés consiste à prémédiquer les patients qui recevront de l'antivenin équin [306]. L'adrénaline permet une inversion physiologique immédiate des effets d'hypersensibilité observés dans l'anaphylaxie [538]. L'incidence et la gravité de ces réactions antivenimeuses précoces pourrait être réduites par l'administration prophylactique d'adrénaline en prémédication [186], [551], [552], [553] bien que dans une étude menée dans un hôpital australien entre 2002 et 2007, l'utilisation discrétionnaire de la prémédication n'a pas été associée à une réduction des réactions [554].

Des médicaments antihistaminiques et des corticostéroïdes sont souvent administrés avec de l'adrénaline [538]. Les corticostéroïdes suppriment la réaction du système immunitaire et les antihistaminiques sont censés prévenir les rechutes anaphylactiques. Dans une étude menée dans un hôpital rural en Équateur, la prémédication avec de l'hydrocortisone et de la diphénhydramine a semblé réduire à la fois la fréquence et la gravité des réactions anaphylactiques selon Caron *et al.* [539]. Un autre essai au Sri Lanka suggère une efficacité de l'association de corticoïde (hydrocortisone) et d'histaminique (chlorphéniramine) [555]. Les résultats de l'essai clinique randomisé de Silva *et al.* [552] ne vont pas dans le même sens et ne permettent pas de prouver ces suggestions avec un niveau de preuve satisfaisant ; l'hydrocortisone n'ayant pas réduit les réactions indésirables des antivenins. Un autre essai clinique contrôlé conduit au Brésil évaluant la prométhazine en prémédication sur trois types d'antivenins pour des patients mordus par *Bothrops* n'a montré aucune différence dans les réactions aiguës entre les deux groupes [556]. Il n'y a pas de preuves pour justifier l'administration d'hydrocortisone ni d'antihistaminiques [538] pour prévenir les réactions indésirables précoces à l'antivenin [557]. Selon Snyder *et al.*, certains antihistaminiques sont synergiques avec le venin de

serpent par leur activité stimulante et sont donc contre-indiqués [368]. Pourtant, selon Chippaux [3], l'administration d'un antihistaminique de type H1 est justifiée en raison de son action potentialisatrice de l'immunothérapie.

Si toutefois il n'y a pas de consensus sur la prémédication, certains experts la pratiquent en routine [558].

Une évaluation incorrecte de la balance bénéfices/ risques peut mener à une utilisation inutile, potentiellement dangereuse, et coûteuse d'antivenin [342]. L'administration d'antivenin est discutable chez des patients présentant une envenimation légère et contraindiquée chez ceux qui ont été mordus par des serpents dont les venins ne sont pas neutralisés par les antivenins disponibles. Néanmoins, le refus de recours à l'antivenin, considéré comme plus dangereux que le venin lui-même, a induit une sous-utilisation [17], [249], [134], et certains médecins sont réticents à en administrer [186]. La peur exagérée d'une réaction indésirable à l'antivenin ne devrait pas être un motif de refus d'administration d'antivenin, chez un patient souffrant d'envenimation grave, pour qui les avantages de l'antivenin l'emportent sur les risques. L'attitude consistant à ne pas administrer d'antivenin pour des raisons d'allergie a sans doute été façonnée par l'allergénicité historiquement plus élevée des antivenins de la génération précédente [186].

Il semble inacceptable de ne pas utiliser d'antivenin en raison de l'éventualité d'une réaction allergique si l'on se trouve en milieu hospitalier correct. Il sera toujours possible de gérer les complications allergiques, quelle que soit leur intensité, alors que l'issue d'une envenimation grave est davantage imprévisible et outrepassé les risques des antivenins si l'on venait à évaluer la balance bénéfices/ risques dans la situation où un choix se présentait. De plus, l'immunothérapie est bénéfique même dans le cas d'envenimations bénignes sublétales où elle a démontré réduire significativement le temps d'hospitalisation [3], [186]. Pour conclure, ce n'est pas l'antivenin qui induit les complications, c'est son absence [559]. Toutefois, au regard du manque de lits en réanimations dans les pays subsahariens, l'hésitation face à l'administration d'un antivenin qui engendrerait des complications incontrôlables est compréhensible.

4.2.6.3 Le problème de l'accessibilité des antivenins

Bien qu'il existe un traitement efficace contre ce fléau des envenimations, la disponibilité et l'accessibilité de ces traitements salvateurs sont déficientes dans diverses régions du monde [7], [167] en particulier en Afrique subsaharienne et dans certaines régions d'Asie [526], [560], [287] où ce problème était déjà souligné il y a vingt ans [236]. Les régions qui subissent le plus de morsures de serpent sont particulièrement mal desservies en antivenins [561].

4.2.6.3.1 Le prix

L'utilisation de l'antivenin dépend de son accessibilité, notamment financière, ce qui pourrait expliquer la disparité de son utilisation en fonction de la géographie [249]. D'un point de vue pratique, un problème avec la thérapie antivenimeuse est son coût. Les coûts unitaires des antivenins augmentent de manière significative [51].

En Afrique, le coût du traitement moderne par antivenins représente plusieurs mois du revenu familial moyen [3], [287], [247], [225] (les cas les plus extrêmes impliquant des coûts équivalents à 12 ans de salaire [238]). Il a été suggéré que les antivenins coûtant plus de 3 £ (3,50 €) par traitement pourraient être inabordables [522]. C'est un fossé tragique mais commun, qui entraîne une augmentation spectaculaire des décès et des handicaps : les pauvres s'enfoncent encore un peu plus dans la pauvreté en raison du coût exorbitant des traitements, de l'obligation d'emprunter et de la perte de revenus [247], [271]. Le prix élevé du traitement antivenimeux amène les victimes au refus de se faire soigner, confrontées à l'incapacité de payer la facture [326] et l'issue fatale est commune en l'absence de traitement.

Le prix d'un flacon d'antivenin a été multiplié par 10 au cours des 20 dernières années [234]. Une dose curative de l'antivenin subsaharien polyspécifique le plus efficace coûte souvent un prix prohibitif de 400 à 700 dollars ; ce qui fait de l'antivenin polyspécifique l'un des traitements des maladies tropicales les plus chers [561].

Les principales raisons invoquées par les fabricants d'antivenins pour justifier un surcroît de prix aussi ahurissant sont la complexité et le coût de la production des antivenins. Cependant, il y a trois autres raisons à cette escalade des coûts. Premièrement, le marché des antivenins est instable. Deuxièmement, les centres de santé ont peu d'intérêt financier à vendre des antivenins, car ils ne réalisent que de faibles marges bénéficiaires. Troisièmement, il n'existe pas de données effectives sur le nombre de doses d'antivenin nécessaires et sur les lieux où elles doivent être distribuées [234]. Toujours est-il que le prix élevé des antivenins impacte séquentiellement la demande [225], et une réduction de cette demande réimpacte à la hausse le prix des antivenins ; c'est « le serpent qui se mord la queue », une expression qui prend tout son sens dans ce contexte.

Le coût général d'une dose typique d'antisérum conventionnel est estimé entre 60 \$ et ~600 \$ [562], [247] certains allant jusqu'à 2300 \$ par flacon [326], [247]. En France, le prix d'un flacon d'antivenin peut facilement dépasser le millier d'euros, par exemple avec le Viperfav[®] et le Bothrofav[®] [314].

Aux États-Unis, le traitement avec le nouvel antivenin Fab est extrêmement coûteux [563]. Les frais pour le traitement antivenimeux peuvent atteindre plus de 83 000 \$ [326] (Figure 25). En Afrique dans le cas d'une envenimation par un cobra, la facture totale de l'hôpital s'élevait à 130 000 shillings, soit 1 300 dollars pour un homme qui gagnait autrefois environ un dollar par jour [56].

| SUMMARY OF PATIENT SERVICES | |
|-----------------------------|---------------------|
| PHARMACY | \$20,241.25 |
| LABORATORY SERVICES | \$22,453.77 |
| INTERMEDIATE CARE ROOM | \$17,238.00 |
| INTENSIVE CARE ROOM | \$2,944.00 |
| EMERGENCY CARE SERVICES | \$7,475.00 |
| THERAPY SERVICES | \$947.00 |
| RADIOLOGY | \$462.00 |
| SPECIAL SERVICES | |
| TOTAL CHARGES | \$153,161.25 |

| ACCOUNT SUMMARY | |
|-----------------------------|----------------------|
| Service Date | 07/04/15 to 07/09/15 |
| Type of Service | EMERGENCY/PP |
| Account # | 11-82724390 |
| Billed/Total Charges | \$153,161.25 |
| Adjustments | \$0.00 |
| Insurance Payments | \$0.00 |
| Patient Payments | \$0.00 |
| Due From Insurance | \$0.00 |
| This is your balance | \$153,161.25 |

Figure 25. Facture d'hôpital de Todd Fassler après son séjour de cinq jours dans un hôpital américain en 2015

Plus de 83 000 \$ pour le traitement antivenimeux, dont un flacon coûterait à l'hôpital environ 2300 \$.

Image de l'article « This \$153,000 rattlesnake bite is everything wrong with American health care », The Washington Post, 20 juillet 2015 [326]

Si les prix ne baissent pas de manière significative, il convient d'envisager des stratégies novatrices pour pallier le prix telles que le report de paiement et l'exemption de frais, l'inscription à des régimes d'assurance maladie communautaires pour les victimes, ainsi que des subventions étatiques, des contributions privées, ou encore la désignation des antivenins en tant que médicament orphelin pour soutenir leur production afin d'atténuer les difficultés de règlement des factures médicales [564]. Cette dernière stratégie est tout à fait justifiée car l'antivenin est un médicament orphelin selon ses critères de définition : « un produit coûteux dont la durée de vie est limitée et dont ceux qui en ont le plus besoin sont ceux qui peuvent le moins se le permettre » [186].

4.2.6.3.2 La distance jusqu'à l'antivenin : une perte de chances

750 millions des personnes vivant dans des zones à présence de serpents vivent à plus d'une heure des centres de population [286]. Les victimes envenimées doivent d'ordinaire marcher (ou être portées) sur plusieurs kilomètres pour atteindre un centre de santé primaire [296]. Parfois, la lutte pour se rendre à l'hôpital se termine sur le bord de la route [56] (70 à 80 % des décès en Asie du Sud surviennent avant que les patients n'atteignent l'établissement de santé [565]). Si les victimes survivent jusqu'à l'hôpital, la prise en charge tardive des soins de santé est toutefois associée à une plus grande somme de complications et à un risque plus élevé de séquelles [3], [566]. Le laps de temps entre la morsure et le début des soins médicaux retentit sur les chances de succès d'un traitement car le délai donne au venin le temps d'attaquer les tissus et les organes à chaque minute qui passe. Pour autant, le long délai jusqu'à l'instauration du traitement ne doit pas conduire à l'exclure (la limite de temps au-delà de laquelle l'immunothérapie n'est plus active est inconnue) [3].

Un délai supérieur à 6 heures entre la morsure et les soins augmente la probabilité d'une envenimation systémique grave [349], [310], [567] ; or justement, les victimes de morsures de serpent en milieu rural ont généralement accès aux centres de santé plus de 6 heures après la morsure [210] (22 heures pour le nord du Bénin, 16 heures pour le Nigeria et le Togo [3], jusqu'à 48 heures dans certains pays [287]). Au Nigéria, la latence moyenne séparant la morsure de l'arrivée à l'hôpital était même de 2,1 jours selon une étude [568]. Ce délai est bien trop important quand on sait qu'une personne en détresse respiratoire secondaire à une morsure ophidienne au venin neurotoxique a peu de chances de survivre à un voyage d'une heure sans support ventilatoire [230].

Dans l'étude de Fox *et al.* sur l'estimation de la mortalité par morsure de serpent dans le district de Monaragala au Sri Lanka, 26,4 % des victimes décédées sont arrivées trop tard à l'hôpital pour recevoir un traitement [235] ; les raisons probables sont le manque de moyens de transport et de moyens de communication [276], [286].

4.2.6.3.3 L'approvisionnement et le stock

Dans la majorité des hôpitaux des pays en développement, les stocks d'antivenin sont épuisés. L'approvisionnement de l'Asie en antivenins est tombé à moins de 10% des besoins estimés [3] et à moins de 2% en Afrique en 2008 [429], [287], [3]. L'incidence annuelle des envenimations en Afrique a été estimée à au moins 435 000 cas en 2015 [531], [12] mais la disponibilité combinée d'antivenins en Afrique la même année ne représentait que 80 000 traitements environ [561]. L'approvisionnement mondial total est estimé à ~600 000 traitements, bien que l'efficacité de certains de ces antivenins soit incertaine. Cela constitue moins d'un tiers des 1,8 million d'envenimations ophidiennes estimées qui se

produisent chaque année ; une carence qui entraîne des conséquences sur les soins médicaux [569] et probablement plus de 100 000 décès évitables [561], [12], [247] ; Habib et Warrell ont démontré que la mortalité a plus que doublé pendant les périodes d'épuisement des stocks d'antivenins fiables [533].

En Inde, les victimes qui arrivent à atteindre un hôpital sont souvent refoulées par manque d'antivenin. Cette situation se présente régulièrement dans un pays qui fabrique entre 1 et 1,5 million de flacons d'antivenins par an [56], [232] (le problème résidant dans sa distribution et son utilisation abusive [232]). Les pénuries entraînent un cercle vicieux dans lequel un approvisionnement insuffisant entraîne une hausse des prix [570]. Pour compliquer encore la situation, de nombreux produits ont une courte durée de conservation pouvant être prescrits pendant quelques mois ou années seulement [333].

Le coût élevé des antivenins et leur courte durée de conservation découragent les utilisateurs de conserver des stocks suffisants, ce qui réduit les demandes d'antivenins. Les fabricants hésitent à produire des antivenins dont la vente est incertaine [247]. Ce cercle vicieux a entraîné une réduction de l'accessibilité des antivenins, notamment en Afrique, où la vente d'antivenins est passée d'environ 200 000 flacons annuels dans les années 1980 à moins de 20 000 au début des années 2000 [236], [292], [571] (le besoin estimé est de 1,5 à 2 millions de doses/an [309]). Toutefois, certains pays imposent des règles, tel le Sénégal qui a obligé toutes les pharmacies du pays à stocker en permanence au moins un flacon d'antivenin.

Avoir un stock d'antivenin n'est néanmoins pas une solution complète. Les établissements de santé ruraux ont également besoin d'une infrastructure de stockage appropriée, qui comprend des procédures et des équipements permettant de respecter la chaîne du froid et un accès aux autres médicaments, équipements et consommables nécessaires pour administrer l'antivenin [570].

Dr. David Williams, président de l'initiative mondiale contre les morsures de serpent et officier technique antivenin à l'OMS disait dans le documentaire « Minutes to Die - Snakebite: The World's Ignored Health Crisis (2019) » : « *Il ne s'agit pas seulement d'avoir un antivenin si personne n'y a accès, il faut vraiment construire les autres éléments qui font partie d'un système de santé pour pouvoir fournir ce service, sinon le problème ne sera toujours pas résolu* » [572].

L'accessibilité des antivenins exige des efforts concertés à de multiples niveaux passant par la sensibilisation des autorités de santé publique à l'importance du problème, des systèmes d'achat d'antivenins efficaces, un renforcement des canaux de distribution nationaux sur la base d'informations épidémiologiques solides, une amélioration de la chaîne du froid, un soutien à l'utilisation correcte des antivenins par la formation des professionnels de santé et une participation des communautés locales à la prévention et la gestion des morsures [526]. L'administration d'antivenins étant le pilier du traitement de l'envenimation par les morsures ophidiennes, le renforcement de la capacité mondiale à développer

et à produire des antivenins plus nombreux et sûrs, à les tester aux niveaux préclinique et clinique, à en assurer l'accessibilité et à en promouvoir l'utilisation correcte doit devenir une priorité absolue [526].

4.2.7 Antivenins ; un marché non viable

« Si les fabricants privés d'antivenins ne produisent pas d'antivenins qui le fera dans le monde ? »

Mike Rowe, “Minutes to Die Documentary - Snakebite: The World’s Ignored Health Crisis (2019)”

Selon Bhaumik, *« Nous ne pouvons pas compter sur les pays occidentaux et les grandes entreprises pharmaceutiques », « ce n'est pas leur problème »*. [232]

Le marché mondial des antivenins tous confondus a atteint près de 2,76 milliards de dollars en 2022 (la part la plus importante ayant été celle des antivenins contre les serpents en 2021) et devrait atteindre 3,73 milliards en 2027 [573]. Pourtant, le marché des antivenins contre les morsures de serpent semble jusqu'à présent peu lucratif, imprévisible et fragmenté, ce qui freine les investissements des entreprises pharmaceutiques [561]. Il est considéré peu solvable, ou même parfois insolvable [482].

Puisque les envenimations touchent surtout les secteurs socio-économiques les plus faibles dans des pays à faible revenu, le marché demeure inintéressant ; par rapport à de nombreux autres médicaments modernes, les marges bénéficiaires sont étroites [247]. Comme les antivenins ne sont pas économiquement viables, leur développement et leur fabrication ont été limités [58], [247]. Des 64 producteurs qui produisaient 158 antivenins contre les serpents dans les années 1970, il n'en restait plus que 50 en 1983 [574], et 22 en 2000 [225], qui commercialisent 73 antivenins [3]. Par ailleurs, seul 3 % des victimes d'envenimations sont traitées [482], [225]. En 2018, les 46 producteurs d'antivenin à travers le monde ne couvraient pas les besoins mondiaux [575].

Ces dernières années, plusieurs grands fabricants d'antivenin (tels que Syntex, Behringwerke [429] et Sanofi Pasteur) ont interrompu leur production créant ainsi des pénuries d'antivenin dans les pays qu'ils approvisionnaient auparavant, notamment en Afrique. Par conséquent, la charge de morbidité et de mortalité liée aux morsures de serpent est en train d'augmenter [522]. En l'absence de mesures fortes et décisives prises rapidement, la rupture d'approvisionnement en sérums antivenimeux pourrait être imminente [226].

Malgré le besoin énorme, il y a très peu d'initiatives, notamment du secteur privé, pour répondre à la crise des envenimations. Ce manque de concurrence de fabricants d'antivenins permet aux seuls producteurs de fixer des prix élevés.

Le manquement des industries pharmaceutiques à leurs fonctions de fabrication d'antivenins locaux pour certains pays a donc favorisé l'émergence de pratiques commerciales douteuses. On constate que la production ne répond pas toujours aux normes de qualité requises, tant en termes de sécurité que d'efficacité [427]. Souvent, les gouvernements ont peu de connaissances du domaine et se font tromper, notamment dans les indications des antivenins qu'ils achètent (*voir 4.2.6.1 Le problème de l'efficacité des antivenins*) ; se procurant par exemple des antivenins indiens proposés à un prix beaucoup plus attractif mais étant pour la plupart inappropriés, inefficaces et potentiellement nocifs. Comme les gouvernements ne peuvent pas payer le prix établi pour des antivenins efficaces et de qualité, ils choisissent des antivenins certes incertains, mais abordables.

La Figure 26 illustre le cercle vicieux qui a conduit à la situation actuelle.

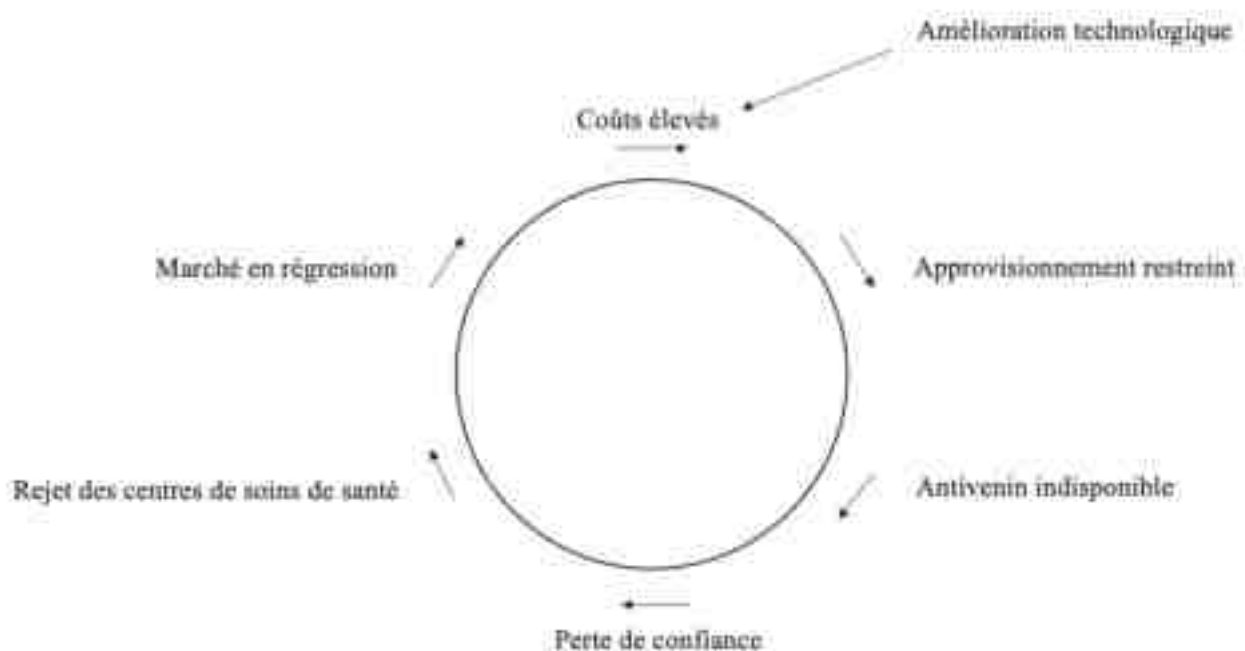


Figure 26. Cercle vicieux de la situation actuelle de la disponibilité des antivenins

Les antivenins étant devenus chers, de nombreux systèmes de santé réduisent (ou cessent complètement) l'achat, ce qui rend les antivenins plus rares et leur production est alors moins intéressante pour les multinationales pharmaceutiques et biotechnologiques, qui augmentent les prix ou, plus fréquemment, arrêtent complètement la production [287], [309] [7], [225].

Image adaptée et traduite de l'article « Bringing antivenoms to Sub-Saharan Africa », Stock *et al.* (2007) [309]

L'obtention d'une plus grande puissance immunogène, d'un amoindrissement des coûts de production et d'une augmentation de la production, dans le contexte d'un plus grand financement pourrait modifier la viabilité du marché des antivenins en augmentant simultanément sa rentabilité, son accessibilité et sa disponibilité. Le rétablissement de la viabilité du marché des antivenins renforcerait la confiance et encouragerait l'investissement dans la fabrication [247]. L'accès universel aux antivenins est possible.

Le plus grand défi pour les parties prenantes est de démontrer que l'antivenin constitue un investissement abordable, rentable et utile pour les ressources de santé ; il pourrait être, selon certains, l'un des traitements les plus abordables et les plus rentables au monde pour l'un des problèmes de santé les plus négligés au monde [456]. Des appels au financement des antivenins ont été lancés [576], des études sur le rapport coût-efficacité des antivenins ont démontré leur potentiel de haute rentabilité [577], [578], et des protocoles d'utilisation des antivenins visant à sauver des flacons sont étudiés [579].

4.2.7.1 L'exemple de l'antivenin FAV-Afrique

L'antivenin le plus efficace et le plus sûr a totalement disparu de tous les réfrigérateurs d'Afrique subsaharienne. Ce produit, FAV-Afrique, était fabriqué par le géant pharmaceutique français Sanofi Pasteur [529]. Cet antivenin polyvalent ciblait la plupart des espèces médicalement importantes d'Afrique sub-saharienne [580] et Médecins Sans Frontières l'utilisait dans ses projets africains. Après avoir libéré son dernier lot en janvier 2014, Sanofi a arrêté sa production [529], [312], [223], [72], [482] par manque de rentabilité [56]. Sanofi avance cependant que la production de FAV-Afrique a été arrêtée non pas en raison d'un souci de rentabilité, mais en raison d'une chute drastique des ventes. En 2010, les ventes seraient tombées à moins de 1 % de la charge annuelle totale des morsures de serpent en Afrique subsaharienne [249], [532].

Néanmoins, au-delà de la tempête médiatique [580], [581], la réalité est que pour la majorité des victimes en Afrique, la perte de l'antivenin FAV-Afrique signifie peu de chose. Dans une région où le produit intérieur brut médian par habitant est de 550 \$, le produit de Sanofi était bien trop cher (un traitement de quatre flacons coûtait environ 540 \$) et produit en quantités insuffisantes pour répondre aux besoins du continent africain ; il parvenait rarement là où il était attendu [290].

Pourquoi ceux qui fabriquent les antivenins font-ils leurs valises, laissant l'Inde produire pour l'Afrique des antivenins qui ne sont pas destinés aux serpents africains ?

Soignant de l'hôpital Kabarnet du comté de Baringo, au Kenya - "Minutes to Die Documentary - Snakebite: The World's Ignored Health Crisis (2019)"

Pour développer un médicament, les industries de santé font une étude de marché en amont et estiment le nombre de patients de la pathologie incriminée, le prix de vente potentiel du traitement en devenir. Si la majorité des victimes n'ont ni les moyens financiers de payer pour le traitement, ni d'assurance (privée ou publique), quel est l'intérêt pour ces industries d'injecter des millions d'euros dans la recherche pour un traitement en Afrique dont les frais ne seront pas couverts ? La viabilité du marché des antivenins dans ces pays reste un point crucial. Malheureusement, les initiatives de

production de nouveaux antivenins telles que celles de l’Inoserp™ Panafricain [582] (Figure 27), un nouvel antivenin polyvalent en cours d’autorisation d’accès compassionnel par l’ANSM [583], restent encore trop peu nombreuses.



Figure 27. Vaccin Inoserp™ Panafricain (photo personnelle)

"Obtenir ce traitement est un droit de l'homme. Ce n'est pas une question de commerce économique, donc si vous n'introduisez pas dans cette équation le concept de rentabilité sociale ou d'impact social, il est très difficile de faire appel à une entreprise privée pour entrer dans ce domaine des antivenins. Il s'agit d'utiliser la science pour ce qu'elle doit être utilisée : pour le bien-être des gens".

Professeur José Maria Gutierrez, Instituto Clodomiro Picado, San Jose, Costa Rica

4.3 Progrès récents dans les antivenins de nouvelle génération

4.3.1 Vers des antivenins plus efficaces et plus sûrs

Les avancées technologiques dans le domaine du développement biopharmaceutique et de la chimie médicinale pourraient ouvrir la voie à des approches de conception rationnelle d’antivenins en minimisant l'utilisation d'animaux [14]. Un certain nombre de groupes de recherche travaillent à l'amélioration de la qualité des antivenins en utilisant différentes approches [178] :

1. De nouvelles stratégies d'immunisation, telles que l'immunisation par l'ADN qui code pour des protéines de venins [72], [506], [477], [503], [475], [477] ou l'utilisation de toxines pertinentes purifiées comme antigènes au lieu du venin entier [502]
2. Des méthodes améliorées de purification des anticorps, visant à obtenir des produits plus raffinés avec une teneur réduite en protéines [584]

3. L'amélioration de la sécurité virale des antivenins, en introduisant des étapes telles que la pasteurisation, la stabilisation par l'acide caprylique et la nanofiltration [585]
4. La recherche d'autres espèces animales à partir desquelles il est possible de dériver des antivenins - comme les chameaux, qui ont un type particulier d'IgG dépourvu de chaînes légères, et les poules, qui ont des IgY dans leur jaune d'œuf [586]
5. La préparation d'antivenins qui combinent des anticorps complets avec des "nanocorps" recombinants [477] (décrits ci-dessous), qui, grâce à leur très faible masse moléculaire, peuvent atteindre les compartiments tissulaires plus facilement que les IgG entières ou les fragments d'IgG conventionnels [478].

4.3.2 Petites molécules inhibitrices

4.3.2.1 Inhibiteurs de phospholipase A₂ : varespladib et méthyl-varespladib

Certains peptides synthétiques et inhibiteurs de la phospholipase A₂ sécrétoire ont la capacité de neutraliser les venins de serpents, les rendant ainsi très prometteurs [26]. Le varespladib (LY315920) et la prodrogue correspondante disponible par voie orale, le méthyl-varespladib (Figure 28) semblent être des inhibiteurs puissants et à large spectre de la phospholipase A₂ du venin de serpent et un traitement préventif possible des conséquences de l'envenimation [587]. Le varespladib était le sujet d'essais cliniques pour le traitement du syndrome coronarien aigu [588], [589]. Il n'avait jamais été approuvé par la FDA car il n'avait pas démontré d'efficacité suffisante dans son indication initiale [56], [590]. Le composé LY315920 a montré une inhibition de la phospholipase A₂ contre 28 venins de serpents médicalement importants provenant de six continents (dont les « Big 4 » [238], [591] les quatre grands tueurs de l'Inde et de nombreux serpents d'Afrique subsaharienne [56]). C'est une découverte phare [278] ; cette activité contre les phospholipases A₂ est très bénéfique car les membres de cette famille de toxines sont souvent peu immunogènes [592], rendant difficile la production d'antivenins contre ces serpents. Cet antidote ne nécessite pas de réfrigération et la prodrogue peut être administrée oralement [56], il pourrait devenir un traitement de première intention à large spectre pour combler les lacunes dans la prise en charge des morsures de serpent [587] et le vide thérapeutique critique entre la morsure et l'antivenin pour donner aux victimes une meilleure chance de survivre le voyage jusqu'à l'hôpital, malheureusement souvent à plusieurs heures de route [587].

En décembre 2022, a été publié un article sur le protocole de recherche BRAVO (Broad-spectrum Rapid Antidote: Varespladib Oral for snakebite), une étude multicentrique de phase 2, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, visant à évaluer l'innocuité, la tolérance et l'efficacité du méthyl-varespladib oral associé à un traitement standard par rapport à un traitement standard associé à un

placebo chez des patients présentant une envenimation due à un serpent venimeux (espèces confondues) [593]. Les inclusions sont en cours et la collecte des données finales pour la mesure du critère de jugement principal étaient attendues pour février 2023. Aucun résultat d'étude n'a été publié sur ClinicalTrials.gov depuis la dernière mise à jour en septembre 2023 [594].

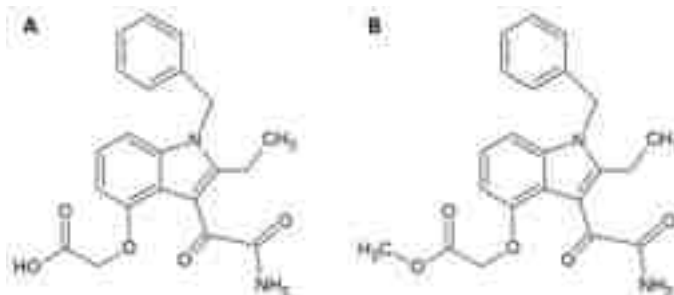


Figure 28. Structures chimiques du (A) varespladib) et (B) methyl-varespladib
Image de l'article « Recent Advances in Next Generation Snakebite Antivenoms », Knudsen *et al.* (2018) [595]

4.3.2.2 Inhibiteurs de métalloprotéinases : batimastat and marimastat

Parmi les autres molécules prometteuses comme compléments aux antivenins existants, on peut citer les inhibiteurs de la métalloprotéinase matricielle : le batimastat et marimastat [596], [597]. Les deux molécules d'hydroxamate avaient déjà été étudiées en tant que médicaments anticancéreux potentiels [598]. Elles ont démontré inhiber les activités hémorragiques locales et pulmonaires, la coagulation *in vitro*, la défibrinogénèse et les protéinases des venins [599]. Le batimastat est très efficace pour prévenir les lésions tissulaires locales [178].

4.3.3 Antivenins recombinants

La production d'antivenin recombinants est également étudiée, sur la base de mélanges oligo- ou mono- clonaux d'anticorps IgG humanisés ayant une activité contre des épitopes spécifiques de toxines venimeuses produites par culture cellulaire [247].

4.3.3.1 Oligonucléotides

Si toutefois les principaux travaux n'ont pas été réalisés sur une toxine ophidienne, l'utilisation de séquences d'ADN et/ou ARN (appelés aptamères) à base d'oligonucléotides pour approcher de nouveaux composés antidotes est intéressante [600], [269], [506], [503]. Les aptamères peuvent être rendus spécifiques aux toxines, en particulier contre les petites molécules des toxines de venin qui peuvent ne pas être immunogènes [601]. Les caractéristiques favorables des oligonucléotides sont leur faible immunogénicité, leur petite taille, leur stabilité thermique, leur biocompatibilité et leurs méthodes de production standardisées [602]. Il serait cependant indispensable de mener d'autres études pour

apprécier leur coût de fabrication à plus grande échelle [595] avant d'amener les oligonucléotides vers un protocole d'essais cliniques.

4.3.3.2 Anticorps

Un inconvénient potentiel majeur de l'utilisation d'anticorps monoclonaux est la nécessité de cibler le large éventail hétérogène de constituants toxiques présents dans la plupart des types de venin [247]. Toutefois, la protéomique ayant permis de sélectionner des épitopes des toxines de venin pertinents, des avancées ont eu lieu dans cette sphère.

Dans le domaine des antivenins recombinants, l'attention portée à l'utilisation des anticorps de camélidés (appelés V_HHs [481], domaine unique de liaison à l'antigène et également connus sous le nom de nanocorps [603]) comme agents thérapeutiques s'est accrue depuis la dernière décennie [595]. Ils ont démontré avoir une capacité de neutraliser les effets toxiques causés par l' α -cobratoxine dans plusieurs études [604], [605].

Une de celles-ci a démontré que des poules immunisées avec des venins bruts de serpents produisent des anticorps IgY spécifiques de ces venins, qui peuvent ensuite être récupérés dans les jaunes d'œufs et purifiés. Les préparations d'IgY obtenues sont dotées de la capacité de se combiner avec les composants du venin utilisés pour immuniser les poules, et de neutraliser leurs activités toxiques [606]. Une autre étude qui visait à améliorer les procédures de production, à grande échelle, d'anticorps spécifiques des IgY a démontré que les préparations finales présentaient une activité antivenimeuse élevée ainsi qu'une efficacité à neutraliser la létalité du venin [607].

Également dans la sphère des antivenins recombinants, Julve Parreno *et al.* ont cherché en 2018 à optimiser la production d'antivenins plutôt que leur stabilité [595]. Les auteurs ont exploré la possibilité de produire des « plantivenins », des anticorps polyclonaux recombinants d'origine végétale (appelés pluricorps) contre les toxines du venin de serpent par une approche de biologie synthétique. Les pluricorps développés ont récapitulé l'activité de liaison globale de la réponse immunitaire et un plantivenin a démontré sa capacité à neutraliser un large éventail de toxines et à fournir une protection contre des doses létales de venin chez la souris [473]. Les mélanges d'anticorps oligoclonaux pourraient même être produits à un coût compétitif par rapport à la fabrication actuelle d'antivenins [562], [608].

Dans le champ des fragments d'anticorps humains, Fernandes et son équipe ont utilisé une bibliothèque de phages pour créer des versions synthétiques des anticorps que les lamas produisent lorsqu'on leur injecte du venin du serpent *B. jararaca* [475]. Silva *et al.* ont également rapporté en 2018 l'usage de la technologie d'affichage de phages pour sélectionner des fragments variables à chaîne

unique (scFv, single-chain variable fragment) humains contre des composants de venins de serpent [595]. Les chercheurs ont démontré que les fragments scFv pouvaient neutraliser les activités hémolytiques et de coagulation du plasma des venins crotalique et bothropique [609].

4.3.3.3 Nanoparticules

Mirzaei *et al.* ont étudié une nouvelle approche dans la préparation d'antivenins utilisant des nanoparticules de chitosane pour charger le venin d'*Echis carinatus* et évaluer leur potentiel en tant qu'adjuvant et en tant que nouveau système d'administration de l'antigène pour l'hyperimmunisation du cheval. Le plasma antivenimeux obtenu à l'aide des nanoparticules a démontré une puissance significativement plus élevée pour neutraliser le venin que celui obtenu à l'aide du système conventionnel [610].

Un antivenin universel pour les espèces au venin hémotoxique est aussi à l'étude. Arytha Biosciences évalue la capacité des nano-éponges (nanoparticules) imitant les globules rouges à neutraliser la toxicité des venins bruts de serpents venimeux. Il a été démontré que les venins interagissent et se lient avec les nano-éponges. Les venins incubés avec des nano-éponges ont montré une cytotoxicité significativement réduite et une activité hémolytique atténuée. Elles ont un fort potentiel d'application en tant que système antivenimeux universel en neutralisant efficacement les composants hémolytiques des venins [611].

Toutes ces avancées pourraient déboucher sur des produits plus spécifiquement ciblés et plus sûrs, avec moins de réactions d'hypersensibilité et probablement plus puissants et plus efficaces [247]. De plus, il est possible que les antivenins de la prochaine génération soient plus largement applicables et plus compétitifs en termes de coûts, voire plus rentables [562] que les traitements actuels à base de sérum [608]. Toutefois, en attendant le développement d'une nouvelle génération d'antivenins, nous devons utiliser ceux qui existent, et en parallèle de la recherche, nous concentrer surtout sur l'amélioration de leur fabrication et de leur distribution sur le terrain. Alagón considère les techniques antivénomiques comme une dangereuse diversion. "Elle détourne de nombreux esprits brillants et de nombreuses ressources de l'amélioration des antivenins à l'aide des technologies existantes", dit-il [72].

L'amélioration des procédés de raffinage des antivenins classiques et les progrès récents dans les antivenins de nouvelle génération sont des avancées thérapeutiques notables dans le traitement des envenimations. D'un autre côté, d'énormes progrès restent à faire sur l'amélioration des thérapies pour essayer d'amoindrir les effets indésirables du venin comme la nécrose. Ces informations limitent la vision de « gold standard » des antivenins, seul traitement étiologique efficace pour éviter ou supprimer

la plupart des effets toxiques des morsures ophidiennes et pour neutraliser les composants antigéniques du venin.

L'utilisation de la pharmacopée existante serait une voie intéressante de recherche. La réassignation des médicaments disponibles envers les envenimations ophidiennes et l'étendue de leurs indications pourrait être prometteuse, comme l'ont montré l'utilisation de dobutamine et de prazosine dans les envenimations scorpioniques [612], [613]. Ces médicaments permettent de traverser la tempête cytokinique induite par la réponse inflammatoire médiée par le système immunitaire. De tels médicaments peuvent être utilisés en complémentarité des antivenins. En ce sens, la partie suivante fait état des traitements de soutien des troubles cliniques induits par les envenimations actuellement utilisés.

4.4 Traitement de soutien des troubles cliniques induits par les envenimations

Les défaillances d'organes et de systèmes causées par l'envenimation tels que les troubles neurologiques, les troubles hémorragiques et les symptômes locaux doivent être détectés et traités. Les thérapeutiques symptomatiques tels que les analgésiques sont d'une importance notable pour soulager les patients. Le Tableau 8 ci-dessous liste les médicaments approuvés pour les soins de soutien des envenimations à associer à l'antivenin.

| Médicament ou traitement | Indication | Commentaire |
|---|--|--|
| Adrénaline | <ul style="list-style-type: none"> - Prévention et traitement des réactions anaphylactiques précoces aux antivenins - Traitement des réactions anaphylactiques précoces dues à l'envenimation ou à une hypersensibilité acquise au venin | <p><u>Prophylactique</u> : traitement sous-cutané à faible dose avant le traitement antivenimeux.</p> <p><u>Thérapeutique</u> : injection intramusculaire.</p> |
| Analgésiques (par exemple, paracétamol ou opioïdes) | Analgésie de routine | La douleur est un symptôme sous-estimé ; la plupart des morsures de serpent sont douloureuses, certaines sont agonisantes. Les salicylés (l'aspirine ou les AINS) ne doivent pas être administrés en raison des risques d'hémorragie. Les analgésiques opioïdes doivent être évités si le venin est connu pour avoir des composants neurotoxiques ou hémotoxiques (afin d'éviter de masquer les effets neurotoxiques et au regard des cas rapportés de potentialisation du venin) [69], [277]. |
| Antibiotiques | Blessures par morsure qui sont nécrosées ou qui ont été altérées, ou infection cliniquement évidente de la plaie (par exemple, abcès) qui doit être distinguée des effets inflammatoires de l'envenimation. | Les antibiotiques prophylactiques ne sont pas indiqués [614], [615], [616] sauf si la plaie est nécrosée ou s'il y a des preuves d'infection [187]. |
| Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (par exemple, néostigmine [134]) pour bloquer les effets muscariniques | <ul style="list-style-type: none"> - Pour prolonger la demi-vie biologique de l'acétylcholine aux jonctions neuromusculaires périphériques - Pour l'envenimation neurotoxique, notamment par des espèces dont les toxines agissent de manière postsynaptique. | Administré après un résultat positif du test au Tensilon (ou test à l'édrophonium) à courte durée d'action (un inhibiteur réversible de l'acétylcholinestérase) ou un test positif de la poche de glace ² . (Le Tensilon diminue la paralysie [617]). La néostigmine paraît potentialiser l'action du sérum antivenimeux [3], [130] et est plus efficace lors d'une administration fractionnée. |
| Antihistaminique bloqueur H1 (par exemple, chlorphénamine) | <ul style="list-style-type: none"> - Réactions anaphylactiques précoces (après adrénaline) à un antivenin (administration intraveineuse) - Réactions légères et tardives de type maladie sérique aux antivenins (administration orale ou parentérale) | Inefficace pour la prophylaxie ou l'anaphylaxie sévère. |
| Produits sanguins (par exemple, plasma frais congelé ou cryoprécipités) | <ul style="list-style-type: none"> - Accélérer le rétablissement de l'hémostase³ en cas d'intervention chirurgicale imminente, d'accouchement ou d'hémorragie grave. - Traitement conservateur des troubles de l'hémostase [618] lorsqu'aucun antivenin spécifique n'est disponible | À moins que les procoagulants du venin ne soient neutralisés par un antivenin spécifique, l'administration de facteurs de coagulation comporte le risque de favoriser la formation de thrombus aux conséquences potentiellement fatales. |
| Corticostéroïdes | <ul style="list-style-type: none"> - Réactions antivenimeuses sévères et tardives de type maladie sérique (prednisolone par voie orale) - Insuffisance hypophysaire ou surrénale aiguë soupçonnée ou confirmée (hydrocortisone par voie intraveineuse) | Ne doivent pas être utilisés de manière systématique pour les morsures de serpent et ne doivent pas jouer un rôle dans le traitement des réactions anaphylactiques précoces aux antivenins. Ne réduisent pas le risque d'anaphylaxie récurrente. Peuvent être utilisés si la coagulation sanguine est contrôlée [3]. |
| Diurétiques | <ul style="list-style-type: none"> - Intérêt dans la réduction de l'œdème et favorise l'élimination du venin [3], [181] | |
| Médicaments vasopresseurs (par exemple, noradrénaline, vasopressine et dopamine) | <ul style="list-style-type: none"> - Tension artérielle basse ou en chute libre malgré le remplacement du volume de liquide et l'administration d'antivenin spécifique - Anaphylaxie sévère réfractaire à l'adrénaline et à la réplétion du volume de liquide. | Préférable au remplacement excessif des liquides, qui peut précipiter un œdème pulmonaire de surcharge volumique. |

| | | |
|---|---|---|
| Anatoxine tétanique | Renforcer l'immunité contre la toxine tétanique dans tous les cas de morsure. | Également rassurant pour les patients non envenimés. Utiliser le sérum antitétanique pour les plaies nécrotiques négligées chez les patients non immunisés. |
| Mélatonine | Antioxydant | Peut prévenir la pathologie hypoxique induite par le venin pendant le transport des patients à l'hôpital [471]. |
| Fer et monoxyde de carbone | Des expériences ont permis de vérifier l'hypothèse selon laquelle le prétraitement du plasma par le fer et le monoxyde de carbone pouvait atténuer les effets de l'exposition au venin [268]. | Le fer et le monoxyde de carbone ont significativement atténué la dégradation de la coagulation plasmatique par le venin [268]. |
| EDTA (acide éthylène diamine tétra acétique) | En tant qu'inhibiteur d'enzyme, peut être utilisé localement [3] pour neutraliser l'activité enzymatique | L'utilisation par voie systémique en reste au stade expérimental [619]. |
| Transfusion | Remplacer le sang de la victime contaminé par du venin par du sang normal pour rétablir l'hémostase et le niveau d'oxygène altérés, et réduire les toxicités systémiques des victimes de morsures de serpent [620]. | La transfusion de sang total pourrait être un traitement alternatif ⁴ pour la gestion des morsures de serpent dans les zones à ressources limitées [620]. |
| Respiration artificielle | Indiquée lors de l'apparition d'une dyspnée, <i>a fortiori</i> d'une paralysie respiratoire avec le cas échéant, une intubation endotrachéale. | Maintenue jusqu'à reprise de la respiration spontanée [134]. |
| Compensation automatique du tube | Support ventilatoire qui permet de décharger les propriétés de résistance au débit de la voie aérienne artificielle et d'augmenter la probabilité d'une extubation réussie [621]. | L'ajout de cette technique à un protocole de sevrage standard basé sur la ventilation assistée a considérablement réduit le temps nécessaire au sevrage des patients souffrant d'envenimation neurotoxique grave [621]. |
| Oxygénothérapie hyperbare | Peut prévenir ou contenir une gangrène gazeuse. | |
| Chirurgie | Indication à évaluer lorsque le venin est éliminé de l'organisme et que les lésions sont stables. | L'indication doit être fondée sur une approche pluridisciplinaire et pas seulement sur une considération clinique [181]. Des preuves soutiennent une approche conservatrice [622]. |
| Drainage des lésions tissulaires profondes | Lorsque se présente un processus de lyse musculaire en profondeur. | |

Tableau 8. Médicaments approuvés pour les soins de soutien aux patients souffrant d'envenimation par morsure de serpent, en plus de l'antivenin [12].

Tableau inspiré de l'article « Snakebite envenoming », Gutiérrez (2017) et adapté.

² Application d'une poche de glace sur une paupière supérieure chez un patient présentant un ptosis bilatéral ; la glace abaisse la température locale et inhibe l'acétylcholinestérase endogène. En cas de résultat positif, un inhibiteur d'anticholinestérase peut être administré.

³ Dans un essai clinique randomisé et contrôlé, le plasma frais congelé n'a toutefois pas démontré accélérer la récupération de la coagulopathie [947].

⁴ Le traitement transfusionnel (sang complet, plasma, préparation coagulante lyophilisée de plasma humain, fibrinogène) n'est justifié qu'en dernière intention pour compenser les pertes excessives hémorragiques car l'apport de substrats frais relance l'activité enzymatique du venin et n'est pas une solution de choix tant que le venin est présent dans l'organisme [3].

5 POTENTIEL THERAPEUTIQUE

L'Homme a recherché depuis les temps les plus anciens à détourner à son profit l'efficacité biologique des venins de serpents [2]. Déjà dans l'Antiquité, Aristote, Hippocrate puis Plinie mirent en évidence la multiplicité des effets des venins ophidiens et Galien les utilisa comme agents thérapeutiques [2]. C'est en 1981 qu'a été commercialisé pour la première fois en France un médicament issu d'une protéine de venin ophidien.

Les caractéristiques particulières du venin de cibler la plupart des principales voies physiologiques ainsi que la forte spécificité des cibles le rendent intéressant d'un point de vue pharmacologique. Il offre des perspectives enthousiasmantes et souvent uniques dans plusieurs domaines biologiques disparates, notamment la pharmacologie (découverte de médicaments) [18], l'immunologie (thérapies contre l'envenimation) [498], [500] et la biologie structurale (liaison et interaction des protéines) [623]. Il contribue à notre compréhension de nombreux mécanismes physiopathologiques.

Au cours des deux dernières décennies, on a assisté à une prolifération des projets exploitant la diversité biologique et la puissance extraordinaires des composants du venin et il a été réalisable d'isoler à partir des venins ophidiens des substances qui se sont révélées être d'exceptionnels outils pharmacologiques [2] qui ont mené à des découvertes importantes pour implémenter de nouveaux médicaments et diagnostics pour les maladies humaines, ou comme sondes pour étudier les cellules, les récepteurs ou les voies physiologiques [624], [625]. L'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé en France compte actuellement sur le marché quatre médicaments issus de la structure de protéases de venins de serpent (Annexe 7) [626].

Nombre d'autres composants de venins susceptibles d'être tout aussi avantageux restent encore à caractériser. Si l'on estime à 100-500 l'intervalle du nombre de composants pharmacologiquement actifs dans le venin d'un serpent, seuls 0,01% d'entre eux ont à ce jour fait l'objet d'une quelconque étude [34]. Il reste donc un potentiel gigantesque d'agents thérapeutiques potentiels.

De vieilles observations empiriques ont démontré que certains venins de serpents peuvent être employés pour traiter les infections virales ou les troubles neurologiques. Ils pourraient comporter en leur sein des substances encore inconnues aux effets déterminants inattendus [2].

Dans cette partie seront étudiées les perspectives pharmacologiques du venin, qui a attisé la curiosité de la communauté pharmaceutique pour le développement de nouvelles thérapies dans diverses affections et pour le développement de nouveaux diagnostics.

5.1 Potentiel thérapeutique sur le système cardiovasculaire

Un nombre important de venins de serpents renferment des polypeptides capables d'induire une chute de la pression artérielle. Découverts dès 1948 et beaucoup étudiés dans les années 50-60 au regard de leur emploi potentiel pour le traitement de l'hypertension artérielle (HTA), ces peptides ont fait l'objet de modèles pour la synthèse de médicaments fameux [2]. Trois classes de toxines ophidiennes ayant une activité cardiovasculaire puissante présentent un intérêt thérapeutique particulier [626] : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les peptides natriurétiques ophidiens et les inhibiteurs de canaux calciques type-L. Les sarafotoxines et β -cardiotoxines auraient également un potentiel thérapeutique sur le système cardiovasculaire et font l'objet d'études.

5.1.1 Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)

Dès 1949, il fut montré qu'une enzyme du venin de *Bothrops jararaca*, un serpent brésilien, provoque une vasodilatation et une chute brutale de la pression artérielle qui résulte de la production chez l'animal envenimé d'un neuropeptide hypotenseur, la bradykinine. C'est l'étude des propriétés pharmacologiques de cette enzyme qui a mis en évidence un système très important pour le contrôle de la pression artérielle chez l'Homme [25] (le système rénine angiotensine-aldostérone), la caractérisation de la bradykinine par sa libération à partir du kininogène sous l'action clivante de la kallikréine [632], [462]. Ainsi, avec cette découverte, le potentiel thérapeutique du venin de serpent a été clairement démontré et s'est ensuivi l'intérêt thérapeutique de la communauté scientifique au regard des toxines du venin ophidien. Le captopril (Figure 29), chef de file des IEC dérive des connaissances issues du venin de *Bothrops* [627].

5.1.1.1 L'histoire à succès du captopril (Lopril®)

L'exemple le plus évident de la réussite du déploiement d'une nouvelle classe thérapeutique dérivée du venin de serpent est le **captopril** [628]. L'étude pharmacologique du venin de *Bothrops* a mis en évidence le système physiologique rénine angiotensine-aldostérone et a montré que l'enzyme de conversion vasoconstrictrice pouvait être inhibée par un mélange de facteurs potentialisant la bradykinine hypotensive (Bradykinin Potentiating Factor ou Peptide Potentiating Bradykinin) présents dans le venin [628], [629], [630], [629], [631], [632].

Après criblage et modulation d'un certain nombre de composés, le captopril s'établit comme l'inhibiteur le plus puissant de l'enzyme de conversion et fut créé en 1974 par la société pharmaceutique Bristol-Myers Squibb [409], [633], [629], [631]. Son développement dérive de la protéine ophidienne native teprotide de *Bothrops jararaca*. Ce fut le premier IEC par voie orale et le premier médicament développé à partir de l'étude d'une protéine de venin. Il agit en inhibant l'enzyme responsable de la conversion de l'angiotensine I, inactive, en une forme active, l'angiotensine II (substance vasoconstrictrice). L'enzyme de conversion étant aussi impliquée dans la dégradation de la bradykinine (substance hypotensive), son inhibition bloque la dégradation de la substance hypotensive naturelle [25].

Le captopril a été approuvé par l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé en France (ANSM, anciennement AFSSAPS) le 20/02/1981 sous le nom commercial **Lopril**[®] et commercialisé depuis dans les traitements de fond de première intention du système cardiovasculaire (détaillés ci-après) [634].

5.1.1.1.1 Indications thérapeutiques du captopril (Lopril[®])

- « Hypertension artérielle
- Insuffisance cardiaque congestive
- Infarctus du myocarde dans les 24 premières heures chez les patients en situation hémodynamique stable
- Post-infarctus du myocarde chez les patients avec dysfonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection \leq à 40 %), et par ailleurs en l'absence de signe clinique d'insuffisance cardiaque (le traitement au long cours par le captopril améliore la survie à long terme, réduit le risque de récurrence d'infarctus ainsi que le risque de développement d'une insuffisance cardiaque).
- Néphropathie diabétique macroprotéïnurique du diabète insulino-dépendant ». [634]

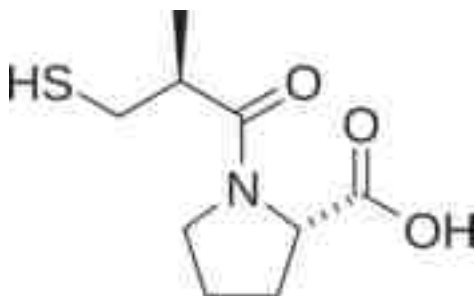


Figure 29. Structure chimique du captopril

5.1.1.2 Enalapril (Renitec®)

Afin d'améliorer l'efficacité et dans un but de réduire les effets indésirables du captopril, d'autres IEC basés sur sa structure ont été développés. L'**énalapril** a été commercialisé sur le marché français le 22/03/1984 sous le nom commercial **Renitec®** [628], [629], [635]. L'énalapril est une prodrogue métabolisée en enalaprilate qui dérive directement du captopril. Le groupe mercapto du captopril qui provoquait des effets indésirables dermatologiques (éruptions cutanées) ainsi qu'une agueusie a été substitué par un groupement alkyl [636], [637]. Il est indiqué dans « le traitement de l'hypertension artérielle, de l'insuffisance cardiaque symptomatique et dans la prévention de l'insuffisance cardiaque symptomatique chez des patients ayant une dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique (fraction d'éjection $\leq 35\%$) » [635], [638].

Encouragées par l'important succès médical et fiscal du captopril et de l'énalapril, de nombreuses autres sociétés pharmaceutiques ont investi dans des programmes de découverte de médicaments à base de venin [22]. La majorité des produits actuellement autorisés ont été développés à partir de protéines de venin de serpent présentant des spécificités cardiovasculaires distinctes ; notamment la thrombine, le fibrinogène et les récepteurs d'intégrine [28], [30].

Une deuxième génération d'IEC sur le modèle du captopril a été développée au début des années 1990, dont le lisinopril et le ramipril ; ils diminuent le volume plasmatique et les résistances périphériques, principales origines de l'HTA. Les IEC ont prouvé réduire la morbidité et la mortalité cardiovasculaire chez les patients [629] et ont la particularité positive de ne pas présenter d'effet rebond à l'arrêt du traitement, un effet indésirable commun des autres lignes de traitement de l'HTA [3], [639].

5.1.2 Les peptides natriurétiques

Les peptides natriurétiques (PN) humains sont des hormones cardioprotectrices. Ces dernières sont synthétisées et sécrétées (sous forme de précurseurs) principalement par les myocytes cardiaques [628]. Ce sont des biomarqueurs primordiaux des pathologies cardiovasculaires et leur dosage permet le diagnostic d'une insuffisance cardiaque. Leur rôle essentiel se situe dans l'homéostasie cardiovasculaire et rénale, ils sont impliqués notamment dans la régulation de la tension artérielle en exerçant une activité hypotensive ainsi que dans la modulation du volume de fluides dans le corps par l'augmentation de la natriurèse et par la vasorelaxation en inhibant le système rénine-angiotensine. Au regard de leurs propriétés sur le système cardiovasculaire, ils sont d'intérêt dans le traitement de l'insuffisance cardiaque.

Or, le venin ophidien détient en son sein des PN fonctionnellement et structurellement proches des PN humains et offrent donc un potentiel thérapeutique.

Identifié en 1992, le premier peptide natriurétique d'origine ophidienne est le « *Dendroaspis peptide natriurétique* » (DNP) isolé du venin de mamba vert *Dendroaspis angusticeps* [640]. Le DNP provoque une hypotension par dilatation artérielle et veineuse, par élévation de la diurèse et de la natriurèse [641]. Son activité hypotensive et sa résistance à la dégradation a suscité l'intérêt des scientifiques qui ont cherché à l'associer à un PN humain pour développer un nouvel agent thérapeutique chimérique dans le traitement de l'insuffisance cardiaque : le **CD-NP Cenderitide** est né. Le CD-NP est un peptide chimérique associant le peptide natriurétique humain de type C (CNP) au DNP, le peptide natriurétique de serpent [642], [643] (Figure 30). La synthèse du CD-NP a pour but de viser à une synergie et complémentarité d'action avec une action rétablissant la fonction rénale (manquante avec le CNP seul) sans induire une hypotension excessive (probable avec le DNP seul). L'intérêt du peptide chimérique a été démontré lors d'essais précliniques et cliniques de phase I sur des volontaires sains [642], [643] ainsi que lors d'une étude de phase II évaluant la sécurité, la tolérance et les effets pharmacologiques attendus du CD-NP chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique [644]. Il pourrait faire partie de la stratégie thérapeutique future de l'insuffisance cardiaque.

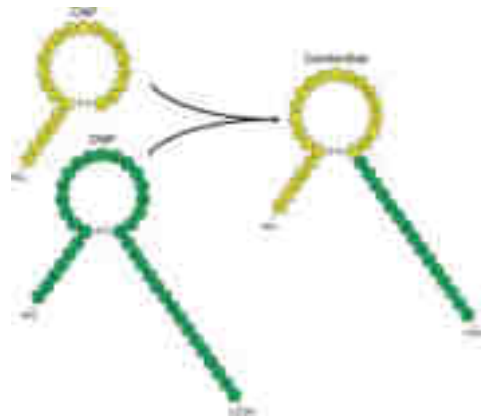


Figure 30. Structures et séquences d'acides aminés du peptide natriurétique de type C (CNP), du *Dendroaspis* peptide natriurétique (DNP) et du Cenderitide (CD-NP)

Image provenant de l'article « A Human Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Cyclic GMP Activating Properties of Cenderitide in Subjects With Stable Chronic Heart Failure » [644]

Des peptides natriurétiques distincts ont été également caractérisés pendant l'étude des venins d'autres espèces de serpents parmi lesquelles : *Pseudocerastes persicus* (la vipère à cornes de Perse), *Oxyuranus microlepidotus* (le Taïpan du désert), *Crotalus durissus cascavella* (le serpent à sonnette tropical) (*C. d. terrificus* - le serpent à sonnettes du Nord-Est du Brésil), *Micrurus corallinus*, *Bungarus flaviceps* (le bongare à tête rouge) et *Gloydius blomhoffii blomhoffii* (le mamushi) [640], [627], [628].

5.1.3 Les inhibiteurs des canaux calciques type-L

Ce sont également une classe de protéines dérivées de venin exerçant une influence modulatrice sur la tension. Les inhibiteurs des canaux calciques de type L ciblent les canaux calciques « voltage-dépendant-Lent » (Cav1), impliqués dans nombre de processus physiologiques tels que la contraction musculaire ou la libération de neurotransmetteurs. Ces peptides induisent une vasodilatation artérielle coronarienne et périphérique importante épargnant la conduction du tissu cardiaque. Il en résulte un abaissement de la pression artérielle, le rythme cardiaque reste inchangé [645].

La **calciseptine** et son homologue **FS2** sont des inhibiteurs spécifiques et sélectifs puissants des canaux calciques type L et ont été isolés à partir du venin de mamba noir *Dendroaspis polylepis polylepis*. Leur action dose-dépendante relaxante des muscles lisses et inhibitrice des contractions cardiaques a été démontrée en préclinique. Leur activité semblable aux dihydropyridines (classe pharmacothérapeutique des inhibiteurs de canaux calciques) utilisées en cardiologie en font d'excellents candidats médicaments ; ils possèdent même une action hypertensive prolongée plus puissante que la nifédipine [646], [628], [647], [648]. Afin d'étudier le site de liaison de la calciseptine et du FS2, le peptide « **L-calchin** » a été synthétisé ; il a reproduit une action semblable à la molécule parente et a confirmé son intérêt dans le développement d'un médicament. Toutefois, les inhibiteurs des canaux calciques de type L (Cav1) extraits des venins de serpents n'ont pas été sujets de protocoles de recherche cliniques au regard de la présence sur le marché de médicaments aux profils de sécurité et d'efficacité connus avec le même mécanisme d'action. La calciseptine et son homologue restent néanmoins de précieux outils pour l'étude des canaux calciques de type L [628], [647], [649].

5.1.4 Les sarafotoxines

Citées précédemment dans cette thèse, ce sont des toxines issues des venins d'*Atractaspis sp.* structurellement et fonctionnellement proches des endothélines [111] qui entraînent la contraction réversible des muscles lisses et exercent une action inotrope positive sur la fibre cardiaque, une vasoconstriction puissante sur les artères coronaires et un retard de conduction auriculo-ventriculaire [3], [112] (voir 3.2.3.1 Toxicologie des familles de toxines).

Une étude a démontré que l'introduction de sarafotoxines précédant une occlusion coronaire permet une action cardioprotectrice et antiarythmique. *In vivo* chez des lapins, le traitement avec la sarafotoxine 6c avant la période d'occlusion coronaire infère une diminution significative de la taille de l'infarctus et de l'incidence des arythmies mortelles [650].

5.1.5 Les β -cardiotoxines

Une toxine β -adrénergique à trois doigts à activité bétabloquante, la β -cardiotoxine a été isolée du venin d'*Ophiophagus hannah* (le cobra royal). Une réduction dose-dépendante de la fréquence cardiaque a été contemplée *in vivo* sur des rats anesthésiés et également *ex vivo* sur un cœur isolé de rat. Son action chronotrope négative est intéressante ; les cardiotoxines dites « classiques » issues des venins de serpents ont d'ordinaire l'effet inverse [645].

L'Annexe 8 résume les médicaments issus de toxines de venins ophidiens ou toxines ophidiennes ayant un effet sur le système cardiovasculaire.

5.2 Potentiel thérapeutique et diagnostique sur l'hémostase

Une alliance de protéines de venins de serpents importante en termes numériques et pharmacologiques interfère avec les processus de la coagulation sanguine (voir Annexe 2 – Mécanisme de l'hémostase et de la coagulation plasmatique) et est connu pour avoir des effets activateurs ou inactivateurs sur un grand nombre des diverses interactions du système hémostatique [76]. Certaines de ces protéines de venin ont une utilité clinique potentielle pour le traitement de maladies humaines et sont utilisées comme agents thérapeutiques ou de diagnostic [2]. Elles agissent sur grand nombre des mécanismes de l'hémostase et de la fibrinolyse, comme des activatrices ou des inhibitrices de la coagulation sanguine et la composition du venin est souvent dirigée contre plusieurs cibles du système hémostatique [645]. Aussi, une même protéine peut induire des activités distinctes. Selon Sajevic *et al.*, les protéines à activité hémostatique les plus pertinentes peuvent se regrouper en 7 familles comprenant les protéases (sérines protéases et métalloprotéases), phospholipases A₂, L-aminoacides oxydases, 5'-nucléotidases, désintégrines, lectines de type C et toxines à trois doigts [651]. La Figure 31 ci-dessous illustre les modes d'action des venins sur l'hémostase et le Tableau 9 ci-dessous regroupe les familles de protéines ayant une action sur le système de l'hémostase sanguine avec leurs cibles et effets précisés.

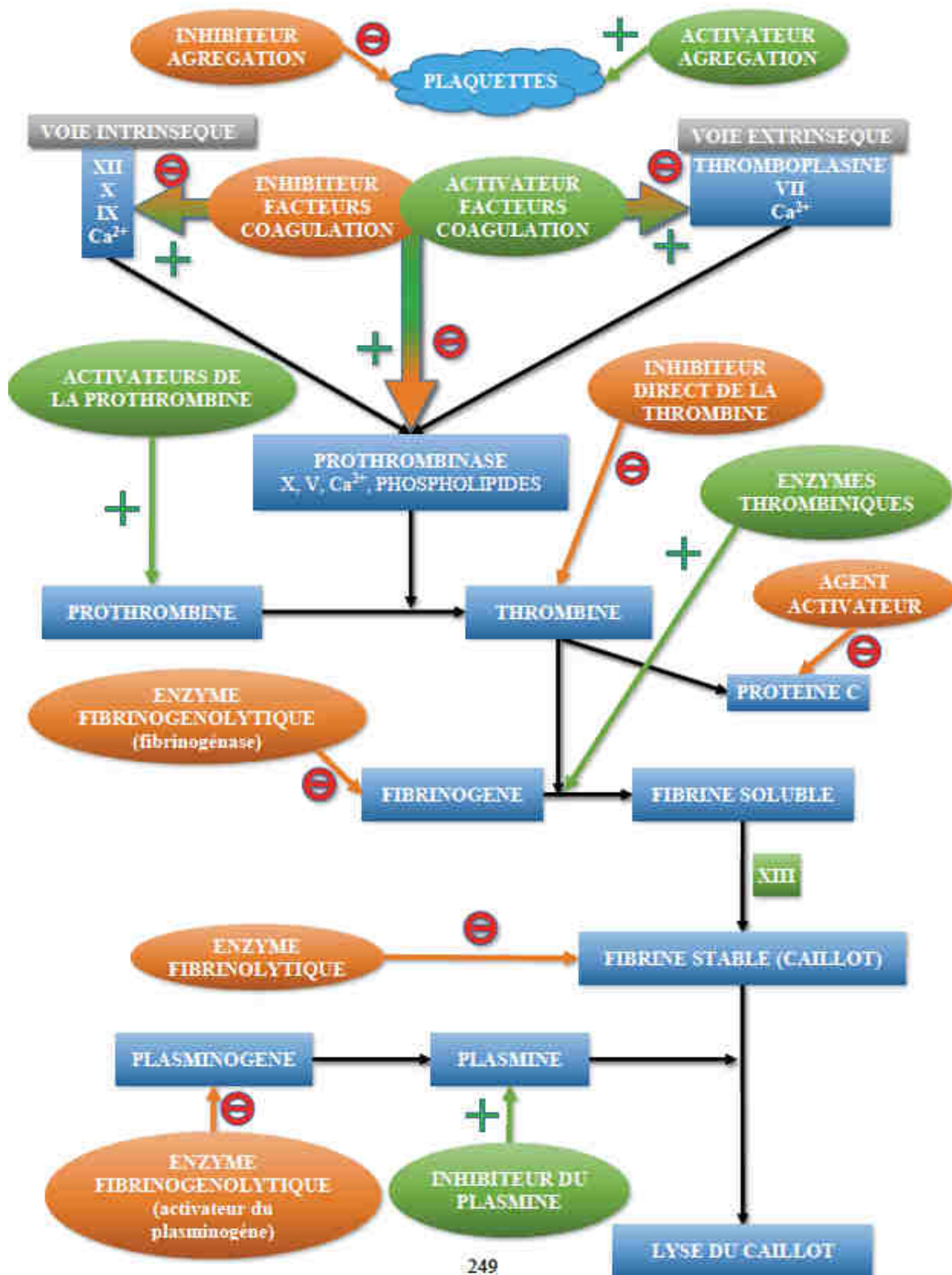


Figure 31. Modes d'action des venins sur l'hémostase
 Image de la thèse « Le serpent, son venin et ses applications thérapeutiques », Perrimond (2019) [645]

| <i>Famille de protéines</i> | <i>Cibles du système hémostatique</i> | <i>Effets</i> |
|-------------------------------------|--|---|
| Protéases | | |
| Sérines protéases | Plaquettes FX, FVII, FV, FII, PC Plasminogène Fibrinogène Fibrine, Fibrinogène Serpines | Agrégation Activation Activation Coagulation Dégradation Inactivation |
| Métalloprotéases | Cellules endothéliales, membrane basale Plaquettes FX, FII Fibrinogène Serpines | Hémorragie Inhibition de l'agrégation Activation Dégradation Inactivation |
| Phospholipases A₂ | FXa, FIIa TF/FVII Plaquettes | Inhibition de l'agrégation Agrégation Inhibition de l'agrégation |
| L-aminoacides oxydases | Cellules endothéliales Plaquettes | Hémorragie Agrégation Inhibition de l'agrégation |
| 5'-nucléotidases | Plaquettes | Inhibition de l'agrégation |
| Désintégrines | Plaquettes | Inhibition de l'agrégation |
| Lectines type C | FIX, FX, FIIa FX, FII Plaquettes | Inhibition Activation Agrégation Inhibition de l'agrégation |
| Toxines à trois doigts | FVIIa, plaquettes | Inhibition Inhibition de l'agrégation |

Tableau 9. Effets des familles de protéines ciblant le système de l'hémostase sanguine

Adapté du tableau de la thèse « Le serpent, son venin et ses applications thérapeutiques », Perrimond (2019) [645]

F = Facteur de la coagulation ; PC = protéine C

Les premières observations documentées dans la littérature scientifique de l'emploi des effets coagulants des venins de serpents en tant que stratégie thérapeutique pour stopper une hémorragie sévère datent de 67 av. J.-C et l'exploitation des venins comme agents hémostatiques remonte à la fin du XVIII^{ème} siècle [652].

Les venins d'Agkistrodon, de Notechis, de Cerastes, de Naja et de Bothrops ont été utilisés pour combattre les pathologies de l'hémostase. C'est grâce à la compréhension au fil de l'Histoire des mécanismes d'action du venin sur la coagulation sanguine ainsi que le progrès des méthodes de purification que plusieurs spécialités pharmaceutiques ont émergé et que d'autres sont en cours de développement. Les protéines ophidiennes ont également été utilisées pour l'exploration de l'hémostase ainsi qu'en tant qu'outils de diagnostic des troubles hémostatiques et de surveillance des traitements anticoagulants. Ces utilisations sont discutées ci-après [638], [653], [639], [654], [655].

5.2.1 Médicaments et dispositifs médicaux de l'hémostase

5.2.1.1 Antiagrégants plaquettaires

5.2.1.1.1 Tirofiban (Agrastat®) modélisé à partir de l'échistatine ophidienne

L'échistatine, extraite du venin d'*Echis carinatus* a été remarquée à la fin des années 1980 [628]. C'est une désintégrine à motif tripeptide « RGD » (Arginine-Glycine-Asparagine) qui s'est illustrée être un inhibiteur singulièrement puissant de l'agrégation plaquettaire, outre son effet inhibiteur sur la résorption osseuse [645]. Sa structure simple a permis sa reproduction en synthèse chimique [627]. Le **tirofiban** est un antiagrégant plaquettaire modélisé à partir de l'échistatine. C'est un antagoniste du récepteur glycoprotéine (GP) IIb/IIIa, un important récepteur de surface plaquettaire nécessaire à l'agrégation plaquettaire [656]. Imaginé sur la base de la structure du motif « RGD » de la molécule mère, il fut le premier médicament antiplaquettaire issu d'une désintégrine anticoagulante de serpent [628]. C'est un peptidomimétique de synthèse qui mime la charge et la conformation spatiale de la séquence RGD retrouvée 4 fois dans le fibrinogène (Figure 32). Il inhibe par conséquent l'interaction plaquettes-plaquettes via le fibrinogène et la formation du clou plaquettaire en empêchant la formation de ponts de fibrinogène inter-plaquettaires (Figure 33) [638]. Grâce à ces optimisations structurelles, le niveau de sélectivité du tirofiban est supérieur à celui de l'échistatine [657].

Le tirofiban a obtenu une AMM en juillet 1999 sous le nom commercial d'**Agrastat®** et est indiqué pour la « prévention d'un infarctus du myocarde précoce chez l'adulte souffrant d'un syndrome coronaire aigu sans sus-décalage persistant du segment ST (ST+) avec dernier épisode de douleur thoracique depuis moins de 12 heures et modifications électrocardiographiques et/ou élévation des enzymes cardiaques ».

Il est également indiqué pour la « réduction du risque de survenue d'événements cardiovasculaires majeurs chez les patients en phase aiguë d'infarctus du myocarde (IDM ST+) devant bénéficier d'une intervention coronaire percutanée » [656]. Associé à l'aspirine et au clopidogrel, le tirofiban permet de réduire de moitié les complications thrombotiques aiguës résultant du geste d'angioplastie, ainsi que la mortalité à trois ans [658], [638].

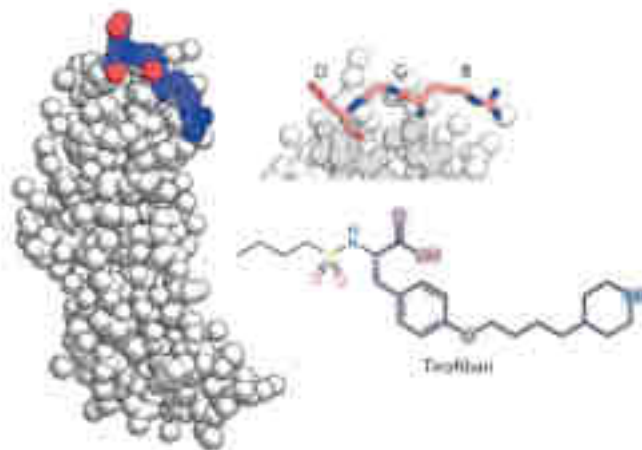


Figure 32. Echistatine, motif RGD, tirofiban

L'échistatine, représentée à gauche, se lie spécifiquement à l'intégrine α IIB β 3 par son motif Arg-Gly-Asp (RGD) (sphères colorées et en haut à droite), ce qui empêche l'agrégation des plaquettes.

Image de l'article « The chemistry of snake venom and its medicinal potential », Oliveira et al. (2022) [659]

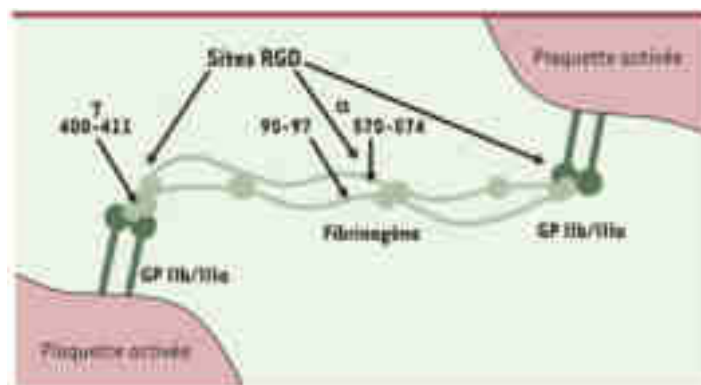


Figure 33. Interaction de la molécule de fibrinogène avec la glycoprotéine (GP) IIb/IIIa

Il s'agit de la voie finale commune de l'agrégation plaquettaire, sur laquelle joue les inhibiteurs de la GP IIb/IIIa. Les résidus RGD (Arg-Gly-Asp) de la molécule de fibrinogène sont des sites d'interaction spécifiques.

Image de l'article « L'agrégation plaquettaire et ses inhibiteurs dans les syndromes coronariens aigus », Collet *et al.* (2004) [658]

5.2.1.1.2 Eptifibatide (Integrilin®) modélisé à partir de la barbourine ophidienne

La **barbourine** est une désintégrine isolée du serpent à sonnettes pygmée du Sud-Est des États-Unis, *Sistrurus miliaris barbouri* [627], [660], [628], [645]. A l'opposé de la plupart des désintégrines interagissant avec le récepteur α IIB β 3 de l'intégrine qui possèdent un motif RGD, la barbourine possède un motif tripeptide « KGD » (Lysine-Glycine-Aspartate) (Figure 34) qui inhibe spécifiquement le récepteur [660], [659]. En utilisant le KGD de la barbourine comme pharmacophore principal, **l'eptifibatide**, un analogue heptapeptide cyclique a été conçu et synthétisé [661] (Figure 34). A l'instar du tirofiban, c'est un antagoniste du récepteur de la GP IIb/IIIa et le second médicament antiagrégant plaquettaire inspiré d'une désintégrine ophidienne. La présence de lysine (K) à la place d'une arginine (R) dans le motif désintégrine de l'eptifibatide en comparaison au tirofiban confère une plus grande spécificité pour la GP IIb/IIIa [645]. La cyclisation du peptide (Figure 34) permet de préserver la

structure tertiaire KGD de haute affinité à la GP IIb/IIIa et d'assurer une résistance à la dégradation protéolytique *in vivo* [645], [659].

L'eptifibatide inhibe réversiblement l'agrégation plaquettaire par prévention de la liaison du fibrinogène, du facteur Von Willebrand (FVW) et des autres ligands d'adhésion aux récepteurs de la GP IIb/IIIa [662]. Il a pour vocation d'être associé avec l'acide acétylsalicylique et l'héparine non fractionnée [662] ; il ne peut être utilisé en monothérapie car il est à l'origine d'une antigénicité potentielle et est éliminé rapidement par l'organisme [645]. Il est indiqué pour la « prévention d'un infarctus du myocarde précoce chez les adultes souffrant d'angor instable ou d'infarctus du myocarde sans onde Q avec un dernier épisode de douleur thoracique survenu dans les 24 heures, s'accompagnant de modifications de l'électrocardiogramme (ECG) et/ou d'une élévation des enzymes cardiaques ». Son effet est observé « immédiatement après l'administration d'un bolus intraveineux et l'inhibition plaquettaire est rapidement réversible, avec un retour à la normale de la fonction plaquettaire (> 50 % d'agrégation plaquettaire) 4 heures après l'arrêt de la perfusion continue » [662].

Dans des essais cliniques, l'eptifibatide a démontré réduire de manière significative les événements coronariens chez un large éventail de patients présentant un risque faible, moyen ou élevé de syndromes coronariens aigus, sans augmenter de manière significative le risque d'hémorragie ou d'autres complications [663]. Il a ainsi obtenu une AMM européenne en juillet 1999 sous le nom commercial **Integrilin**[®] [662].

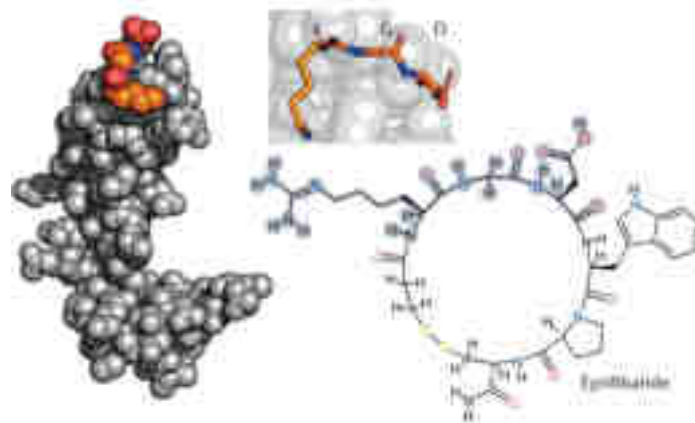


Figure 34. Barbourine, motif KGD, eptifibatide

Image de l'article « The chemistry of snake venom and its medicinal potential », Oliveira et al. (2022) [659]

La barbourine (à gauche) se lie à l'intégrine α IIB β 3 par son motif KGD (Lys-Gly-Asp) (sphères colorées et en haut à droite), que l'on retrouve dans la molécule d'eptifibatide.

5.2.1.1.3 Vipégitide modélisé à partir de la vixapatine ophidienne

La **vixapatine** (VP12) est une protéine lectine de type C isolée du venin de vipère *Vipera xantina palestinae*. Elle possède une séquence K(R)TS dont la modélisation a permis la synthèse du **vipégitide**, une molécule peptidomimétique dont l'activité pharmacologique est l'inhibition de l'agrégation

plaquettaire par antagonisme de l'intégrine $\alpha 2\beta 1$ située sur la membrane des plaquettes. C'est une cible intéressante car à l'opposé de la GP IIb/IIIa, l'intégrine $\alpha 2\beta 1$ n'est pas associée à un risque hémorragique lorsqu'elle est inhibée ; il y a donc un bénéfice certain à l'inhiber chez les sujets à risque thrombotiques.

Le peptidomimétique Vipegitide-PEG2, une forme pégylée plus stable de la vipégitide, a été synthétisé secondairement. Vipegitide et Vipegitide-PEG2 ont montré *ex vivo* qu'ils étaient efficaces pour l'inhibition de l'agrégation plaquettaire et des tests précliniques sur des souris ont démontré une bonne tolérance, faisant de ces molécules de potentielles thérapies antithrombotiques antiagrégantes prometteuses [645], [664], [665]

5.2.1.1.4 Anfibatide modélisé à partir de l'agkisacucétine ophidienne

L'**anfibatide** est une protéine de type lectine C purifiée à partir du venin de l'agkisacucétine de la vipère à nez pointu *Deinagkistrodon acutus* [664]. L'activité antiagrégante de l'anfibatide est consécutive au blocage de la liaison de la GpIb α avec le FVW et la thrombine qui intervient notamment dans l'activation et l'adhésion plaquettaire [645].

L'effet et la sécurité de l'anfibatide ont été testées cliniquement en phase I ; le médicament a induit une inhibition maximale immédiate suivant son administration et sa durée d'action a été estimée à 8 heures. Aucun événement indésirable grave ni aucune hypersensibilité à la molécule n'ont été rapportés à la pharmacovigilance [665].

Cette étude suggère un effet antithrombotique rapide, puissant et réversible de l'anfibatide chez les sujets sains. L'efficacité de la molécule devrait être évaluée prochainement en phase II sur des patients souffrant d'infarctus du myocarde [665].

5.2.1.2 Traitements défibrinants

5.2.1.2.1 Ancrod

Le venin du crotale de Malaisie *Calloselasma rhodostoma* (anciennement connu sous le nom d'*Agkistrodon rhodostoma*) [666] a permis l'extraction de l'**ancrod** [667], une sérine protéase (enzyme thrombin-like ophidienne, SVTLE) de structure chimique proche de la **batroxobine** (une autre SVTLE) [638]. L'ancrod a été commercialisé quelques décennies en Allemagne et en Autriche sous le nom du princeps **Arvin**[®] en tant qu'agent hémostatique jusqu'à son retrait du marché dans les années 80. S'il ne dispose à ce jour d'autorisation de mise sur le marché dans aucun pays, il est sujet de recherches cliniques partout dans le monde sous le nom commercial **Viprinex**[®] pour son action antithrombotique [668], [638], [645]. De tels essais ont testé le traitement pour diverses pathologies thrombotiques (accidents

vasculaires cérébraux (AVC), thrombose veineuse profonde, thrombose de veine rétinienne ou thrombose artérielle, thrombopénie induite à l'héparine) ou pour son emploi durant la circulation extracorporelle [669], [670], [671], [654], [672], [673], [674], [675].

Le **Viprinex**[®] est un agent défibrinant ; il réduit les taux de fibrinogène inhibant ainsi de façon indirecte l'agrégation plaquettaire et la cascade de défibrinogénéation induit une fibrinolyse accrue localement. Une diminution de 30 à 40% de la viscosité du sang a été démontrée lors d'études cliniques avec le Viprinex[®] améliorant ainsi le flux sanguin et la microcirculation [668], [669].

L'hypofibrinogénémie provoquée par l'injection de Viprinex[®] entraîne une incoagulabilité sanguine durable. Toutefois, malgré les résultats initiaux prometteurs [671], [669] son utilisation chez les patients souffrant d'AVC ischémiques a été stoppée en 2008 en raison d'une efficacité insuffisante. L'essai clinique de phase III « ESTAT » [670] réévaluant l'intérêt du traitement dans cette même pathologie a dû être arrêté au regard d'un déséquilibre de la balance bénéfices/ risques en défaveur du groupe expérimental bien que l'analyse d'efficacité démontrât une supériorité du traitement par rapport à son contrôle (placebo). Il n'a pas non plus démontré de bénéfices thérapeutiques significatifs dans l'essai sur l'infarctus du myocarde [671], [638], [645].

5.2.1.2.2 Batroxobine

La **batroxobine** est une sérine protéase (enzyme thrombin-like, comme l'ancrod) qui a été isolée des vipères sud-américaines du genre *Bothrops*. Les batroxobines les plus étudiées sont celles provenant des espèces *Bothrops moojeni* (le Fer de lance brésilien) et *Bothrops atrox* (le Fer de lance commun) [628]. Elles lysent le fibrinogène libérant les fibrinopeptides A et le transforment en fibrine instable (desAA-Fibrine) ; ayant ainsi une action défibrinante et anticoagulante *in vivo* [676]. Leurs propriétés pharmacologiques s'étendent à la diminution de la thrombogénèse et à la réduction de la viscosité sanguine accompagnées d'une amélioration de la rhéologie et de la perfusion sanguine [638]. Un fait intéressant est que la batroxobine est insensible aux inhibiteurs de thrombine [645]. Toutes ces propriétés ont fait de cette enzyme ophidienne un outil d'exploration des mécanismes physiologiques, de diagnostic de la coagulation et un agent thérapeutique pour le traitement des troubles thrombotiques.

Il existe actuellement sur le marché trois configurations de batroxobine isolées du venin de *Bothrops atrox moojeni* (deux dont l'usage est thérapeutique, une dont l'usage est le diagnostic [645].

La batroxobine commercialisée sous les noms de **Défibrase**[®], **Défibrol**[®] ou **D-Fibrol**[®] [677], [645] est utilisée en tant qu'antithrombotique pour abaisser le taux de fibrinogène dans les thromboses veineuses et les maladies artérielles. Ses indications sont l'infarctus cérébral aigu, l'ischémie causée par des maladies vasculaires occlusives (telles que la thromboangéite oblitérante, la thrombose veineuse

profonde et l'embolie pulmonaire) et les dysfonctionnements périphériques et de la microcirculation (tels que surdité soudaine, maladie vibratoire).   ce jour, seuls la Chine et le Japon l'ont approuvée pour certaines des indications présentées [676], [678], [638].

La batroxobine associée à une fraction thromboplastinique dans le complexe protéique de **l'hémocoagulase de Klobusitzky** (dénomination commune internationale, DCI) a été commercialisée sous les noms de **Reptilase**[®] et **Botropase**[®] [645]. [654], [679].

La **Reptilase**[®] a été commercialisée en France en tant qu'agent hémostatique aux propriétés pro-coagulantes dans « le traitement symptomatique des hémorragies chirurgicales en per- ou post-opératoire, des hémorragies (spontanées ou non) médicales diverses ( pistaxis, h moptyisie, hématémèse, hématurie, ménométrorragies), non liées à un déficit en facteur de la coagulation et/ou un allongement isolé du temps de saignement » [680].

Bien que le médicament f t directement issu du venin de serpent, pouvant ainsi induire une immunogénicité à des doses suprath rapeutiques [645], [654], il démontrait une tolérance clinique remarquable. Pourtant, au regard des préoccupations concernant sa sécurité, ajoutées au risque d'hypersensibilité grave [681], la Reptilase[®] a été retirée du marché français par l'ANSM en janvier 2016.

La **Botropase**[®] a été utilisée cliniquement au cours des six dernières décennies dans le monde entier dans diverses préparations en tant qu'h mocoagulant. La batroxobine a été étudiée chez des patients souffrant d'accident vasculaire cérébral, de thrombose veineuse profonde, d'infarctus du myocarde, de thrombose artérielle périphérique, de priapisme et de crise drépanocytaire [666].

5.2.1.2.3 Autres enzymes thrombine-like au potentiel défibrinant

La **crotalase**, une enzyme de type thrombine de *Crotalus adamanteus*, a été étudiée en préclinique pour sa fonction de coagulation et pourrait avoir un intérêt en thérapeutique humaine, bien qu'il n'ait toutefois pas été démontré à ce jour [682], [683].

La **thrombocytine**, une enzyme de type thrombine de *Bothrops atrox* active la thrombine, certains facteurs de coagulation ainsi que les thrombocytes déclenchant l'agrégation plaquettaire et les réactions de sécrétion [684], [685], [686]. Elle pourrait potentiellement servir de substitut de thrombine, de réactif pour l'appréciation de la fonction plaquettaire ou d'outil diagnostique à une défaillance de l'agrégation plaquettaire [654].

L'**acutine**, une enzyme thrombine-like hémocoagulase extraite du venin du mocassin chinois *Deinagkistrodon acutus* est investiguée pour son action coagulatrice lors d'incision chirurgicale [628].

La **gyroxine**, une enzyme thrombine-like isolée à partir du venin du serpent à sonnette *Crotalus durissus terrificus* a démontré une action pro-coagulante fibrinolytique, une induction de l'agrégation plaquettaire et une vasodilatation lors d'études précliniques. Son développement en thérapeutique est freiné par l'activité neurotoxique et par le manque de connaissances de son mécanisme d'action précis [687], [688], [689], [690].

La **grambine**, enzyme thrombine-like isolée à partir du venin de *Trimeresurus gramineus* occasionne une défibrinogénéation et un effet antiplaquettaire chez les souris.

Elle pourrait avoir un intérêt dans le traitement de la thrombose veineuse ainsi que dans la prévention de la thrombose artérielle [652], [691].

5.2.1.3 Sutures biologiques

L'utilisation d'hémostatiques à base de fibrinogène et de thrombine sont utilisés en chirurgie en tant que sutures biologiques pour améliorer l'hémostase. Leurs indications sont le contrôle du saignement diffus des organes et surfaces, le renforcement des sutures incertaines et la guérison de la blessure dans la prise en charge de l'ulcération de la peau, de la nécrose et de la transplantation [654], [645].

Les hémostatiques chirurgicaux ont longtemps été uniquement des médicaments dérivés du sang (MDS) appelés « colles de fibrines homologues » dont la composition principale est faite de protéines plasmatiques coagulables d'origine humaine. Le risque de transmission de virus ou de prions par les MDS a amené au développement de « colles de fibrine autologues » qui empruntent les protéases de serpent tels que la batroxobine. Elles sont disponibles sous forme de dispositifs médicaux (DM) [638], [692].

5.2.1.3.1 Batroxobine (Plateltex-Act®)

Le DM **Plateltex-Act®** se compose de batroxobine de *Bothrops atrox* en association avec le gluconate de calcium. En formant de la fibrine à partir du fibrinogène en présence de calcium, la batroxobine permet de préparer un gel de plaquettes autologue pouvant être appliqué sur une plaie chirurgicale permettant ainsi de soutenir les processus de réparation et de régénération des tissus. Ce

DM trouve son utilité dans la thérapie des plaies, des ulcères, des blessures aiguës et chroniques des tissus durs et mous ainsi qu'au cours de certaines chirurgies [638], [637].

5.2.1.3.2 Batroxobine (Vivostat®)

Le DM **Vivostat®** en application depuis 1995 emploie la batroxobine de *Bothrops moojeni* et est utilisé comme suture biologique. Il permet la préparation peropératoire automatisée de colle de fibrine autologue, c'est-à-dire fabriquée depuis le sang du patient. La batroxobine est mise en incubation avec le plasma où elle entreprend le processus biochimique de conversion du fibrinogène en fibrine, puis l'enzyme ophidienne est débarrassée du caillot de fibrine avant l'application de ce dernier sur la plaie [645], [638], [693].

Ce type de suture biologique a l'avantage d'être reproductible, diffus, résistant, rapide, résorbable, propre et sécuritaire (l'absence de composant d'origine animale ou de thrombine exogène concède la suppression d'un risque d'infection virale ou d'une réaction immunitaire) [639]. Pourtant, comme l'intérêt médical, médico-économique et organisationnel n'est pas incontestable et comme sa production doit être anticipée, son utilisation a été limitée ces dernières années à une dizaine de patients dans les hôpitaux français [694], [695], [696].

5.2.1.3.3 Batroxobine en pansement hydrogel

Les scientifiques de l'Université de Rice ont chargé un hydrogel peptidique nanofibreux auto-assemblé (appelé SLac) avec de la batroxobine dérivée du venin de serpent ce qui a donné un hydrogel chargé en médicament (SB50). Les hydrogels chargés de batroxobine ont démontré arrêter rapidement (dans les 20 secondes) les saignements chez les rats normaux et les rats traités à l'héparine. Ils peuvent être appliqués à l'aide d'une seringue et se conformer au site de la plaie, ce qui entraîne l'hémostase démontrant ainsi une méthode facile pour l'hémostase chirurgicale, même en présence de thérapies anticoagulantes. Des essais cliniques sont toutefois nécessaires avant leur implication dans les stratégies de soin [697], [698], [699].

5.2.1.3.4 Hémocoagulase® (Hémocoagulase agkistrodon)

L'hémocoagulase agkistrodon, issue du venin du mocassin chinois *Agkistrodon acutus* est une enzyme thrombin-like à activité hémostatique prescrite en Chine pour effectuer des sutures biologiques. Elle amplifie l'agrégation des plaquettes limitant l'extravasation au niveau de la brèche vasculaire. Son

utilisation dans les chirurgies plastiques, les chirurgies abdominales et les vitrectomies humaines permettent une réduction des saignements. De plus, l'hémocoagulase a démontré limiter les saignements et hémorragies au cours d'interventions dentaires, abdominales, urologiques, thyroïdiennes, orthopédiques, obstétriques et gynécologiques. En outre, elle fait chuter le taux d'hémorragies post-opératoires et les besoins en transfusion sanguine chez les patients en chirurgie cardiaque en préservant les fonctions de coagulation [700], [701], [702].

5.2.1.3.5 Haempatch™ (Q8009, facteur Xa-like ophidien)

Pour ses caractéristiques procoagulantes puissantes, la sous-unité catalytique FXa-like activant la prothrombine extraite de la Pseutarine C du serpent *Pseudonaja textilis* est en cours de développement préclinique sous la dénomination **d'Haempatch™** (Q8009), un agent hémostatique topique. Son utilisation intéressante pour diminuer la perte sanguine a été démontrée dans cinq modèles physiologiques différents chez le rat (excision du derme, de l'extrémité de la queue, du foie, de la rate et des reins). Son effet de coagulation globale est 50 à 70 fois supérieur à celui de thrombine. Haempatch™ pourrait être indiqué pour atténuer la perte de sang consécutive à une chirurgie ou à un traumatisme et permettrait de limiter les besoins transfusionnels ainsi que la durée d'intervention chirurgicale pour réduire la perte de sang résultant d'une chirurgie ou d'un traumatisme. Il n'a, à ce jour, pas été produit à grande échelle pour une utilisation thérapeutique humaine [703], [704], [705], [706], [638], [645].

5.2.1.4 Traitement pro-coagulant

5.2.1.4.1 CoVase™ (V0801, facteur Va-like ophidien)

Également pour ses propriétés procoagulantes, la sous-unité non-catalytique FVa-like extraite de la **pseutarine C** du serpent *Pseudonaja textilis* a fait l'objet de recherches sous le nom de **CoVase™** (V0801). C'est un cofacteur procoagulant pouvant servir d'agent antihémorragique systémique dans le traitement de l'hémorragie interne et de l'hémorragie non compressible. Il permettrait d'accélérer la coagulation sur les sites où la coagulation a déjà été physiologiquement activée où le facteur Xa est présent. CoVase™ ne nécessite aucune coupure protéolytique pour être activé à la différence du facteur V endogène. En outre il est insensible au clivage par la protéine C. Un programme de développement préclinique pour le Covase™ était en cours en 2012 mais aucun article scientifique n'a été publié depuis ces informations [706], [638], [645], [628].

5.2.1.4.2 Facteur VIII ophidien

Les venins de *Bitis arietans* et *Calloselasma rhodostoma* ont permis la purification du facteur VIII (facteur anti-hémophilique A) pouvant être instauré chez des hémophiles [645], [3].

5.2.1.5 Traitements anticoagulants

5.2.1.5.1 Ximelagatran (Exanta®)

Le **ximelagatran** (Exanta®) a été le premier inhibiteur direct oral de la thrombine à avoir été commercialisé. Il s'agit d'un promédicament dont le métabolite actif est le **mélagatran**. Il a été créé sur la base de la structure moléculaire d'un peptide de cobra du genre *Naja*. C'est un peptidomimétique capable d'inhiber l'action de la thrombine.

Les essais cliniques ont indiqué l'efficacité comparable du médicament à la warfarine et aux héparines de bas poids moléculaire pour la prophylaxie de la thromboembolie veineuse, comparable à la warfarine pour la prévention de l'AVC suivant une fibrillation auriculaire. Si la FDA n'a pas approuvé le médicament, il était disponible sur le marché européen depuis 2004 ainsi qu'en France depuis 2005 dans l'indication de « prévention des événements thromboemboliques veineux en chirurgie orthopédique programmée pour prothèse de hanche ou de genou » jusqu'à son retrait en 2006. La pharmacovigilance a déclaré des effets indésirables à type de cytolyse hépatique ainsi qu'un cas grave d'hépatite retardée imputables au traitement. Pour des raisons de sécurité et par manque de suivi régulier de la fonction hépatique en prophylaxie des événements indésirables, le laboratoire a arrêté la production de l'Exanta® (ximelagatran).

Certains auteurs avancent qu'il y aurait eu une confusion sur la nature de la structure sur laquelle s'est basée la modélisation du ximelagatran ; il y a un doute quant à son origine ophidienne. Elle pourrait en réalité provenir d'une conception à partir du fibrinopeptide A humain [707], [708], [709], [710], [711], [638], [645].

5.2.1.5.2 Bothrojaracine

La **bothrojaracine**, une lectine de type C extraite de *Bothrops jararaca*, a montré être un puissant inhibiteur sélectif de la thrombine [3]. Sans interagir avec le site catalytique de la thrombine, elle bloque nombreuses de ses fonctions (coagulation du fibrinogène, activation plaquettaire, liaison à la fibrine et à la thrombomoduline activatrice de la protéine C) et peut l'inhiber même lorsque celle-ci est liée à la fibrine. Modifiée par génie génétique, elle possède un potentiel thérapeutique en tant que nouvel agent antithrombotique [712], [713], [654], [3], [674], [645]. Son administration chez des rats atteints de

thrombose veineuse a permis de montrer une réduction de 95% du poids du thrombus initial et à dose équivalente, elle a démontré une protection contre l'issue fatale de maladies thromboemboliques pulmonaires inférées par la thrombine chez des souris [714].

5.2.1.6 Traitements fibrinolytiques

L'aptitude à lyser des caillots de fibrine et l'insensibilité à certains inhibiteurs physiologiques a généré un attrait grandissant pour un usage potentiel des enzymes fibrinolytiques et fibrinogénolytiques de venin de serpent dans la prise en charge des maladies thrombotiques artérielles ou veineuses occlusives.

Les enzymes fibrinolytiques ophidiennes n'engagent pas la défibrinogénéation, elles digèrent immédiatement les caillots de fibrine (à l'opposé des enzymes thrombine-like).

La plupart des enzymes fibrino(géno)lytiques ophidiennes sont des métalloprotéases [645]. Deux classes d'enzymes fibrino(géno)lytiques se distinguent suivant leur mécanisme d'action :

- les fibrinogénases qui scindent instantanément le fibrinogène (l'alfimeprase, la fibrolase, le RVV-73 et l'Hannahpep).
- les activateurs de plasmine qui opèrent sur le thrombus indirectement via la plasmine (le TSV-PA) [645], [76].

5.2.1.6.1 Alfimeprase

L'**alfimeprase** est une protéine recombinante de la métalloprotéinase P-I issue de la toxine **fibrolase** isolée à partir du venin du serpent mocassin cuivré du Sud *Agkistrodon contortrix contortrix*. L'enzyme possède une activité fibrinolytique, capable de cliver les chaînes du fibrinogène et de la fibrine et une activité thrombolytique directe. Une modification mineure de la fibrolase sur l'extrémité N-terminale a accordé un gain en stabilité. La rapidité de lyse des caillots par l'alfimeprase est six fois plus importante que l'activateur du plasminogène selon les études menées *in vitro*. De plus, elle est sensible à l'inactivation par l' α -2-macroglobuline, limitant ainsi le risque d'hémorragie systémique si un excès d'alfimeprase se situe à la périphérie de la zone d'intérêt thérapeutique.

La protéine recombinante est arrivée jusqu'aux essais randomisés de phase III dans les occlusions artérielles périphériques (protocoles « NAPA ») et les occlusions du dispositif d'accès veineux central (protocoles « SONOMA »). Néanmoins, sa supériorité dans les critères de jugements principaux évalués n'ayant pas été démontrée face au groupe contrôle, ceux-ci ont été arrêtés en 2008, écartant la possibilité de voir arriver l'alfimeprase dans les stratégies de soins.

Certains scientifiques croient toujours au potentiel de l'alfimeprase en tant qu'agent thérapeutique thrombolytique. Jusqu'à présent, son administration se faisait au moyen d'un cathéter directement au locus du caillot via de multiples perfusions pulsées manuelles. De nouvelles investigations œuvrent à déterminer la dose efficace et un mode d'administration moins invasif [638], [645], [708], [628], [715], [716], [717], [718].

5.2.1.6.2 Fibrolase

La **fibrolase** est un agent fibrinolytique [673], [717], [716].

Empiriquement la fibrolase a été utilisée pour lyser des caillots sanguins occlusifs dans des modèles animaux [719]. Une étude de 1994 chez un chien anesthésié a démontré qu'elle est capable de digérer précipitamment un thrombus de l'artère carotide sans induire d'hémorragie excessive. En association avec un médicament antiplaquettaire, la fibrolase pourrait devenir une alternative plus efficace aux agents thrombolytiques actuels en clinique ou pourrait agir en synergie avec les activateurs du plasminogène [716], [720], [645].

En 1997, des chercheurs ont conjugué la fibrolase à un peptide inhibiteur de l'accumulation plaquettaire développant ainsi un meilleur agent thrombolytique unissant des propriétés thrombolytiques et antiplaquettaires [719] ; la fibrolase recombinante « **polypeptide NAT** » (Novel Acting Thrombolytic) a été brevetée en 2007 comme ligne de traitement pour la thrombose [721].

5.2.1.6.3 RVV-73

Le **RVV-73** est une toxine isolée du venin de la vipère de Russell *Daboia russelii*, aux propriétés fibrinolytiques affranchies de l'activité hémorragique. Le venin de la vipère pouvant être détoxifié par dénaturation thermique, il en résulte une perte de l'activité hémorragique avec restauration réversible de l'activité fibrinolytique [722]. Des études *in vitro* ont fait état de l'efficacité de la toxine pour la dissolution de la fibrine et du caillot sanguin artificiel [719], offrant au RVV-73 un potentiel thérapeutique en tant qu'agent anticoagulant thrombolytique [645].

5.2.1.6.4 Hannahpep

L'**hannahpep** est un peptide fibrinolytique extrait à partir du venin du cobra royal *Ophiophagus hannah* [652]. Outre son activité fibrinolytique et fibrinogénolytique significative démontrée *in vitro*, l'hannahpep produit une action défibrinogénante *in vivo* chez des souris. Ainsi, il pourrait présenter un avantage dans le traitement de thromboses ou d'occlusion d'un vaisseau sanguin [723].

Concernant les fibrinolytiques par activation du plasminogène au potentiel thérapeutique, on peut citer le TSV-PA ophidien.

5.2.1.6.5 TSV-PA

Le TSV-PA dispose d'une fonction de clivage du plasminogène strictement analogue aux activateurs du plasminogène humain [719].

C'est une sérine protéase du venin de *Trimeresurus stejnegeri* (la vipère des bambous) qui actionne spécifiquement le plasminogène en plasmine. Il possède une homologie structurale considérable avec l'activateur du plasminogène de type tissulaire (t-PA) et pourrait devenir une alternative potentielle à celui-ci dans le traitement des embolies vasculaires [3]. Il a pour avantages d'avoir une durée de vie étendue et d'être insensible aux inhibiteurs physiologiques des sérines protéases par rapport au t-PA. Le TSV-PA est un modèle moléculaire remarquable pour l'amélioration des propriétés des agents thrombolytiques actuels et pour la modélisation de nouveaux agents [645], [654].

Les estérases d'arginine forment une autre classe d'agents fibrinolytiques ophidiens qui pourrait avoir un intérêt thérapeutique. Elles entrent principalement dans la composition des venins de vipéridés et crotalidés [645], [654]. L'arginine estérase ophidienne a prouvé une réduction du taux de fibrinogène sérique chez l'Homme et pourrait se développer dans les thérapeutiques des AVC ischémiques [724].

5.2.1.7 Traitement antifibrinolytique

La **textilinin-1**, l'un des deux isoformes de la textilline, est un inhibiteur de sérine-protéase de type Kunitz purifié du venin du serpent brun australien *Pseudonaja textilis*. C'est un inhibiteur de plasmine sélectif, puissant et réversible qui peut être utilisé comme agent anti-fibrinolytique pour réduire la perte sanguine adjointe aux chirurgies complexes [706]. La Textilinin-1 (développée sous le nom de « Q8008 ») a une structure chimiquement proche de l'aprotinine (Trasylol®), un inhibiteur de la plasmine bovine duquel il est une alternative améliorée. L'aprotinine aux effets aspécifiques induisait des effets indésirables et s'accumulait dans l'organisme [725]. A l'instar de l'aprotinine, la textilinine-1 inhibe la fibrinolyse de caillots sanguins intégraux aiguillée par l'activateur de plasminogène tissulaire et elle aurait un temps d'hémostase plus court que l'aprotinine, la rendant ainsi plus efficace. Les propriétés intéressantes de la Textilinin-1 lui valent un intérêt en tant qu'agent hémostatique dans la prise en charge d'hémorragies. Elle aurait des avantages démontrés par rapport à deux autres traitements de sa classe pharmacologique (antifibrinolytiques) présents sur le marché (l'acide tranexamique et l'aprotinine) [726], [727]. Elle a été envisagée en tant qu'antifibrinolytique systémique en chirurgie après avoir réduit les pertes sanguines dans un modèle murin [728], [638], [645].

En août 2022, Yegappan *et al.* ont publié un article sur un nouveau produit d'étanchéité rapide des plaies, composé de deux protéines recombinantes de venin de serpent, l'écarine procoagulante, pour déclencher rapidement la coagulation du sang, et la textiline antifibrinolytique, pour empêcher la rupture du caillot sanguin, à l'intérieur d'un échafaudage d'hydrogel synthétique thermosensible. Les essais dans un modèle murin en conditions hémorragiques (physiologiques + hypocoagulantes) ont démontré un contrôle de l'hémorragie par l'application de l'hydrogel. Des études *in vivo* utilisant des modèles précliniques de grands animaux devraient bientôt voir le jour [726], [638].

L'Annexe 9 présente les médicaments issus de toxines de venins ophidiens ou toxines ophidiennes ayant un effet sur l'hémostase et l'Annexe 10 résume les dispositifs médicaux issus de toxines de venins ophidiens ayant un effet sur l'hémostase.

5.2.2 Tests diagnostiques issus du venin de serpent impliquant l'hémostase

5.2.2.1 Tests de coagulation

Dès la fin du XVIII^{ème} siècle, les propriétés des venins de serpent sur l'hémostase ont été découvertes. Cela a fait des protéines ophidiennes des outils moléculaires précieux pour mieux comprendre l'hémostase mais aussi des candidats ingénieux pour réaliser des examens biologiques de la coagulation. Elles occupent une place non négligeable dans les tests de coagulation de routine et/ou dans les tests spécialisés des laboratoires d'analyse médicale [638].

Les enzymes thrombiniques des venins de Viperidae concèdent l'investigation de la fibrinofomation grâce à la transformation du fibrinogène en fibrine.

5.2.2.1.1 Temps de Reptilase

Le test hématologique du **temps de Reptilase** est utilisé pour déterminer la concentration et la qualité du fibrinogène, de déceler l'existence d'un inhibiteur de la fibrinofomation et pour doser l'héparine chez les patients traités par cet anticoagulant grâce aux enzymes thrombiniques que sont la **batroxobine** (Reptilase[®]) extraite du venin de *Bothrops atrox* ou *B. moojeni* et l'**ancrod** (Arvin[®], Viprinex[®]) provenant du serpent *Calloselasma rhodostoma* [667].

Le temps de Reptilase est le temps de coagulation d'un plasma citraté en présence de Reptilase[®] qui explore la fibrinofomation (transformation du fibrinogène en fibrine) ; le temps de Reptilase est prolongé en cas d'anomalie du fibrinogène, de produits de décomposition du fibrinogène ou d'agents antifibrinolytiques [674], [653]. Il est une variation simple à la mesure du temps de thrombine avec pour avantages d'être insensible aux mécanismes régulateurs de la coagulation et aux médicaments

antithrombotiques (héparines, hirudine, antithrombine III, aprotinine...) [729], [730], [731] ; ce test est efficace même sous traitement anticoagulant [2], [732], [733].

Les indications de ce test sont la détection d'une dysfibrinogénémie acquise ou héréditaire ou une hypofibrinogénémie (coagulation intravasculaire disséminée, myélome, anticorps anti-fibrinogène, hyperfibrinolyse par exemple) [638]. Il pose le diagnostic différentiel entre une hypo- ou dysfibrinogénémie dû à une maladie hépatique ou la présence d'une antithrombine (héparine) [638], [645].

5.2.2.1.2 Dosage de la protéine C : ProtaC® et ProC Global®

La **protéine C** (PC) est une glycoprotéine synthétisée par le foie, qui, sous sa forme active est un élément déterminant du contrôle de l'hémostase [653] ; elle exerce un double effet anticoagulant. En ce sens, les défaillances congénitales ou acquises en PC sont un facteur de risque de thromboses vasculaires spontanées [3], [639], [2].

Le dosage de la PC est essentiellement réalisé dans le contexte d'un bilan de thrombophilie pour documenter des antécédents thrombotiques veineux jusqu'à lors inexplicables [2], [638].

Le dosage de l'activité de la PC est réalisé par des tests fonctionnels coagulométriques ou chromogéniques utilisant une protéase du serpent *Agkistrodon contortrix* (ProtaC®) capable d'activer la PC. On retrouve en effet plusieurs activateurs de PC dans les venins ophidiens tels les Viperidae des genres *Agkistrodon*, *Bothrops*, *Trimeresurus*, *Vipera* et *Cerastes* [3], [734].

Le **ProtaC®** (ou venzyme), découvert en 1985, est un activateur de PC puissant et rapide, commercialisé, qui contient en son sein une sérine-protéase d'*Agkistrodon contortrix contortrix*. Il provoque *in vitro* une élévation du temps de coagulation proportionnel à la concentration en PC dans le sang du patient [735]. L'activation de la PC par le ProtaC® est 15 fois plus rapide qu'avec la thrombine (activateur naturel). Son utilisation est de première intention dans le dépistage d'un déficit en PC acquis ou constitutionnel, tout comme dans le dépistage d'une anomalie de la voie C de la coagulation. Il est également parfois adopté pour le dépistage d'une résistance à la PC activée (FV Leiden) et pour l'analyse de la protéine S [645]. Son avantage par rapport aux analyses utilisant la thrombine est la classification des patients déficitaires en PC (déficience congénitale ou acquise), qui n'est pas toujours rendue possible avec les seules analyses basées sur la thrombine [653], [654].

Trois méthodes utilisant le ProtaC® en tant que test diagnostique dans les laboratoires sont possibles : le dosage coagulométrique de la PC, le dosage chromogénique direct de la PC et le dosage chromogénique indirect de la PC [653], [654], [645], [719].

Le **ProC Global**[®] est un nouveau test de coagulation globale imaginé pour détecter les anomalies de la voie de la PC. Il se base sur la disposition des PC activées par le ProtaC[®] à prolonger le temps de céphaline activé. Il a été expérimenté chez des femmes souffrant de prééclampsie ou de syndrome HELLP (complication de grossesse) joint à un défaut de protéine C et S. Même si son manque de sensibilité n'en fait pas un test de première intention comme le ProtaC[®], il permet avec un seuil adéquat de déceler une mutation du FV de Leiden ainsi qu'une carence en PC dans 90% des cas [645], [736].

Physiologiquement, la PC activée dégrade le facteur Va et le facteur VIIIa. La résistance de la protéine C activée (RPCa), héréditaire ou acquise, une des causes principales de thrombophilie, est caractérisée par l'incapacité de la PC activée à inhiber les cofacteurs FVa et ou FVIIIa, principalement due à une mutation du gène du facteur V, on parle alors de facteur V Leiden.

Afin de dépister cette anomalie, des tests de mesure de la RPCa ont été mis au point. Sont discutés ci-dessous ceux qui utilisent des protéases ophidiennes [645], [638].

5.2.2.1.3 Tests de résistance de la protéine C activée (RPCa)

- Mesure d'un temps Noscarine en présence de RVV-V

Le **RVV-V** est une sérine protéase isolée du venin de la vipère de Russell *Daboia russelii* qui exerce une fonction spécifique et activatrice du facteur V en agissant sur un site également cible de la thrombine. Il est employé dans des tests de diagnostic pour le dosage plasmatique de facteur V (essai chromogénique) et le dépistage des défauts de la voie de la protéine C. C'est un outil important dans « l'étude de l'activation du facteur V, dans la surveillance d'un traitement anticoagulant (test Pefakit PiCT[®]) et dans le diagnostic d'une insuffisance en régulateurs physiologiques de la coagulation (déficience héréditaire ou acquise en facteur V) » [645], [638], [653], [654].

Les tests commercialisés **Pefakit[®] APC-R Factor Leiden** et **ACTICLOT[®] Activated Protein C Resistance** sont des tests fonctionnels de la coagulation sanguine [645]. Ils sont basés sur un activateur de prothrombine FVa-dépendant, la **noscarine**, isolée du venin de serpent *Notechis scutatus* et disposent de l'activateur de facteur V RVV-V de *Daboia russelii* pour convertir le FV en FVa (Figure 35). Chez les patients ne portant pas la mutation du facteur V Leiden, le facteur Va sera inhibé par la PC activée (PCa) et le temps de coagulation sera allongé par rapport aux patients préposés à la mutation du facteur V Leiden, où le FVa ne sera pas clivé par résistance à la PC. L'activité du cofacteur FVa sera suffisante pour soutenir l'activation de la prothrombine par la noscarine (FVa-dépendante), le temps de coagulation mesuré sera raccourci) [645], [638].

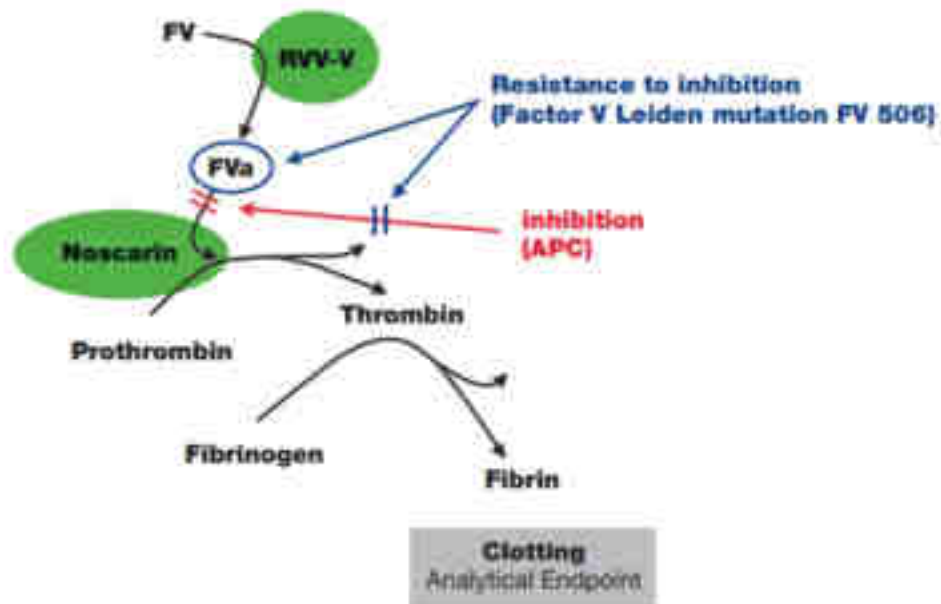


Figure 35. Principe du test de PC activée par mesure d'un temps noscarine en présence de RVV-V (PCA = protéine C activé)

- Mesure d'un dRVVT en présence de ProtaC[®]

Le test **Gradi Leiden V** est un autre test de RPCa qui se base sur la mesure d'un Temps dilué de venin de vipère de Russell (dRVVT) en présence de ProtaC[®]. Le ProtaC[®] est utilisé afin d'activer la protéine C contenue dans le plasma du patient. Chez les patients indemnes de mutation du facteur V Leiden, l'activation de la protéine C allonge le temps de coagulation (dRVVT) de deux à trois fois alors que chez les individus porteurs de la mutation FV Leiden, l'activation de la PC par le ProtaC[®] n'induit qu'une prolongation minimale [638], [733], [645].

- Mesure d'un dRVVT en présence de PCa

Un test comparable au précédent mesure le temps de coagulation en présence d'un activateur de facteur X proche d'un dRVVT ; on y ajoute directement la PCa à la place du ProtaC[®] [638]. C'est un nouvel examen pour le dépistage de la RPCa. Le test **STA[®]-STACLOT[®] APC-R** se base sur l'activation spécifique du facteur X du serpent *Crotalus viridis helleri*. Les résultats du temps de coagulation du plasma du patient en présence de venin et de PCa sont donnés en seconde. Les échantillons de patients porteurs de la mutation du facteur V de Leiden retrouvent des valeurs en deçà de 136 secondes. Le test a démontré d'excellentes sensibilité et spécificité lors d'études [737], [738], [645].

Le principe des trois tests de résistance à la protéine C activée sont illustrés dans la Figure 36 ci-dessous.

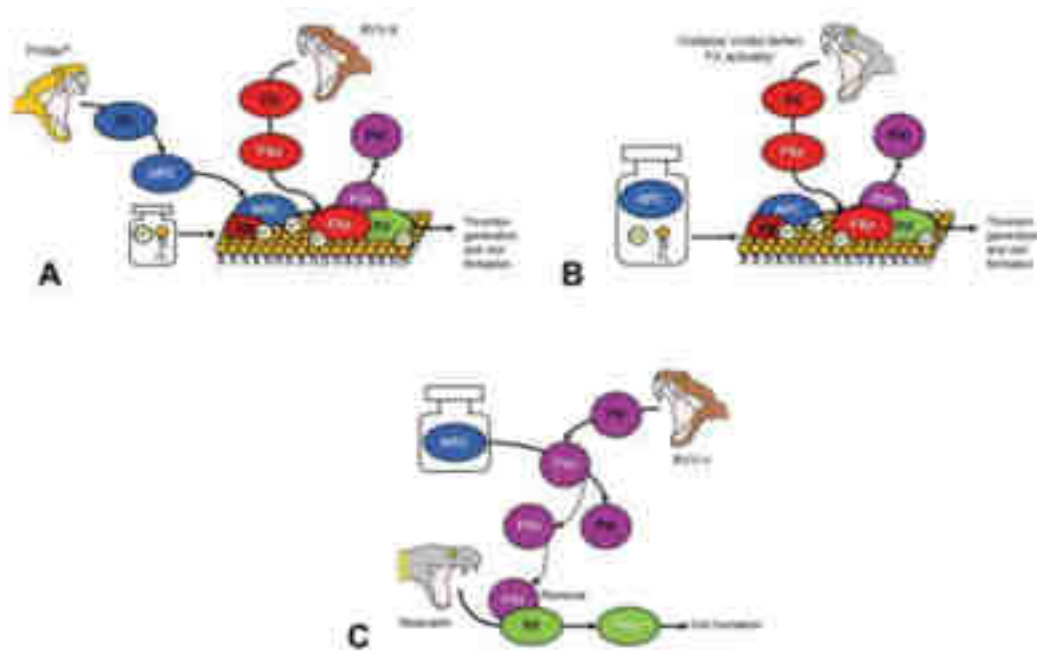


Figure 36. Principes des tests de résistance à la protéine C activée
 (A) Mesure d'un dRVVT en présence de Protac® ; (B) Mesure d'un dRVVT en présence de PCa ; (C) Mesure d'un temps Noscarine en présence de RVV-V

5.2.2.1.4 Temps de coagulation à l'écarine et test chromogénique basé sur l'écarine

L'augmentation des prescriptions d'inhibiteurs directs de la thrombine a nécessité l'implémentation de tests de dosage de tels médicaments. Certains d'entre eux se basent sur l'utilisation d'une métalloprotéinase ophidienne, l'écarine, présente dans le venin d'*Echis carinatus*. Elle permet d'activer spécifiquement la prothrombine par clivage protéolytique et conduit à la formation de meizothrombine, un intermédiaire prothrombine-thrombine [645], [638]

Cette propriété de l'écarine la rend intéressante et lui permet d'être utilisée dans de nombreuses indications [645]:

- la surveillance et le suivi de traitement anticoagulant (suivi du taux de coagulation)
- la détermination du taux de prothrombine chez les patients sous traitement anticoagulant
- le diagnostic d'une anomalie de la thrombino- et/ou fibrino- formation.
- le diagnostic d'un déficit en vitamine K.
- le diagnostic d'un Lupus érythémateux
- la détection de la maladie de Willebrand

À travers la mesure du temps d'écarine (**Ecarin Clotting Time**, ECT) et du test écarine chromogénique (**Ecarin Chromogenic Assay**, ECA), l'écarine est utilisée pour le dosage des anticoagulants inhibiteurs directs de la thrombine [638]

- Le temps de coagulation à l'écarine (Ecarin Clotting Time, ECT)

L'ECT repose sur l'ajout d'une faible quantité d'écarine au plasma qui convertit la prothrombine en meizothrombine. En présence d'inhibiteurs directs de la thrombine, la meizothrombine est inhibée, le temps de coagulation est étendu et le temps de formation de caillots est prolongé. Ce test permet d'évaluer l'effet et de doser les anticoagulants antithrombine directs (hirudine, dabigatran, argatroban) afin de surveiller l'inhibition de la thrombine veineuse et artérielle et le risque thromboembolique des médicaments [638], [3], [739], [652]. L'ECT donne un résultat rapide (temps de coagulation < 1 minute), concédant un ajustement efficace instantané des posologies prescrites (spécifiquement dans le cas d'insuffisance rénale) [645]. L'ECT est sûr et son exécution est facile, il peut être réalisé sur sang total au chevet du patient et paraît donc être un test plus approprié que le temps de céphaline activé pour la surveillance des traitements par les inhibiteurs directs de la thrombine [645], [740].

Toutefois, un taux faible de prothrombine ou une hypofibrinogénémie entraînera des temps de coagulation faussement élevés (l'ECT est sensible à la prothrombine et au fibrinogène), sans rapport avec les concentrations d'inhibiteurs directs de la thrombine. Pour ces raisons, l'ECT n'est pas recommandé pour la surveillance d'urgence des effets des anticoagulants [740].

- Le test chromogénique basé sur l'écarine (Ecarin Chromogenic Assay, ECA)

Développé pour déterminer quantitativement les inhibiteurs directs de la thrombine, l'écarine chromogénique (ECA) est une version amendée de l'ECT. Ici, l'inhibition de la meizothrombine par les inhibiteurs directs de la thrombine est estimée grâce à un substrat chromogène particulier. L'échantillon dilué de plasma est mélangé avec un surplus de prothrombine, un réactif chromogénique spécifique de la meizothrombine et un réactif à base d'écarine. La meizothrombine produite par l'écarine hydrolyse le substrat chromogène et génère un chromophore. L'antithrombine inhibe l'action de la meizothrombine : l'absorbance du chromophore est donc inversement proportionnelle à la concentration du médicament dans le plasma. L'ECA est indépendant des variations en prothrombine et du fibrinogène (à l'opposé de l'ECT), la rendant plus sensible. Elle est adaptée pour la mesure de tous les inhibiteurs directs de la thrombine [645], [638], [741].

5.2.2.1.5 Tests de recherche d'un lupus anticoagulant

On recherche un lupus anticoagulant (LA) dans un cadre de bilan de thrombophilie. Deux tests sensibles de dépistage du lupus sont recommandés afin de détecter les anticorps anti-phospholipides (anticoagulants circulants de type lupique) présents dans le LA [638]. Nombre d'activateurs purifiés de venins ophidiens sont d'ordinaire utilisés dans les méthodes de recherche d'anticoagulants lupiques. Ceux-ci impliquent l'activateur du facteur X de venin de la vipère de Russell (RVV-X), les activateurs de la prothrombine du venin de taïpan *Oxyuranus scutellatus*, du venin du serpent brun Australien *Pseudonaja textilis* et d'*Echis carinatus* [645].

Les anticoagulants de type lupique interagissent avec les tests de la coagulation dépendant des phospholipides (PL) et sont révélés par une élévation des temps de coagulation en se fixant sur des PL ou des protéines associées aux réactions de coagulation. L'International Society on Thrombosis and Haemostasis recommande l'utilisation systématique de deux tests dans le dépistage de LA ; le temps de venin de vipère de Russell dilué dRVVT et le temps de céphaline activé. D'autres tests diagnostiques plus récents tels que le temps de venin de vipère de Taïpan dilué et le temps de textarine issus de venins de vipères pourront entrer dans la stratégie globale de dépistage du LA dans un futur proche [742], [638], [140], [654], [653], [645].

- Temps de venin de vipère de Russell dilué dRVVT ou temps de Stypven[®]

Le **temps de Stypven[®]** provenant du venin de *Daboia russelii* permet de situer un déficit de la coagulation sanguine situé au niveau de la genèse de la prothrombinase. Il permet de mesurer l'activité du facteur X chez un patient présentant un déficit de la coagulation. Pour cela, il évalue le temps de transformation de la prothrombine en thrombine par le RVV-X (une métalloprotéinase) qui en présence de calcium, active directement la voie de coagulation par l'activation spécifique du facteur X en facteur Xa, transformant la prothrombine en thrombine en présence de facteur Va et de phospholipides (complexe prothrombinase) (Figure 37). Les anticorps de type lupique (anticorps anti-phospholipides) interfèrent avec le complexe prothrombinase (par diminution de la concentration en phospholipides nécessaire) et empêchent la conversion de la prothrombine en thrombine [638] ; le dRVVT est ainsi allongé en présence de LA (Figure 38) [743].

« Le test est positif (présence de LA) si : (temps du malade) - (temps du témoin) > 6 secondes ou ratio patient/ témoin > 1,2 » [645]. Lors d'un test de dépistage positif, on réalise un deuxième dRVVT de confirmation après ajout de PL en excès permettant de neutraliser les anticorps anti-phospholipides [638].

Les tests commercialisés **Staclot® dRVV Screen** et **Staclot® dRVV Confirmer** [744], [745] opèrent à la détection du LA dans le plasma par cette méthode de dilution du venin de la vipère de Russell.

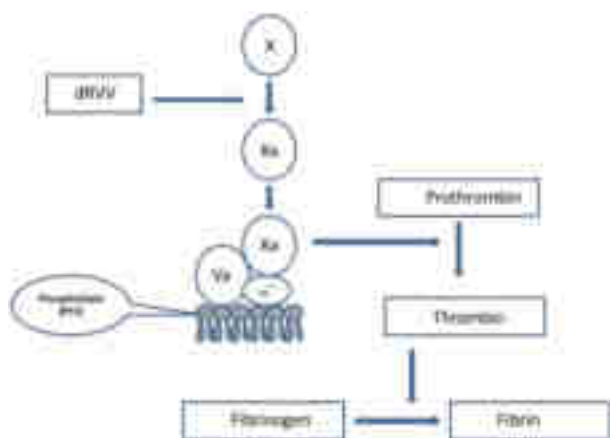


Figure 37. Mécanisme d'action du dRVV sur la cascade de la coagulation

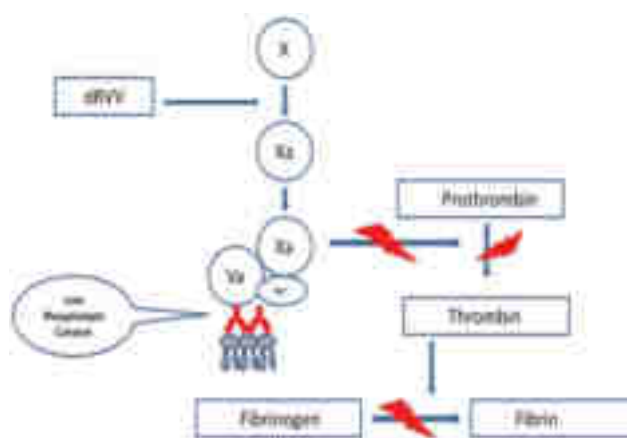


Figure 38. Test de dépistage du dRVVT

Si un LA est présent, il interfère avec la liaison du complexe prothrombinase à la surface phospholipidique des plaquettes.

Images provenant de l'article "Laboratory Diagnosis of the Lupus Anticoagulant », Smith LJ (2017) [746]

- Temps de textarine

Le serpent brun australien *Pseudonaja textilis* permet l'extraction de la textarine, une sérine protéase qui convertit la prothrombine en thrombine en présence de calcium, de PL et de facteur V. Elle prête ses propriétés à un test de diagnostic du LA ainsi qu'à un test de coagulation pour le diagnostic de RPCa et facteur V de Leiden [645], [638].

Outre la surveillance d'un traitement anticoagulant pour LA, le **temps de Textarine®** permet de détecter une irrégularité de la thrombinoformation ainsi qu'une insuffisance hépatique engageant une carence en vitamine K. Il est toutefois peu utilisé en pratique [645].

Le ratio temps de textarine/ temps d'écarine, se basant sur la fraction de deux venins ophidiens différents, est un des multiples tests permettant le diagnostic du LA. Il se fonde sur la différence de dépendance aux phospholipides de chacune des enzymes pour activer la coagulation. La textarine requiert les phospholipides pour activer la prothrombine, alors que l'écarine ne nécessite pas de cofacteurs. En présence de LA, le temps de textarine est allongé en raison de la dépendance de la présence de phospholipides, cibles des anticorps anti-phospholipides du lupus. Le temps d'écarine n'est pas touché par la pathologie. Le ratio de ces temps mesurés individuellement sur échantillon de plasma permet de dépister le LA. Un ratio temps de textarine/ temps d'écarine > 1,3 suggère la présence de la maladie lupique et ce rapport a prouvé être un essai de confirmation utile pour le diagnostic. Néanmoins,

au regard de la nécessité du facteur V en tant que cofacteur de la réaction, un déficit de ce dernier peut impliquer des faux-positifs, tout comme la présence d'inhibiteurs de thrombine, celle-ci étant le produit de la réaction d'activation de la textarine [645], [638], [747]

- Temps de venin de Taïpan (TVTd)

A l'instar du ratio temps de textarine/ temps d'écarine, il est possible de réaliser un ratio temps de venin de taïpan/ temps d'écarine pour le dépistage du LA [638].

Le venin brut de taïpan (*Oxyuranus*) comporte un fort pourcentage d'enzymes activatrices de prothrombine (ne nécessitant aucune étape de purification grâce à leur abondance) dont l'**oscutarine C** [653], [654], [645]. Ces enzymes nécessitent la présence de phospholipides et de calcium mais sont indépendantes du facteur V, à l'opposé de la textarine.

Un ratio temps de venin de taïpan/ temps d'écarine élevé augmente les chances de probabilité du lupus anticoagulant. Seul un déficit en prothrombine peut interférer avec ce test [638].

Le venin de taïpan a également permis de développer une méthode chromogénique de dosage de la prothombine [645], [748].

5.2.2.2 Dosage des facteurs de la coagulation

5.2.2.2.1 Facteurs V-like et Va-like

La thrombocytine extraite du venin de *Bothrops atrox*, le LVV-V isolé de la vipère *Daboia lebetina* ainsi que le RVV-V isolé de la vipère de Russell *Daboia russelii* (le plus connu) sont des sérines protéases activatrices du facteur V et de précieux instruments de recherche d'étude de la relation structure-fonction du facteur V. Le RVV-V spécifiquement est un outil d'étude de l'activation du facteur V ainsi qu'un outil de surveillance de traitement anticoagulant et d'une déficience héréditaire ou acquise en facteur V. Il est utilisé lors de l'essai chromogénique du test **Chromozyme TH**[®] pour le dosage du facteur V où le taux de formation de thrombine proportionnel à la quantité de FVa (résultant de l'activation du facteur V) présent dans le mélange est spécifié à l'aide d'un substrat chromogène [645].

5.2.2.2 Facteur X-like et Xa-like

Il est possible de doser le facteur X par l'utilisation de protéases ophidiennes faisant appel à deux méthodes ; coagulométrique ou chromogénique. Elles reposent sur l'utilisation du RVV-X de la vipère de Russell *Daboia russelii* pour son activité de conversion quantitative du facteur X en FXa. Ce sont deux méthodes de dosage direct où on analyse le temps de coagulation appelé temps de Stypven® dans ces tests (voir 5.2.2.1.5. Tests de recherche d'un lupus anticoagulant).

Afin d'analyser le temps de Stypven®, le plasma du patient est mis en contact avec le RVV-X et des cofacteurs. Le complexe prothrombinase constitué active la prothrombine en thrombine et on détermine la quantité de thrombine formée :

- dans le test coagulométrique, on mesure le temps indispensable à la formation du caillot. Le temps de coagulation est alors inversement proportionnel à la quantité de facteur X présent dans le plasma.
- dans le test chromogénique, on utilise un substrat chromogène spécifique (Pefachrome FXa®), qui est clivé par le FXa généré par le RVV-X, produisant une couleur détectée par spectrophotométrie. L'absorbance du chromophore est proportionnelle à la quantité de facteur Xa.

Révéler un déficit en facteur X dans le cadre d'une exploration d'un taux de prothrombine diminué est alors possible [638], [645].

La découverte de nouvelles protéases de serpent au potentiel thérapeutique et diagnostique sur l'hémostase peut être possible par un test de génération de thrombine, un test global de coagulation sensible aux états hypococoagulables et hypercoagulables qui quantifie la thrombine produite au cours du temps en intégrant les mécanismes pro et anticoagulants des différentes protéines ophidiennes, évaluant ainsi toutes les étapes de l'hémostase. Elle pourrait à l'avenir être une méthode d'étude des venins ophidiens pour déterminer l'effet de certains venins avec les modifications hémostatiques qui leur incombent.

5.2.2.3 Tests de l'agrégation plaquettaire et de l'expression des récepteurs impliqués

Les protéases ophidiennes ont été utilisées dans la recherche sur l'agrégation plaquettaire et le diagnostic de certaines pathologies.

5.2.2.3.1 La botrocétine

La **botrocétine**, une lectine de type C issue du venin de serpents *Bothrops sp.* (principalement *Bothrops jararaca*) est un agrégant plaquettaire puissant qui possède des propriétés d'activation et d'agglutination des plaquettes. Elle donne lieu au diagnostic de deux maladies dont l'origine est génétique ; la maladie de Von Willebrand et la dystrophie thrombocytaire hémorragique de Bernard et Soulier qui toutes deux provoquent une puissante perturbation du premier temps de l'hémostase et qui sont marquées par un temps de saignement allongé [645].

La maladie de Von Willebrand fait suite à un déficit du facteur Von Willebrand, une glycoprotéine essentielle à l'adhésion des plaquettes durant le processus de coagulation. Il est possible de doser le FVW dans le plasma par la botrocétine. En effet, la botrocétine active les plaquettes par l'intermédiaire d'une liaison avec le FVW ; c'est la liaison avec le FVW qui entraîne une interaction avec la GP Ib α à la surface des plaquettes qui induit leur agglutination. La botrocétine a la capacité de se fixer sur l'ensemble des conformations du FVW, quelle que soit leur structure dans le plasma (à la différence de la ristocétine, habituellement utilisée pour le dosage du FVW) permettant de distinguer les différentes mutations du FVW responsables de l'expression de la maladie [638], [645], [654], [653], [749], [3], [750], [751],[752], [753].

La botrocétine n'agrège qu'incomplètement les plaquettes des patients atteints de dystrophie thrombocytaire hémorragique de Bernard et Soulier car elle dépend de la GP Ib α pour l'agglutination, or cette maladie est caractérisée par une absence de GP Ib α . En association avec la ristocétine (indépendante de cette glycoprotéine), le diagnostic différentiel de la maladie de Bernard et Soulier peut être établi [654], [639], [638]

5.2.2.3.2 L'alboaggrégine-B

Purifiée du venin du crotale des bambous *Trimeresurus albolabris*, l'**alboaggrégine-b** est une protéine agrégante qui se lie à la GPIb [754], [755]. La glycoprotéine VI serait également impliquée [754]. Selon certains auteurs, elle inhibe la liaison du FVW à la GPIb induite par la ristocétine ou la botrocétine [756].

Le nombre de récepteurs du FVW sur la molécule GPIb a été quantifié en utilisant la protéine de liaison à la GPIb, l'alboaggrégine-B dans une étude chez 30 patients atteints d'insuffisance rénale chronique avec agrégation plaquettaire [757].

5.2.2.3.3 La convulxine

Le venin de serpent à sonnette *Crotalus durissus terrificus* a permis d'isoler la **convulxine**, protéine de la famille des lectines C agissant comme puissant activateur plaquettaire, utile à l'évaluation *in vitro* des fonctions plaquettaires de patients dont une thrombopathie est suspectée devant des antécédents hémorragiques [638]. Elle actionne les plaquettes sanguines des mammifères en se fixant spécifiquement sur le récepteur du collagène p62 / GPVI des plaquettes sanguines [758], [645]. En l'absence d'agrégation plaquettaire isolée au collagène, un déficit plaquettaire rare constitutionnel ou acquis en GPVI peut être suspecté. La convulxine, utilisée comme agoniste dans ce test pour ses propriétés activatrices de la signalisation GPVI, peut révéler un défaut d'agrégation via le collagène confirmant un déficit en GPVI ou un défaut de signalisation du récepteur plaquettaire [638], [759], [760], [761], [762].

5.2.2.3.4 Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire

La lectine de type C **échicétine** d'*Echis carinatus* est un antagoniste plaquettaire qui se fixe à la GP Iba. Elle bloque la liaison du FVW et de la thrombine. Son utilisation est intéressante pour bloquer les fonctions de GPIba ou pour apprécier les niveaux d'expression de la GPIba.

La **lébécétine** de *Macrovipera lebetina*, la **tokaracétine** de *Trimeresurus tokarensis*, **l'agkicétine** de *Agkistrodon acutus* et les **flavocétines** de *Trimeresurus flavoviridis* inhibent également l'agrégation plaquettaire par blocage de l'interaction du FVW au récepteur à la GPIb [763], [764], [765], [654].

La **bitistatine** du venin de *Bitis arietans* (une désintégrine) a une fonction dans l'inhibition de la formation des thrombi et des embolies. Elle lie la GP plaquettaire α II β 3 et pourrait être employée en tant que radiotraceur ; elle est prometteuse dans la scintigraphie des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires tout comme dans le radiomarquage des tumeurs solides [654], [645], [766], [719].

La toxine à trois doigts KT-6.9 isolée du venin de *Naja kaouthia* est la première toxine de cette famille remarquée pour une fonction d'inhibition de l'agrégation plaquettaire [767] induite par l'adénosine diphosphate, la thrombine et l'acide arachidonique. La toxine se lie aux récepteurs de l'ADP situés à la surface des plaquettes [768]. Son activité antiplaquettaire serait 25 fois supérieure à celle du clopidogrel, faisant de cette toxine un candidat médicament au grand potentiel dans le traitement des troubles de la coagulation sanguine [768].

La découverte de nouvelles protéases de serpent au potentiel thérapeutique et diagnostic sur l'hémostase peut être possible par un test de génération de thrombine, un test global de coagulation sensible aux états hypocoagulables et hypercoagulables, qui quantifie la thrombine produite au cours du temps en intégrant les mécanismes pro et anticoagulants des différentes protéines ophidiennes, évaluant ainsi toutes les étapes de l'hémostase. Elle pourrait à l'avenir être une méthode d'étude des venins ophidiens pour déterminer l'effet de certains venins avec les modifications hémostatiques qui leur incombent [638].

L'Annexe 11 présente un résumé des tests diagnostiques issus du venin de serpent impliquant l'hémostase.

5.3 Tests diagnostiques issus du venin de serpent n'impliquant pas l'hémostase

D'autres tests diagnostiques, qui n'impliquent pas l'hémostase, et basés sur l'utilisation du venin de serpent étaient d'usage dans le passé.

Des réactions utilisant le venin de serpent peuvent dépister des perturbations lipidiques qu'entraînent certains troubles métaboliques ou infectieux. La réaction de Weil était d'usage courant au début du XIXe siècle pour le diagnostic précoce de la syphilis. Le diagnostic était rendu possible par la réaction entre les hématies de la personne infectée et les facteurs lytiques du venin de cobra en début d'infection [3].

Par surcroît, en 1952, le venin de serpent permettait de détecter une grossesse. On préparait des tests de grossesse en tirant parti de la sensibilité des hématies de chevaux aux lysophospholipides sériques libérées par les phospholipases du venin de cobra et plus abondantes chez la femme enceinte [3].

In fine, les hémorragies de certains venins de *Viperidae* ont été proposées à des fins de dépistage de fragilité capillaire congénitale ou acquise [3].

5.4 Potentiel thérapeutique en oncologie

Le traitement du cancer est un véritable ultimatum. Le développement de nouvelles thérapies à la tolérance améliorée qui accroissent la survie sans progression est un objectif majeur de la recherche. L'impact toxique du venin ophidien sur le métabolisme cellulaire a poussé les scientifiques à examiner les effets du venin sur les cellules cancéreuses et celui-ci possède effectivement un potentiel thérapeutique dans le combat contre le cancer [769], [770], [645].

L'activité anticancérogène a été rapportée pour la première fois en 1933 par Calmette lorsqu'il étudiait le venin du cobra *Naja naja* [769]. Depuis, des tests préliminaires *in vivo* chez des souris ont démontré une activité antinéoplasique de certains venins sur des tumeurs, avec des réponses cliniques commensurables en phases de traitement avancé. Selon Kumar et Shanbhag [771], en 2015, 19 venins de serpents étaient susceptibles d'être utilisés dans le cadre de la recherche contre le cancer.

Différents venins causent différentes actions ;

- les venins d'élapidés altèrent irréversiblement la cellule par sa destruction
- les venins de crotalinés induisent une incapacité de fonction
- les venins de vipères impactent l'adhésion cellulaire, inhibent la prolifération cellulaire, inhibent l'angiogenèse ainsi que les métastases [770], [645].

La différenciation de la reconnaissance entre cellules saines et cellules tumorales est le principal enjeu des traitements anticancéreux ; les médicaments actuels ne permettant pas de faire cette différence. Le potentiel thérapeutique de certains venins ayant un tropisme sélectif des cellules cancéreuses (tel que la toxine TSV de *Naja naja oxiana* [772]) est extrêmement intéressant. Par surcroît, l'intégration des venins ophidiens dans des nanoparticules permet la délivrance des toxines d'intérêt au locus des cellules cancéreuses [771].

Les venins de serpents ont prouvé leur intérêt sur plusieurs types de cancers et pourraient dans un futur proche constituer de nouvelles lignes de traitement dans la stratégie thérapeutique globale des tumeurs malignes [773]. Le développement de médicaments à base de venins ophidiens nécessite encore des études de tolérance et d'efficacité démontrées par des essais cliniques à haut niveau de preuve [770], néanmoins leur intérêt pour des applications oncologiques n'est plus à démontrer.

Les désintégrines, les métallo-protéases, les lectines de type C, les phospholipases A2, les L-aminoacides oxydases (LAAO) et les sérines protéases isolées des venins de serpent ont révélé avoir une action anticancéreuse, que ce soit par un impact sur la prolifération, la migration, l'invasion cellulaire ou l'angiogenèse [645].

La Figure 39 illustre les différents mécanismes d'action des toxines des venins ophidiens sur les cellules tumorales.



Figure 39. Mécanismes d'action des toxines du venin de serpent sur les cellules tumorales
Image provenant de la thèse « Le serpent, son venin et ses applications thérapeutiques, Perrimond (2019) [645]

5.4.1 Les désintégrines

Cette classe de molécule agit par inhibition des intégrines, les médiateurs des interactions cellulaires et matricielles grandement impliquées dans la survie des cellules cancéreuses. Pour leurs puissants effets sur l'inhibition de l'agrégation plaquettaire, de la migration, de l'adhésion cellulaire ainsi que de l'angiogénèse, elles pourraient devenir une nouvelle classe d'agents antitumoraux. De plus, certaines désintégrines induisent l'apoptose (mort cellulaire programmée perdue ou déséquilibrée en cas de cancer) permettant d'inhiber la progression tumorale. Leur interférence dans les processus carcinogéniques, métastatiques ainsi que de croissance et différenciation tumorale est due à leur action ciblée de l'inhibition des cellules exprimant les intégrines $\alpha 4\beta 1$, $\alpha 5\beta 1$, $\alpha v\beta 5$, $\alpha 3\beta 1$, $\alpha v\beta 3$ et $\alpha IIb\beta 3$. L'inhibition de ces cellules bloque l'adhérence des intégrines cancéreuses aux ligands natifs (fibronectine, vitronectine, collagène de type IV, fibrinogène, VCAM-1 et laminine) et fait obstacle à l'envahissement par les cellules cancéreuses des tissus connectifs. Les voies de signalisation cellulaire à médiation par intégrine engendrant l'adhésion et la migration cellulaire étant cruciales dans le développement de métastases, leur blocage empêche l'invasion et la dissémination cellulaire [774], [775], [645].

Les désintégrines ophidiennes possèdent des affinités distinctes pour les sous-types de récepteurs intégrine au regard de leur motif tripeptide bioactif spécifique. Le Tableau 10 ci-dessous présente les désintégrines ophidiennes intervenant dans les processus oncologiques avec leur intégrine cible et les effets physiologiques découlant de leur action.

| Désintégrines | Serpent de provenance | Intégrine cible | Motif tripeptide actif | Effets physiologiques |
|-------------------------|-----------------------------------|---|-------------------------------|--|
| Triflavine | <i>Protobothrops flavoviridis</i> | $\alpha 5\beta 1$ $\alpha \nu\beta 3$ $\alpha 3\beta 1$ | RGD | Inhibe l'adhésion des cellules tumorales à la matrice extracellulaire (MEC) Inhibe la migration et l'angiogenèse <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> Induit l'apoptose |
| Rhodostomine | <i>Calloselasma rhodostoma</i> | $\alpha \nu\beta 3$ | RGD | Inhibe la migration cellulaire, l'invasion des cellules endothéliales Inhibe l'angiogenèse <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> |
| Contortrostatine | <i>Agkistrodon contortrix</i> | $\alpha \nu\beta 3$ $\alpha 5\beta 1$ $\alpha \nu\beta 5$ $\alpha II\beta 3$ | RGD | Empêche l'adhésion, la migration et l'invasion par différents types de cellules tumorales |
| Lébéstatine | <i>Macrovipera lebetina</i> | $\alpha 1\beta 1$ | KTS | Inhibe la migration cellulaire et l'angiogenèse |
| Accurhagine-C | <i>Agkistrodon acutus</i> | $\alpha \nu\beta 3$ | DPE | Limite la migration et l'invasion des cellules endothéliales. Inhibe l'activité angiogénique <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> Induit l'apoptose |
| Eristostatine | <i>Eritocophis macmahoni</i> | $\alpha 4\beta 1$ | RGD | Inhibe la motricité cellulaire |
| DisBa-01 | <i>Bothrops alternatus</i> | $\alpha \nu\beta 3$ | RGD | Effet antiangiogénique et antimétastatique sur les cellules de mélanome |
| Lébéragine-C | <i>Macrovipera lebetina</i> | $\alpha \nu\beta 3$ | DPE | Inhibition de l'adhésion des cellules de mélanome |
| Accutine | <i>Agkistrodon acutus</i> | $\alpha \nu\beta 3$ | | Inhibiteur de l'angiogenèse <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> et inducteur de l'apoptose |
| Salmosine | <i>Agkistrodon brevicaudus</i> | $\alpha \nu\beta 3$ | | Inhibition de la prolifération cellulaire induite par le bFGF, de l'adhésion des cellules à la MEC, de l'invasion cellulaire et de l'angiogenèse |

Tableau 10. Désintégrines ophidiennes à activité antitumorale

Tableau adapté de la thèse « Le serpent, son venin et ses applications thérapeutiques, Perrimond (2019) [645]

5.4.1.1 Triflavine

La **triflavine** isolée du venin de *Protobothrops flavoviridis* (le habu) est une désintégrine aux propriétés antiangiogéniques et antiagrégantes. Son efficacité a été démontrée en préclinique chez des souris où elle a permis l'inhibition de l'adhésion des cellules de mélanome B16-F10 à la MEC en se

liant via son motif RGD aux récepteurs de surface cellulaire. Elle inhibe l'agrégation plaquettaire inférée par les cellules tumorales B16-F10 en empêchant la liaison du fibrinogène à ses récepteurs associés au complexe GPIIb/IIIa à la surface des membranes plaquettaires. Ces deux activités pourraient être en partie responsable de son action antimétastatique chez la souris.

C'est l'étude des propriétés antitumorales de cette désintégrine qui a motivé les recherches et qui a permis de caractériser d'autres désintégrines ophidiennes aux intérêts antitumoraux [776], [777], [778], [645].

5.4.1.2 Contorstrostatine

La **contorstrostatine** est une désintégrine isolée de la vipère cuivrée *Agkistrodon contortrix contortrix* dont l'action antitumorale est permise grâce aux interactions avec les intégrines $\alpha v\beta 3$, $\alpha v\beta 5$, $\alpha 5\beta 1$ et $\alpha IIb\beta 3$ des cellules tumorales ainsi que des cellules endothéliales angiogéniques. Elle inhibe l'adhésion de nombreux types cellulaires cancéreux aux protéines de structure, empêchant leur dispersion dans l'organisme limitant ainsi la propagation de la tumeur. Elle a démontré inhiber l'adhérence du mélanome métastatique humain à la MEC, inhiber la colonisation des cellules pulmonaires, inhiber la croissance tumorale et l'angiogenèse et allonger la survie des souris atteintes de gliome [645], [775], [779], [780], [781].

Des études précliniques *in vitro* et *in vivo* dans le cancer du sein et des ovaires ont été menées. L'utilisation de la lignée cellulaire de cancer du sein métastatique humain MDA-MB-435 dans un modèle de xénogreffe orthotopique chez la souris a établi *in vivo* les propriétés puissantes antitumorales et antiangiogéniques de la contorstrostatine avec un nombre réduit de micro- et macro-métastases pulmonaires sans aucun évènement indésirable grave [779], [782], [645]. L'intégrine $\alpha v\beta 3$ a été identifiée comme l'un des sites de liaison de la contorstrostatine sur les cellules cancéreuses du sein [782]. L'administration intraveineuse sous forme liposomale de la désintégrine (adaptée à l'application clinique) a démontré conserver une activité biologique antiangiogénique complète [780], [645].

L'administration intrapéritonéale de contorstrostatine chez des souris avec une tumeur ovarienne ($\alpha V\beta 3$ négatif, $\alpha v\beta 5$ positif) provoque une inhibition significative de la propagation et de l'invasion cancéreuse par blocage de l'adhérence des cellules OVCAR-5 à plusieurs protéines de la MEC. La mobilisation des vaisseaux sanguins vers les tumeurs au niveau des sites secondaires (angiogenèse) a été également réprimée [783]. Des études similaires par administration sous forme liposomale ont démontré la même efficacité ; celle-ci présente les avantages liés à la forme (période d'efficacité thérapeutique allongée, diminution de la fréquence d'administration, augmentation de la demi-vie d'élimination et diminution de la réponse immunitaire) [780], [645].

Les résultats prometteurs des études évaluant la contorstrostatine ont dirigé les scientifiques vers la synthèse d'une version recombinante de la désintégrine ; la **vicrostatine**. La vicrostatine est une protéine issue de la fusion de la contorstrostatine et de l'échistatine (autre désintégrine de Viperidae) dont l'affinité aux intégrines est augmentée par rapport à la contorstrostatine seule. Sa capacité d'inhiber des intégrines différentes combinant ainsi les effets antiangiogéniques et pro-apoptotique en fait une molécule intéressante. L'inhibition de la migration et de la motilité cellulaire par remaniement du cytosquelette d'actine a été démontré sur des cellules de cancer du sein et des cellules endothéliales de la veine de cordon ombilical humain [784] Des études *in vivo* chez des souris ont démontré la conservation des propriétés antitumorales et antiangiogéniques par administration sous forme liposomale [784], [785]. Néanmoins, jusqu'à présent, la littérature scientifique ne recense pas d'essais cliniques sur la vicrostatine [645].

5.4.1.3 **Eristostatine**

Le venin de la vipère asiatique *Eristicophis macmahoni* se compose d'une désintégrine anticoagulante dont l'interaction avec l'intégrine $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ à la surface des plaquettes permet d'inhiber l'agrégation plaquettaire. **L'éristostatine** a démontré inhiber la colonisation pulmonaire ou hépatique des cellules de mélanome dans un modèle de souris en inhibant spécifiquement la migration cellulaire sur la fibronectine de manière dose-dépendante impliquant un effet à médiation par intégrines [786], [787], [774], [645]. De plus, en concentrations nanomolaires, la désintégrine s'est identifiée comme inhibiteur puissant des métastases du mélanome humain et murin, l'effet agissant sur la motilité et non sur la prolifération [645].

L'étude de Hailey *et al.* a permis de montrer que l'éristostatine protège de manière significative des souris immunodéficientes contre le développement d'une colonisation pulmonaire. Les tests de cytotoxicité et de liaison directe dans cette étude ont suggéré que l'éristostatine fait des cellules de mélanome une meilleure cible pour la lyse par les lymphocytes NK [788]. Les chercheurs ont découvert que l'éristostatine se lie spécifiquement à la surface des dix lignées cellulaires qu'ils ont testées. Il y aurait quatre grandes populations d'interactions dont la fréquence et la force de liaison sont modifiées en présence d'éristostatine ; le récepteur à l'intégrine ne serait pas le seul impliqué.

Ces avancées positionnent l'éristostatine en tant que candidat médicament dans la stratégie thérapeutique des mélanomes ; au regard des nombreuses interactions spécifiques de l'éristostatine, une faible quantité de venin pourrait cibler différents types de mélanomes [788], [645].

5.4.1.4 Salmosine

Le venin du crotale coréen *Agkistrodon brevicaudus* a permis l'isolement de la **salmosine**, une désintégrine qui se lie à l'intégrine $\alpha v\beta 3$, dont résulte l'inhibition de la prolifération cellulaire provoquée par le facteur basique de croissance des fibroblastes (bFGF), l'adhésion des cellules à la MEC ainsi que l'invasion cellulaire [775], [789]. La salmosine inhibe également l'agrégation plaquettaire [790]. *In vivo*, la désintégrine inhibe l'angiogenèse induite sans affecter les vaisseaux sanguins préexistants ni les cellules. La salmosine a démontré un effet inhibiteur significatif sur la colonisation tumorale pulmonaire dans le mélanome B16F10 métastatique [791], [645].

L'une des stratégies thérapeutiques antiangiogéniques se base sur l'expression *in vivo* du gène codant pour la salmosine complexé à l'administration de liposomes cationiques. Dans une étude, les peptides de salmosine exprimés *in vitro* ont entravé la prolifération des cellules endothéliales capillaires bovines [794]. De plus, administré par voie sous-cutanée, le gène de la salmosine induit l'expression systémique du produit génique accompagné de l'inhibition de la croissance des cellules de mélanome B16BL6. Le traitement par le gène de la salmosine supprime également les métastases dans un modèle expérimental chez la souris [791], [645].

5.4.1.5 Rhodostomine

On extrait la **rhodostomine** du venin de *Calloselasma rhodostoma rhodostoma*. L'inhibition de l'intégrine $\alpha v\beta 3$ produit, au même titre que la salmosine, une inhibition de l'angiogenèse inférée par le facteur basique de croissance des fibroblastes et une suppression de la croissance tumorale du mélanome B16F10 murin [792]. La rhodostomine s'est démontrée capable de stopper l'adhésion des cellules d'ostéosarcome par blocage des effets de la thrombine (qui augmente le potentiel d'adhérence cellulaire), se positionnant ainsi comme candidat antimétastatique intéressant [793].

5.4.2 Une métalloprotéase, la jararhagine

Le serpent *Bothrops jararaca* contient en son venin la **jararhagine**, une métalloprotéase dont le domaine désintégrine se lie aux récepteurs intégrines des cellules tumorales. Son activité est multiple ; elle agit sur les processus de coagulation sanguine, d'agrégation plaquettaire, des cellules inflammatoires, de la signalisation cellulaire, de la douleur et des processus tumoraux de prolifération cellulaire et d'apoptose [645], [794], [795].

La jararhagine a démontré induire des changements dans la morphologie et la viabilité des cellules de mélanome humain SK-Mel-28 *in vitro* et diminue la somme de métastases chez des souris

injectées avec des cellules prétraitées *in vivo*. Dans une étude où des cellules de mélanome murin B16F10 ont été traitées avec la métalloprotéase, l'incidence des nodules et des métastases a été réduite [794].

5.4.3 Les lectines de type C

Les lectines de type C sont des candidats thérapeutiques en oncologie pour leurs propriétés de blocage de la prolifération, de l'adhérence, de la migration et de l'invasion cellulaire cancéreuse ainsi que de l'angiogenèse [771], [764]. L'effet à médiation par intégrines implique les intégrines $\alpha\alpha3$ et $\alpha5\beta1$. Quelques lectines arborent une cytotoxicité spécifique de lignées de cellules tumorales, d'autres reconnaissent les motifs glycoconjugués des cellules cancéreuses permettant de conférer une toxicité envers un nombre de lignées cellulaires tumorales important [645].

5.4.3.1 BIL

Le venin du Fer de lance à queue blanche *Bothrops leucurus* permet l'isolement de **BIL**, une lectine de type C qui provoque l'apoptose sélective du mélanome B16-F10 en perturbant l'homéostasie cellulaire calcique. La mort cellulaire serait induite par l'ouverture des pores de transition de perméabilité mitochondriale par le calcium dont le niveau est augmenté par BIL [796].

5.4.3.2 Lébécétine et Lébéctine

La vipère du Levant *Macrovipera lebetina* permet la purification de la **lébécétine** et la **lébéctine**, deux molécules aux propriétés antitumorales antiagrégantes et antiangiogéniques. L'inhibition de l'adhésion, de la prolifération, de la migration et de l'invasion cellulaire (par interaction avec les intégrines $\alpha\alpha$ et $\alpha5\beta1$) est observée dans divers types de cancers ; le mélanome, l'adénocarcinome le fibrosarcome et la leucémie. L'ouverture des pores de transition de perméabilité mitochondriale conduit à l'apoptose par nécrose.

La lébéctine est étudiée dans un but de thérapie des tumeurs cérébrales ; elle empêche l'adhérence et la migration des cellules endothéliales cérébrales humaines HBMEC sur la fibronectine et la vitronectine (essentielle à l'angiogenèse) et bloque la tubulogenèse [645], [764].

5.4.3.3 BJcuL

Si toutefois le récepteur impliqué reste inconnu à ce jour, la lectine de type C **BJcuL** provenant du venin de *Bothrops jararacussu* exerce des propriétés antitumorales sur des lignées cellulaires cancéreuses de mélanome, du rein, du pancréas et de la prostate par inhibition de l'adhérence cellulaire et induction de l'apoptose [764], [645].

5.4.3.4 Rhodocétine, EMS16 et VP12

L'**EMS16** isolée à partir du venin d'*Echis multisquamatus* (la vipère multiscalaire à écailles de scie), la **rhodocétine** du serpent *Calloselasma rhodostoma* (la vipère asiatique) et le VP12 de *Daboia palaestinae* (la vipère de palestine) inhibent la liaison de l'intégrine $\alpha 2\beta 1$ au collagène, inhibant ainsi l'adhésion des cellules aux protéines de la MEC et leur migration et devenant d'intéressants agents antinéoplasiques et antiangiogéniques éventuels [797], [645].

5.4.3.5 Rhodocytine ou Aggrétine

La vipère asiatique *Calloselasma rhodostoma* regorge de molécules intéressantes d'un point de vue thérapeutique et permet l'extraction de la **rhodocytine** (autrement appelée **aggrétine**), une lectine de type C pro-agrégante plaquettaire et pro-angiogénique. Non intéressante cliniquement, elle a néanmoins permis la découverte d'une interaction moléculaire (CLEC-2-podoplanine) impliquée dans la propagation de cancers (dont le blocage induirait une inhibition de leur expansion) et pourrait caractériser le rôle plus précis de l'intégrine $\alpha 2\beta 1$ dans le processus de l'angiogenèse [645], [764].

5.4.4 Les phospholipases A₂ ophidiennes (svPLA₂)

Si toutefois le mécanisme exact n'est pas élucidé, l'état des connaissances scientifiques permet de rendre compte de l'effet antiprolifératif des phospholipases A₂ ophidiennes (svPLA₂), abondantes chez les Viperidae. Certaines svPLA₂ exercent leur action antitumorale via leur site enzymatique (par hydrolyse des phospholipides de la membrane cellulaire des cellules cancéreuses [798], d'autres ont un effet antiprolifératif sans corrélation avec l'activité enzymatique (où seraient impliquées les protéines de surface cellulaire, les voies de transduction du signal intracellulaire et des interactions avec les récepteurs du facteur de croissance nerveux endogène [799]). De plus, leur action sur l'angiogenèse résulte de l'interaction avec les intégrines des cellules endothéliales angiogéniques de vascularisation

tumorale. L'étude de leurs effets est intéressante dans la découverte des mécanismes biochimiques sous-tendant l'inhibition de la croissance tumorale [799], [645].

5.4.4.1 dssPLA₂ de *Daboia siamensis*

Outre ses activités hémolytiques et anticoagulantes indirectes [800] évitant la thrombose récurrente (qui s'élève au rang de seconde cause de décès les plus communs chez les patients cancéreux) [645], la PLA₂ du venin de la vipère *Daboia siamensis siamensis* (la vipère de Russell orientale), appelé **dssPLA₂**, a des effets potentiels d'apoptose, de nécrose, de cytotoxicité et d'inhibition de la migration sur des cellules SK-MEL-28 de mélanome cutané humain tout en épargnant les cellules saines [798]. Dans une étude sur le mélanome hautement métastatique dans un modèle murin, les dssPLA₂ ont inhibé la colonisation des cellules cancéreuses dans les poumons de 65% [800]. La dssPLA₂ pourrait devenir un agent antitumoral sélectif spécifique des cellules cancéreuses.

5.4.4.2 CC-PLA₂-1 et CC-PLA₂-2 de *C. cerastes*, MVL-PLA₂ de *M. lebetina*

Ces trois PLA₂ ciblent spécifiquement les récepteurs d'intégrines $\alpha 5\beta 1$ et $\alpha v\beta 3$ déterminants dans les processus de l'angiogenèse tumorale ; elles possèdent ainsi des propriétés antiangiogéniques puissantes *in vitro* et *in vivo* [801], [802]. Outre l'angiogenèse spontanée, **CC-PLA₂-1** et **CC-PLA₂-2** inhibent l'angiogenèse induite par les facteurs de croissance tels que le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) et le bFGF [645].

MVL-PLA₂ inhibe l'adhésion et la migration des cellules endothéliales microvasculaires humaines (HMEC-1) [802], de cellules tumorales de mélanomes humains (IGR39) et de fibrosarcome (HT1080) [803]. C'est l'amélioration de la dynamique des microtubules qui peut indiquer les altérations de la formation des adhésions focales conduisant à l'inhibition de l'adhésion et de la migration des cellules [802] faisant du mécanisme de cette phospholipase un procédé original démontrant son potentiel en tant que thérapie antiangiogénique et antimétastatique.

CC-PLA₂-1 et CC-PLA₂-2 inhibent l'adhésion des cellules endothéliales microvasculaires du cerveau humain et la migration vers le fibrinogène et la fibronectine de manière dose-dépendante [801].

5.4.5 Les sérine-protéases thrombine-like

Les cellules cancéreuses, en modulant leur microenvironnement, induisent l'extravasation de fibrinogène des vaisseaux sanguins résultant au dépôt de fibrine à leurs alentours, permettant leur dissémination, leur croissance et les protégeant du système de surveillance immunitaire. En ce sens, les enzymes thrombin-like fibrinolytiques que sont les sérine-protéases joueraient un rôle inhibiteur de la prolifération et de la propagation des cellules malignes utilisant la fibrine dans leur expansion. En réduisant le taux de fibrinogène, elles bloqueraient ces mécanismes. Les effets de défibrinogénéation et de l'agrégation plaquettaire ont été évalués avec la crotalase et la batroxobine dans un but de réduire la croissance et de l'invasion tumorale [770], [645], [804].

5.4.5.1 Crotalase

Les effets de la **crotalase**, une sérine-protéase isolée du crotale diamantin *Crotalus adamanteus* ont été évalués *in vitro* et *in vivo* sur la croissance des cellules de mélanome B16 chez les souris C57BL/6 dans une étude. Le traitement des cellules par la crotalase a produit une inhibition spectaculaire de la croissance après l'injection des cellules dans les souris. Au 17^e jour après implantation des cellules tumorales (sans prétraitement à la crotalase), le poids moyen de la tumeur était de 70 mg/souris là où les cellules prétraitées à la crotalase avaient une masse tumorale moyenne de seulement 2 mg/souris ; la crotalase réduit considérablement la croissance tumorale. La crotalase aurait, selon l'auteur, détruit le micro-environnement produit par les cellules tumorales attaquant directement le fibrinogène ; le masquage immunologique n'aurait pas eu lieu [805], [645].

5.4.5.2 Batroxobine

L'effet de la défibrinogénéation de la **batroxobine**, sérine-protéase issue du serpent *Bothrops moojeni* a été examiné sur les métastases pulmonaires artificielles chez la souris [770]. Le nombre de métastases pulmonaires spontanées a été significativement réduit (par rapport aux spécimens témoins) chez les souris défibrinées pendant la phase initiale de croissance et de dissémination de la tumeur. La formation de colonies pulmonaires, après injection de cellules de sarcome, était également réduite chez les souris défibrinées [806]. En conclusion, la défibrinogénéation due à la batroxobine inhibe les métastases pulmonaires, et ces effets résultent de l'activité des lymphocytes NK du système immunitaire de l'hôte [770], [645].

5.4.6 Les L-amino-acide-oxidases (LAAOs)

Les enzymes LAAOs infèrent des altérations dans les processus du cycle cellulaire, sont pro-apoptotiques et cytotoxiques. Les lipides des membranes cellulaires, plus élevés en concentration dans les cellules cancéreuses que dans les cellules saines, sont altérés par le peroxyde d'hydrogène produit par les LAAOs ; ces dernières seraient donc plus toxiques sur les cellules malignes démontrant un avantage non négligeable en tant que thérapie anticancéreuse. La mort cellulaire induite est fonction de la dose administrée et de la lignée cellulaire en question, avec des mécanismes antitumoraux différents (apoptose ou nécrose).

L'apoptose induite par les LAAOs s'exerce par la production de peroxyde d'hydrogène qui déclenche le stress oxydatif de la membrane, par l'activation des caspases du processus apoptotique par la production d'espèces réactives d'oxygènes, ou par l'interaction des LAAOs avec les récepteurs membranaires lors de l'interphase du cycle cellulaire bloquant la réplication des cellules tumorales.

Les LAAOs ont démontré une action anticancéreuse *in vitro*, mais peu d'études font état de leurs propriétés anticancéreuses *in vivo*. [771], [807], [808], [645].

5.4.6.1 LAAO d'*Ophiophagus hannah*

La LAAO isolée du venin du serpent cobra royal *Ophiophagus hannah* présente une stabilité plus importante que les LAAOs ophidiennes et une cytotoxicité sélective des cellules malignes, la rendant très intéressante en termes de potentiel thérapeutique. Dans un modèle murin de xéno greffe de tumeur, elle a induit l'apoptose des cellules d'adénocarcinome de la prostate en épargnant les cellules saines [809], [810]. Sa cytotoxicité a été observée *in vivo* en préclinique et *in vitro* sur du plasma humain et étudiée dans divers types de cancers (lignées cellulaires de cancer de l'estomac, de mélanome murin, de fibrosarcome, de cancer colorectal et d'ovaire de hamster chinois). Elle s'est manifestée par une perte de l'aptitude d'attachement et 74 % d'inhibition de la prolifération tumorale à une concentration de 2 µg/mL [770], [811]. Ses effets apoptotiques proviennent essentiellement de la production de peroxyde d'hydrogène lors de la liaison de la LAAO à la surface des cellules [645].

5.4.7 Les neurotoxines

5.4.7.1 Neurotoxine de *Naja atra* : la cobrotoxine

L'activité anticancéreuse de la neurotoxine **cobrotoxine** issue du cobra de Chine *Naja atra* a été étudiée dans des lignées de cellules d'adénocarcinome pulmonaire humain A549 transplantées dans des

souris nude. La cobrotoxine exerce une activité inhibitrice sur les cellules A549 transplantées, supprimant le taux de croissance de la tumeur de 43,4 %. [812].

5.4.7.2 Neurotoxine de *Crotalus durissus terrificus* : la crotoxine

Malgré la néphrotoxicité et neurotoxicité du venin de ce crotale, il se révèle être un agent antitumoral puissant à une dose établie [645].

Il doit son activité anticancéreuse en partie à une neurotoxine phospholipasique β présynaptique, la **crotoxine**. Cette toxine exerce son action cytotoxique par perturbation structurale de la membrane cellulaire avec laquelle elle interagit et par l'élévation de la concentration locale des produits de la réaction d'hydrolyse des phospholipides qu'elle induit. La crotoxine est un complexe non covalent de deux sous-unités A et B, dont la dissociation lors de la rencontre d'un « site accepteur » de la membrane cible permet la liaison de la sous-unité B au site et l'action cytotoxique. L'action cytotoxique à préférence des cellules cancéreuses pourrait s'expliquer par la présence de conditions physico-chimiques locales au niveau des membranes tumorales supportant la dissociation du complexe [645], [813].

La crotoxine expose des actions antitumorales et d'autres actions pharmacologiques *in vivo* et *in vitro*. Elle inhibe la croissance de plusieurs lignées cellulaires tumorales, y compris les lignées cellulaires de leucémie, de cancer du poumon, du colon, du rein, de l'ovaire, de l'œsophage et du carcinome mammaire canalaire, du mélanome et de tumeur cérébrale [814].

Injecter quotidiennement de la crotoxine permet d'inhiber la croissance du carcinome pulmonaire de Lewis de 83 % [815] et du carcinome mammaire humain MX-1 de 69 % [816]. Selon Yan *et al.*, la crotoxine induit la mort des cellules K562 de la leucémie myéloïde chronique [817]. La crotoxine inhibe également la croissance des cellules de carcinome oesophagien (Eca-109) transplantées chez des souris [818]. L'étude de Han *et al.* témoigne de l'induction de l'apoptose et de l'autophagie des cellules SK-MES-1 du carcinome pulmonaire humain *in vitro* [814].

En 1987, le brevet EP0246861A2 a été déposé pour l'obtention par isolation chromatographique de crotoxine à partir du venin pur de *Crotalus durissus terrificus* pour son utilité dans le traitement des carcinomes [819].

En 2002, un essai clinique de phase I a été réalisé sur des patients atteints de tumeurs solides non répondeurs au traitement conventionnel. Le profil de sécurité de la crotoxine a été établi ; la neurotoxicité comme principal effet toxique a disparu ou diminué lors de la poursuite du traitement. La réponse thérapeutique évaluée argumente la nécessité de tester la crotoxine lors d'essais de phase II. [816].

5.4.8 Une myotoxine, la crotamine

Le venin du serpent *Crotalus durissus terrificus* doit également son activité anticancéreuse à une autre des toxines de son venin, la **crotamine**. La crotamine est une myotoxine stable, peu toxique et qui représente 10% du poids sec du venin de ce serpent. Elle possède des activités de pénétration cellulaire avec une localisation nucléaire/périnucléaire préférentielle, ainsi qu'une action biologique sélective sur certains modèles de cellules à une phase donnée du cycle cellulaire [645].

La crotamine pénètre les cellules saines et malignes mais du fait de sa charge positive, elle est attirée préférentiellement par les cellules cancéreuses chargées négativement. Les concentrations élevées de la toxine dans les cellules cancéreuses provoquent *in fine* leur lyse.

Capable de se transloquer rapidement et efficacement dans les cellules en prolifération active, la crotamine est étudiée en imagerie pour le marquage des cellules à forte réplication (l'identification des cellules cancéreuses et le suivi du cycle cellulaire des cellules saines). Elle est également intéressante pour son utilisation en tant qu'adjuvant chimiothérapeutique pour délivrer des molécules bioactives, des gènes ou des agents anticancéreux à l'intérieur de la cellule saine. Effectivement, sa capacité de former des complexes ADN-peptide stables lui permet de transporter des acides nucléiques au niveau intracellulaire [645], [820], [821], [822].

Des études récentes ont démontré l'activité anticancéreuse apoptotique sélective *in vitro* de la crotamine. *In vivo*, en utilisant un modèle de mélanome murin, il a été démontré que la crotamine retarde l'implantation de la tumeur, inhibe la formation de mélanome et augmente également la survie des souris greffées avec un mélanome sous-cutané [823], [645], [824].

L'utilisation de la crotamine a été brevetée au Brésil. L'invention brevetée concerne un kit comprenant de la crotamine comme réactif pour transférer ou transporter des molécules à la surface, dans le cytoplasme ou dans le noyau de la cellule ou pour identifier et sélectionner des cellules à prolifération active dans une population mixte de cellules, en particulier celles provenant du cordon ombilical et/ou de la moelle osseuse [825].

En vue d'essais cliniques ultérieurs, les chercheurs cherchent à optimiser une crotamine synthétique. Dans un but d'augmentation du profil de sécurité de la crotamine, deux petits peptides de ciblage nucléolaire dérivés de la crotamine ont été synthétisés. Les données de l'étude de Mambelli *et al.* de 2015 suggèrent que ces deux peptides sont opérants pour déclencher la mort cellulaire dans les cellules de mélanome et de cancer du sein *in vitro* et qu'ils ont conservé les propriétés anticancéreuses de la toxine ophidienne [645], [824].

En 2015, Celtic Biotech a conclu un accord exclusif de licence de brevet pour l'emploi de la crotamine comme agent d'imagerie potentiel pour le cancer et comme vecteur de thérapie génique. La filiale avait l'intention de lancer des études de phase I pour l'usage de la crotamine en tant qu'agent radiopharmaceutique d'imagerie par tomographie par émission de positons pour les tumeurs cancéreuses du poumon [826]. Toutefois en 2023, aucun essai clinique mentionnant l'utilisation de crotamine n'est recensé sur la plateforme internationale clinicaltrials.gov. Les dernières informations datent de 2019 ; aucun rapport récent de développement n'avait été identifié pour programme de recherche de la crotamine dans le cancer du poumon [827].

L'Annexe 12 résume les toxines ophidiennes au potentiel thérapeutique en oncologie.

5.5 Potentiel thérapeutique, diagnostic et de recherche en neurologie

Les maladies neurodégénératives telles que les affections des maladies de Parkinson, d'Alzheimer, de la sclérose en plaque, de l'épilepsie, de l'amyotrophie, des névralgies et de la schizophrénie pourraient voir apparaître les toxines de serpent en tant que lignes de traitement ; les toxines ophidiennes (principalement d'élapidés) agissant sur le système nerveux représentent un potentiel thérapeutique considérable [645]. Déjà en 1908, on recourait au venin de cobra ou de crotale pour traiter les patients épileptiques [3].

Outre leur potentiel thérapeutique, les toxines ophidiennes qui agissent sur les récepteurs neuromusculaires et centraux ont un potentiel en tant qu'outils de diagnostic et d'investigation de nos voies de signalisation. En effet, grâce à l'analogie avec l'acétylcholine et l'affinité pour son récepteur, la neurotoxine- α extraite du venin de cobra *Naja nigricollis* a permis en 1970 à un chercheur de l'Institut Pasteur de caractériser certaines propriétés du récepteur nicotinique de l'acétylcholine, de l'isoler et d'en comprendre sa structure et son fonctionnement [645], [735], [639].

5.5.1 La maladie d'Alzheimer

5.5.1.1 K49-P1-20

La **néprilysine** et l'**enzyme de conversion de l'endothéline-1** (ECE-1) sont deux enzymes métalloprotéases qui dégradent le peptide bêta-amyloïde, dont l'accumulation anormale dans le cerveau provoque des plaques amyloïdes toxiques pour les neurones et qui sont responsables des lésions impliquées dans la maladie d'Alzheimer. Il n'existe actuellement aucune molécule capable de stimuler l'activité de ces deux enzymes.

Ian Smith *et al.* rapportent en 2016 la découverte et la caractérisation d'un peptide appelé K49-P1-20, provenant du venin du Fer de lance centro-américain *Bothrops asper*, qui renforce directement l'activité de l'ECE-1 et de la néprilysine de manière dose-dépendante, favorisant ainsi la dégradation des plaques amyloïdes.

Le K49-P1-20 dérive de la myotoxine II (une PLA₂) extraite du venin du serpent qui induit une myonécrose lors de l'envenimation. Le K49-P1-20 se constitue uniquement du domaine N-terminal de la toxine venimeuse ; le domaine C-terminal responsable de myotoxicité a été retiré lors de la conception. C'est l'interaction du K49-P1-20 avec les enzymes (néprilysine et ECE-1) qui induit un changement de leur conformation responsable de l'augmentation de l'activité. La reconnaissance des sites d'interaction de K49-P1-20 avec les enzymes et du mécanisme d'action précis permettront le développement d'analogues stables et actifs prometteurs dans la recherche de traitements pour la maladie d'Alzheimer. Le K49-P1-20 se positionne comme instrument de recherche dans l'étude des processus de stimulation des enzymes (domaine peu étudié) et comme potentiel agent thérapeutique [828], [645].

5.5.1.2 p-BTX

Le **p-BTX** est un tripeptide conçu sur la base d'un peptide natif isolé du venin de *Bothrops atrox*. Les effets neuroprotecteurs contre la toxicité de l'acroléine, une molécule étiologique de la maladie d'Alzheimer (qui induit une perte neuronale et synaptique) a été évaluée dans l'étude de Bernardes *et al.* sur des cellules PC12. Le traitement au p-BTX-I a augmenté le pourcentage de différenciation dans les cellules traitées à l'acroléine et a amoindri de manière significative la perte de viabilité cellulaire, en plus de contrecarrer les effets négatifs de l'acroléine sur les marqueurs de la communication synaptique, du métabolisme énergétique et du cytosquelette. Le p-BTX-I a également augmenté l'expression du gène de l'apolipoprotéine E, associé à la dégradation protéolytique des agrégats de peptide β -amyloïde. Il pourrait de ce fait être un outil pour le développement de nouveaux médicaments dans les thérapeutiques des maladies neurodégénératives [829], [645].

5.5.1.3 Venin de la vipère de Russell (RVV)

Le venin de la vipère de Russell (*Daboia russelii*) regorge de protéines qui déstabilisent les agrégats de peptide bêta-amyloïde et le composant actif a été caractérisé comme l'activateur du facteur V. Six petits peptides ont été conçus en utilisant l'activateur du facteur V du RVV comme modèle. Les peptides se sont démontrés stables dans le sang pendant 24 heures et puissants pour transformer les agrégats à l'état monomérique et donc pour prévenir la cytotoxicité dans les cellules humaines de

neuroblastome SH-SY5Y. Ils offriraient ainsi une possibilité encourageante de prévenir l'amyloïdose [830], [645].

5.5.1.4 Dendrotoxines

Les dendrotoxines purifiées du venin de mamba *Dendroaspis* bloquent les sous-types de canaux potassiques voltage-dépendant de la sous-famille Kv1 dans les neurones engagés notamment dans les mécanismes de transmission synaptique [645]. En tant que marqueur biologique, ils ont permis de montrer la réduction significative et précoce des récepteurs dans la maladie d'Alzheimer [639]. Des analogues de ces toxines seraient intéressants dans les pathologies engageant un dysfonctionnement de ces canaux [121].

5.5.1.5 Haditoxine

L'haditoxine, une neurotoxine provenant du venin du cobra royal *Ophiophagus hannah* est un antagoniste des récepteurs nicotiques de l'acétylcholine musculaires et neuronaux, importants dans les maladies neurodégénératives. Cela souligne son immense potentiel en tant que molécule phare dans la découverte de médicaments et en tant qu'outil de recherche dans la caractérisation des sous-types de récepteurs [831], [645].

Pour conclure, la découverte de ces toxines au potentiel thérapeutique contre la maladie d'Alzheimer s'inscrit comme un véritable espoir dans une affection où les seuls quatre médicaments disposant d'une AMM ont été déremboursés en France en 2018 à la suite d'un service médical rendu jugé insuffisant [832].

5.5.2 Les facteurs de croissance des nerfs (NGF)

L'activité du **NGF** a été décrite pour la première fois dans deux tissus de sarcome et dans des venins de serpent. Depuis leur découverte il y a environ 70 ans, les chercheurs se sont intéressés à la fonction possible des NGFs du venin de serpent. Le NGF a été trouvé dans les deux principales familles de serpents venimeux ; les Vipéridés et les Elapidés [833].

Il induit la différenciation des neurones sensoriels des ganglions sympathiques [2], encourage la multiplication rapide des fibres nerveuses périphériques et le développement des synapses, conduit à la connexion des fibres neuronales et exerce une fonction protectrice sur les neurones [645].

Les facteurs de croissance nerveuse appartiennent à une famille appelée "facteurs neurotrophiques". Par définition les facteurs neurotrophiques sont des protéines solubles endogènes qui régulent la survie, la croissance, la plasticité morphologique ou la synthèse de protéines pour les fonctions différenciées des neurones [833]. Ils sont de ce fait des médiateurs de phénomènes biologiques dans la santé et sont impliqués dans la pathogenèse de maladies neuronales et non neuronales [645], [834].

L'activité biologique du NGF est médiée par deux récepteurs dont le récepteur TrkA (récepteur tyrosine kinase). L'expression de TrkA induit des actions protectrices sur les maladies engageant une dégénérescence des cellules cibles du NGF. Les agonistes du récepteur TrkA pourraient s'ajouter à l'arsenal thérapeutique des maladies neurodégénératives et psychiatriques.

Le NGF pourrait être utile pour protéger les neurones dégénérant des sujets atteints de la maladie d'Alzheimer et pourrait avoir une utilité dans les neuropathies périphériques. Le potentiel thérapeutique du NGF dans le traitement des maladies oculaires et cutanées, des gliomes, des lésions cérébrales traumatiques, des maladies vasculaires et immunitaires semble être également démontré, néanmoins l'utilisation du NGF en tant que médicament est restreinte (données manquantes en pharmacocinétique et coûts élevés de production). Les chercheurs s'intéressent à l'identification de petites molécules (mimétiques du NGF) pouvant être utiles en clinique et à des stratégies de délivrance innovantes [834], [835].

5.5.3 Toxines de venin de cobra et déficits neurologiques (sclérose, encéphalomyélite allergique)

Les déficits neurologiques de la sclérose en plaques (SEP) et de l'encéphalomyélite allergique (EA) révèlent une démyélinisation des fibres nerveuses, responsables de la transmission des signaux, altérant graduellement tant les fonctions sensorielles et cognitives que le mouvement. L'utilisation de venin de cobra semble séduisante dans de telles pathologies [645].

La **cobratoxine**, une neurotoxine obtenue à partir du venin du cobra de Thaïlande *Naja kaouthia*, présente une action neuromodulatrice, antivirale et analgésique, composantes associées à la sclérose en plaques qui soutiennent son utilisation dans cette affection. Grâce à une étape de détoxification chimique, elle pourrait être utilisée en clinique avec un profil de sécurité convaincant. La cobratoxine a également montré une puissante activité immunosuppressive dans des modèles animaux aigus et chroniques de la maladie [836].

Dans l'étude de Mohamed *et al.*, une toxine de cobra modifiée a été évaluée dans un modèle animal d'EA établi. La toxine s'est démontrée capable de proscrire le développement et la phase de rechute de l'EA chez les rats [837], [645].

5.5.3.1 RPI-MN (pepton) et RPI-78M (réceptin)

Les toxines du venin de cobra (*Naja naja*) ont également permis le développement de deux médicaments antagonistes des récepteurs nicotiques de l'acétylcholine ; le **RPI-MN** (pepton provenant de la détoxification de la cobrotoxine) et le **RPI-78M** (réceptin provenant de la détoxification de la cobrotoxine) [838].

En 2005, Nutra Pharma a annoncé que le RPI-MN est très efficace contre les souches de VIH résistantes aux médicaments dans les études précliniques. Il s'est révélé opérant dans une étude préclinique en inhibant la réplication virale [839]. Il peut être utilisé pour traiter les maladies infectieuses causées par le VIH, la sclérose latérale amyotrophique et le virus de l'herpès simplex [840]. En 2021, le RPI-MN était en phase I et II des essais cliniques. Il n'y a pas, en 2023, d'article plus récent faisant état du développement de la molécule.

Le RPI-78M est indiqué dans le traitement de troubles neurologiques tels que la sclérose en plaques, l'adrénomyélongueuropathie, la myasthénie grave et la sclérose latérale amyotrophique. Le RPI-78M s'est révélé sûr et efficace ; il est très stable, avec une longue durée de conservation, et peut être administré par voie orale. Il a terminé avec succès les essais cliniques de phase I [628]. Le 8 septembre 2015, le composé RPI-78M a gagné le statut de médicament orphelin par la FDA dans l'indication de la sclérose en plaques pédiatrique [841]. En 2021, le RPI-78M était en phase II et III des essais cliniques. Il n'y a pas, en 2023, d'article plus récent faisant état du développement de la molécule.

Par ailleurs, la composition comprenant du venin d'Elapidae modifié (venins de *Naja nivea*, le Cobra du Cap et de *Naja kaouthia*, le cobra à monocle) contenant des neurotoxines alpha anticholinergiques dans un but de stimulation du système immunitaire a été brevetée aux États-Unis (Brevet US 7,758,894 B2) [842].

5.5.4 Myasthénie grave et dystrophie

La myasthénie grave, trouble de la jonction neuromusculaire le plus courant, provient d'anticorps auto-immuns dirigés contre les récepteurs de l'acétylcholine fondamentaux pour la neurotransmission. En résulte une perturbation de la communication entre les nerfs et les muscles et une faiblesse musculaire [843], [645].

5.5.4.1 α -bungarotoxine

C'est la découverte en 1963 de l' **α -bungarotoxine** (une neurotoxine α) du venin du bongare rayé *Bungarus multicinctus* qui a supporté la compréhension de l'étiologie auto-immune de la pathologie. La toxine a également œuvré à la détermination de la structure détaillée des récepteurs nicotiques de l'acétylcholine. En tant qu'antagoniste compétitif de l'acétylcholine, elle s'y lie spécifiquement et irréversiblement et son marquage en imagerie a permis de localiser le récepteur à l'acétylcholine et d'en isoler sa protéine. Cette propriété remarquable a été profitable pour caractériser ce récepteur et étudier ses propriétés structurales et fonctionnelles [2]. S'en est suivi à la fin des années 90 le développement d'un test de diagnostic et de suivi de l'évolution de la myasthénie grave où la liaison covalente entre l' α -bungarotoxine et le récepteur cholinergique bénéficie au dosage des auto-anticorps [844], [645], [735].

5.5.4.2 Notexine

L'élapidé australien *Notechis scutatus* a permis aux scientifiques l'isolement d'une phospholipase A₂ dénommée **notexine**. La notexine présente une activité neurotoxique présynaptique par inhibition de la transmission neuromusculaire et est nécrotoxique et myotoxique [645]. En anéantissant les terminaisons nerveuses des fibres musculaires, elle est employée en injection locale pour écarter les neurones altérés que l'on retrouve dans les myopathies congénitales afin de concéder ainsi une régénération à partir des cellules nerveuses saines [3] (dans des modèles expérimentaux [845]). Les processus de nécrose/régénération tels qu'induit par la notexine ophidienne, consentent d'obtenir des modèles expérimentaux de maladies dégénératives, d'en étudier la physiopathologie, et d'envisager des perspectives thérapeutiques [645]. Des chercheurs de l'université de Newcastle (Royaume-Uni) étaient sur le point de commencer un essai clinique en 1999 [845] pour voir si la notexine, peut inverser la ptose (paupières tombantes) chez les patients atteints de myopathies mitochondriales [846]. La littérature scientifique ne recense pas en 2023 d'informations sur une telle étude.

5.5.4.3 Crotamine

La **crotamine** (voir 5.4.8 Une myotoxine, la crotamine) à de faibles concentrations, perfectionne la neurotransmission dans des préparations neuromusculaires isolées en ajustant les canaux sodiques. Dans l'étude de Silva *et al.*, la crotamine était plus efficace que la néostigmine (un parasymphomimétique anticholinestérasique commercialisé sous le nom de princeps Prostigmine®

[847] dans le traitement de la myasthénie) pour améliorer les performances musculaires chez les rats myasthéniques [848].

5.5.5 Micrurotoxines et récepteurs GABA_A

Le récepteur GABA_A perméable aux ions chlorures est le principal canal ionique impliqué dans les courants électriques inhibiteurs qui régulent le système nerveux. Une dysrégulation de ce récepteur provoque des troubles épileptiques, convulsifs, anxieux, bipolaires, schizophréniques, autistiques, analgésiques, dépressifs et du sommeil.

Les micrurotoxines 1 et 2 du serpent corail *Micrurus mipartitus* ont été découvertes à Marseille en 2015. Leur action s'apparente à celles des benzodiazépines par leur ciblage du récepteur GABA_A avec une affinité à des concentrations subnanomolaires. Néanmoins leur site d'action est différent.

Les études menées par Rosso *et al.* avec des variantes de toxines recombinantes et synthétiques sur des neurones hippocampiques et avec des cellules exprimant des compositions de récepteurs communes suggèrent que les micrurotoxines augmentent la sensibilité des récepteurs GABA_A aux agonistes, potentialisant ainsi l'ouverture des récepteurs (hyperpolarisation, augmentation du flux des ions chlorures) ainsi que leur désensibilisation (état réfractaire à l'activation). De plus, les mesures d'excitabilité des neurones de l'hippocampe révèlent une inhibition transitoire du réseau neuronal induite par la toxine, succédée d'une augmentation de l'activité spontanée. La toxine se lierait au récepteur GABA_A pour en accroître la sensibilité à l'agoniste, puis désensibiliserait le récepteur.

Outre leur potentiel dans le développement de médicaments pour les troubles neurologiques cités, les micrurotoxines sont un outil de choix pour l'étude des récepteurs GABA_A. Leur site d'action différent des médicaments actuellement commercialisés en tant qu'anxiolytiques et myorelaxants offre des perspectives de thérapies intéressantes [849], [850], [851], [645].

5.5.6 Venoïdes de serpent aux effets stimulants, nootropiques, antidépresseurs et antipsychotiques

Des actions stimulantes, nootropiques, antidépresseurs et antipsychotiques ont été distinguées dans les venins de *Daboia russelli*, *Enhydrina schistosa* (le serpent à bec marin) et *Echis carinatus*. Des réactions de désintoxication photochimiques ont été induites sur leurs venins afin de générer trois produits photo-oxydés (dénommés venoïdes de serpent) nommés **POVRVP** (photooxidized *Daboia Russelii* venom product, **POESVP** (photooxidized *Enhydrina schistosa* venom product) et

POECVP (photooxidized *Echis carinatus* venom product) [645]. Ces vénoïdes possèdent un large spectre de propriétés neuro- et psycho- pharmacologiques.

Dans des modèles animaux expérimentaux, le POVRVP de *Daboia russelli* a indiqué avoir des actions sédatives, analgésiques et anti-inflammatoires, ainsi qu'une diminution de l'activité locomotrice, des propriétés stimulantes cardiaques et un raccourcissement du temps de coagulation. Le POVRVP est un vénoïde qui pourrait être utilisé pour le traitement des troubles psychotiques hyperactifs chroniques.

Le vénoïde POECVP d'*Echis carinatus* a démontré des propriétés antidépressives et nootropiques et le POESVP d'*Enhydrina schistosa* a exposé des activités stimulantes du système nerveux central, analgésiques, anticoagulantes et nootropiques. Le POECVP et le POESVP sont des vénoïdes dont l'usage bénéficierait aux troubles dépressifs psychotiques chroniques. [852], [673].

L'Annexe 13 résume les toxines ophidiennes au potentiel thérapeutique, diagnostic et de recherche en neurologie.

5.6 Potentiel thérapeutique en analgésie

La lutte contre la douleur est un enjeu à ce jour insatisfait par les thérapeutiques disponibles. La variabilité interindividuelle de la réponse aux antidouleurs commercialisés, les effets indésirables de pharmacodépendance des analgésiques de pallier III et l'incomplète connaissance des mécanismes physiopathologiques de la douleur rend nécessaire le développement de nouveaux composés dans la stratégie de soin de cette affection. En ce sens, les venins ophidiens pourraient être une source naturelle certaine de molécules au potentiel thérapeutique analgésique.

En 1977 en Yougoslavie lors du premier congrès de neurotoxicologie, un produit de neurotoxine isolé du venin de serpent a été considéré comme un nouveau type d'analgésique [853].

Les médecins en charge de traiter des patients mordus par *Crotalus durissus terrificus* ont rapporté que, bien que leur vie ait été en danger, ils n'ont ressenti aucune douleur [853]. On pourrait alors penser que se trouve dans la composition du venin des molécules qui interagissent avec les voies neuronales de la douleur.

Depuis longtemps, le venin de cobra est utilisé dans la médecine Ayurvédique pour traiter les douleurs articulaires, les inflammations et l'arthrite. Les populations du sous-continent Indien l'associaient aussi à l'opium pour traiter la douleur [34], [652]. On a recouru dès les années 1930 aux venins de crotale ou de cobra dans le traitement des douleurs cancéreuses. Néanmoins, les préparations analgésiques qui utilisaient les venins de *Naja* ou de *Crotalus durissus terrificus* ont été retirées du

marché au regard d'un profil de sécurité insatisfaisant. Pourtant, des études ultérieures témoignent encore de leur potentiel. Cheng *et al.* ont notamment démontré en 2009 que le venin de serpent, en agissant sur les récepteurs cholinergiques pour produire l'analgésie se montre tout aussi efficace que la morphine, avec un effet plus durable [854]. Macht [855] indiquait déjà au milieu des années 1930 que, plus puissant que la morphine, le venin de cobra pourrait être utilisé comme analgésique [652]. De plus, plusieurs études ont montré que le venin de serpent cible les récepteurs opioïdes, mais pas nécessairement le sous-type le plus impliqué dans le comportement de dépendance et la réponse pharmacologique [856], [857]. Par surcroît, l'activation des voies cholinergiques centrales par la nicotine et les agonistes nicotiniques s'est avérée produire des effets antinociceptifs par diverses espèces [858].

Les Indiens utilisaient le venin dans le passé pour le traitement des maux de dos, des menstruations douloureuses et des maux de tête. Les résultats des essais cliniques indiquaient que 70 % des patients recevant du venin de cobra comme médicament jouissaient de bienfaits anti-inflammatoires et antalgiques [657]. Quelques cas publiés il y a plus de 60 ans faisaient état de l'utilisation de petites quantités de venin de cobra pour le traitement des douleurs liées à la névralgie du trijumeau [859]. En outre, le venin de cobra a le potentiel de réfréner la dégénérescence des articulations comme dans la polyarthrite rhumatoïde [652]. Leurs propriétés anti-oedémateuses et anti-inflammatoires, l'absence de pharmacodépendance comme avec les morphiniques et l'absence de syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement n'ont pas suffi à les garder sur le marché ; le perfectionnement des autres traitements utilisés pour la même indication a œuvré à faire tomber dans l'oubli les qualités de ces venins en tant qu'antidouleurs [3]. Toutefois, à la fin du 20^e siècle, ces bibliothèques naturelles de toxines ont suscité à nouveau l'intérêt des scientifiques en tant que molécules pharmaco-thérapeutiques dans le traitement de la douleur. Un essai clinique à haut niveau de preuve mené par une équipe chinoise en 2006 a même évalué une toxine ophidienne dans le traitement des douleurs cancéreuses modérées à sévères [860].

5.6.1 Toxines analgésiques d'Elapidae

5.6.1.1 Mambalgines

Les canaux ASICs (pour acid-sensing ion channels), des canaux cationiques polarisants excitateurs activés par un signal endogène de variation de pH extracellulaire sont des médiateurs de la douleur inflammatoire. La variation de pH est entraînée par les ions et les substances libérées par les cellules endommagées lors d'un stimulus externe de douleur. L'activation des canaux induit une impulsion électrique résultant en un message nerveux analysé par le cerveau en tant que sensation douloureuse [861], [862], [645].

Les venins ophidiens se composent de peptides actifs qui interagissent avec ces canaux ASICs : les **mambalgines**, découvertes dans le venin du mamba noir *Dendroaspis polylepis polylepis*. Leur capacité d'inhiber spécifiquement et réversiblement l'activation des canaux ASICs du système nerveux central et périphérique par un mécanisme de « pH-sensor trapping » leur permet d'être des supprimeurs de douleur [624].

Des modèles de douleur murins ont permis de confirmer l'efficacité et le profil de sécurité de ces toxines *in vivo* et *in vitro* [863]. Les souris auxquelles avaient été injectées des mambalgines pouvaient résister au versement d'eau chaude sur leur queue et sur leurs pattes environ deux fois plus longtemps que les animaux non traités. Les protéines de serpent ont également diminué l'hypersensibilité à la douleur consécutive à l'inflammation des tissus [864]. Ces modèles ont révélé une non-infériorité par rapport à la morphine, en termes de puissance analgésique et de rapidité d'action. Leur avantage est la réduction des effets indésirables par rapport à la morphine, par l'utilisation d'une voie de signalisation indépendante de celle des opioïdes (les mambalgines sont ainsi insensibles à la naloxone). Davantage, le phénomène d'accoutumance (tolérance) est moins important que pour la morphine (évalué après 5 jours de traitement répété) [864] et les mambalgines n'influent pas sur le système respiratoire (à la différence de la morphine donc le principal effet indésirable grave reste l'induction d'une détresse respiratoire) [645], [865].

L'administration par voie intraveineuse de mambalgines provoque un effet analgésiant de la douleur inflammatoire (mécanique ou thermique) et de la douleur neuropathique (indiquant la participation des canaux ASICs dans la douleur neuropathique) [866]. La voie d'administration choisie impliquerait différents sous-types de canaux ASICs dont l'inhibition provoquerait différents effets analgésiques. On pourrait imaginer une stratégie de suppression de la douleur par différents mécanismes actionnés par l'association de différentes voies d'administration.

Même si les mambalgines ont démontré leur intérêt sur le tissu humain *in vitro*, des recherches futures sont nécessaires. Toutefois, l'intérêt de ces toxines ophidiennes en analgésie et le bénéfice à convoiter les canaux ASICs en tant que cible pharmacologique est établi. L'identification et la caractérisation de nouveaux bloqueurs peptidiques de ces canaux à partir de venins se poursuit. [624], [645].

5.6.1.2 Hannalgésine

L' α -neurotoxine **hannalgésine** extraite du cobra royal *Ophiophagus hannah* a été testée en préclinique pour ses effets analgésiques. Les tests de douleur de la plaque chauffante ont permis de démontrer une augmentation dose-dépendante du temps de réaction face à une douleur chez les souris

traitées par hannalgésine, par rapport au témoin contrôle, quelle que soit la voie d'administration. Le test de la tige tournante, qui est un bon indice des déficits neurologiques y compris la sédation, le relâchement musculaire, l'altération de l'activité motrice et de la coordination, n'ont pas été affectés de manière significative dans la gamme de doses qui a provoqué une analgésie. L'effet analgésique de la toxine serait médié par les systèmes des opioïdes et celui de l'oxyde nitrique. [867], [645].

Sur la base de la portion strictement active de l'hannalgésine capable d'induire l'analgésie, a été conçu la **prohanine**. Son activité cent fois plus puissante que la morphine et l'avantage de sa voie d'administration (elle a la particularité d'être bien absorbée par la voie sublinguale) la rendait intéressante. Pour ces raisons, la prohanine était en cours de développement préclinique sous le nom THA903. Néanmoins, la société qui avait pour projet de le développer (Theralpha) a fermé ses portes et le programme de développement de THA903 s'est arrêté malgré le consortium collaboratif et le soutien financier important pour développer le composé au grand potentiel thérapeutique [868], [839], [627], [645].

5.6.1.3 Cobrotoxine

Naja atra, le cobra de Chine, a permis l'extraction de l' α -neurotoxine **cobrotoxine**, qui porte une grande affinité pour les récepteurs nicotiques de l'acétylcholine [637]. Outre ses propriétés pour traiter les maladies infectieuses causées par le VIH, la sclérose latérale amyotrophique et le virus de l'herpès simplex [840] (*Voir 5.5.3.1 RPI-MN (pepteron) et RPI-78M (réceptin)*), la toxine possède de robustes propriétés analgésiques sans induire de déficit neurologique ni musculaire [719]. La voie intranasale pourrait être une voie d'administration de choix [869].

Une formulation analgésique combinant la cobrotoxine, le chlorhydrate de tramadol et l'ibuprofène (dénommée Keluoqu, Ketongning [637] ou CKLQ) a été mise sur le marché chinois pour le traitement de la douleur [645].

Le délai d'apparition de l'effet analgésique médié par la cobrotoxine étant de 1 à 3 heures, son application clinique dans le traitement de la douleur cancéreuse était compromise. Toutefois, un essai clinique visant à évaluer l'effet du composé CKLQ dans la douleur cancéreuse chronique modérée à sévère a été réalisé en 2006. 89,2% des patients ont été soulagés après une dose unique de CKLQ. De plus, CKLQ a un début d'action et un degré de soulagement de la douleur similaires à ceux du chlorhydrate de tramadol et la durée de sa réponse est significativement plus longue [860], [645]. Une équipe chinoise a également déposé un brevet au sujet de l'emploi de cobrotoxine pour la fabrication d'un médicament pour traiter l'arthrite [870].

5.6.1.4 Cobratoxine

Naja siamensis et *Naja kaouthia* produisent l' **α -cobratoxine**. Cette neurotoxine possède aussi des effets analgésiques, rendus possibles par sa fixation irréversible aux récepteurs de l'acétylcholine neuronaux et périphériques [871]. La toxine se lie sur les récepteurs nicotiques musculaires au repos, empêchant ainsi leur activation. Il y aurait également une implication du système sérotoninergique dans l'effet analgésique [854].

L'action analgésique de la cobratoxine a été investiguée dans l'étude de Chen *et al.* avec des souris. Les voies intrapéritonéale et intra-ventriculaire cérébrale ont démontré une activité analgésique dose-dépendante de la toxine. Le système opioïde ne semble pas être impliqué et la cobratoxine n'induit pas de toxicité musculaire ni neurologique [872]. Dans l'étude de Cheng *et al.* sur des rats, l'inhibition des réponses douloureuses par la cobratoxine a persisté pendant au moins deux heures, alors que l'administration de morphine n'a produit des effets antinociceptifs seulement pendant moins de trente minutes [854].

L'utilisation de la cobratoxine en tant qu'analgésique a été brevetée par Reid *et al.* aux États-Unis [873]. L'invention concerne la composition protéique et la méthode de traitement de la douleur chronique, spécifiquement pour le traitement de la douleur jusqu'ici intraitable adjointe à un cancer avancé [874].

Les scientifiques ont modifié chimiquement la cobratoxine afin de synthétiser la réceptine. La réceptine ne fait pas intervenir le système cholinergique central ; l'effet analgésique est médié par le système nerveux périphérique. Son intérêt par rapport à la cobratoxine est l'augmentation de la Dose Létale 50 (DL₅₀), indiquant un profil de sécurité renforcé [874], [645].

5.6.2 Toxines analgésiques de *Crotalus durissus terrificus*

Le venin du crotale sud-américain *Crotalus durissus terrificus* induit un effet antinociceptif de longue durée sur des modèles de douleurs inflammatoires, oncologiques et neuropathiques [875] qui est médié par l'activation des récepteurs opioïdes kappa et delta [876]. Le venin agirait en activant des canaux au potassium sensibles à l'ATP par l'intermédiaire du système de l'oxyde nitrique [877], [878].

Cet effet antinociceptif a été retrouvé après administration intrapéritonéale, per os et sous-cutanée chez la souris [879]. Bien qu'il soit médié par les récepteurs opioïdes, un traitement prolongé avec ce venin n'engage pas le développement d'une tolérance périphérique ou de symptômes d'abstinence lors du sevrage selon l'étude de Konno *et al.* publiée en 2008 [876]. Brigatte *et al.* notaient toutefois en

2001 que l'administration quotidienne de venin *per os* induit une tolérance au bout du neuvième jour [880]. Giorgi *et al.* ont quant à eux démontré que l'activité antinociceptive est dépendante de la dose et du temps et persiste après neutralisation du venin avec un antivenin spécifique. La séparation des constituants du venin a permis l'identification de composés actifs [881], [645].

5.6.2.1 Crotalphine

Un des composés actifs au pouvoir analgésiant du crotale est la **crotalphine**. Une de ses séquences est complémentaire à la crotoxine (une neurotoxine au potentiel cytotoxique, voir 5.4.7.2 *Neurotoxine de Crotalus durissus terrificus : la crotoxine*). La crotalphine a démontré une activité analgésique via les voies d'administration orale, intraveineuse et intraplantaire. Elle agit sur les douleurs inflammatoires [876] et neuropathiques. Dans les douleurs neuropathiques, l'effet antinociceptif de longue durée a dépassé celui observé avec les médicaments analgésiques standards [882]. L'effet est à médiation des systèmes aux opioïdes [882] avec une implication du système de l'oxyde nitrique [883] et du système des cannabinoïdes. La récente étude de Bressan *et al.* témoigne d'une interaction avec les canaux ioniques : la crotalphine désensibilise les canaux ioniques TRPA1 pour atténuer l'hyperalgésie inflammatoire [884]. Ce peptide présente un réel intérêt dans le traitement de la douleur chronique [883], [645].

5.6.2.2 Crotoxine

Outre ses propriétés antitumorales discutées précédemment, la **crotoxine** possède un effet analgésique. Cet effet a été démontré par la réduction de l'utilisation de morphine chez 18 patients atteints de tumeurs solides sur les 23 traités dans l'étude de Cura *et al.* (2002) [816]. En 2006, les effets analgésiques dose-dépendants ont été confirmés en recherche préclinique sur des souris par Zhang *et al.* [885]. Pour ces auteurs, ainsi que les chercheurs Zhu *et al.* [886], les récepteurs muscariniques et opioïdes ne sont pas impliqués dans les effets antinociceptifs de la crotoxine. Or, Nogueira-Neto *et al.* mirent en évidence en 2008 que le mécanisme d'action de la toxine fait appel aux récepteurs muscariniques centraux (ainsi que les récepteurs noradrénergiques et sérotoninergiques centraux) [887]. *In fine*, la crotoxine inhiberait les douleurs aiguës en activant les récepteurs à la sérotonine centraux et stopperait les douleurs chroniques de provenance nerveuse par l'activation des récepteurs muscariniques et sérotoninergiques centraux [871], [645].

5.6.2.3 Crotamine

Un troisième composé responsable de l'effet analgésique du crotale est la **crotamine**. Outre ses propriétés antitumorales et son potentiel thérapeutique dans la myasthénie grave, cette toxine induit une action analgésiante dépendante de la dose et du temps chez les souris lors de son administration par voie intra-péritonéale et sous-cutanée. Potentiellement médiée par le système opioïde, elle a été comparée à la morphine. Il en résulte une action 30 fois plus puissante que celle-ci (500 fois sur une base molaire). L'effet serait central et périphérique et sa toxicité serait plus faible que celles des autres toxines analgésiantes du serpent évoquées ci-dessus [888], [871], [645].

L'Annexe 14 résume les toxines ophidiennes au potentiel thérapeutique en analgésie.

5.7 Potentiel thérapeutique en microbiologie

On estime que d'ici 2050, 10 millions de décès dans le monde seront directement liés à la résistance aux antimicrobiens [889] ; l'émergence de bactéries résistantes aux antimicrobiens est une menace pour la santé publique [890]. L'un des facteurs clés de la résistance bactérienne est la formation de biofilms [891] et 80 % des infections chroniques seraient causées par un biofilm [892].

Des antimicrobiens dotés de nouveaux mécanismes sont plus que nécessaires pour faire face au péril induit par le développement des résistances bactériennes.

Les venins de serpents pourraient en ce sens présenter un potentiel thérapeutique prometteur pour la découverte de nouveaux antimicrobiens. Des enzymes ophidiennes (qui auraient évoluées pour prévenir la colonisation bactérienne de la glande à venin [893]) pourraient trouver une application dans l'offensive contre les biofilms.

En général, les composés peuvent inhiber la formation de biofilms soit directement en tant que molécules antivirulentes en ciblant les voies de production des biofilms, soit indirectement par le biais de leur activité antimicrobienne contre les biofilms [893].

Quelques exemples récents de l'approche indirecte font état de l'activité anti-biofilm de venins de serpents [893]. Des chercheurs irlandais ont démontré en mars 2023 la capacité des venins de deux serpents d'importance médicale, *Bitis arietans* (un vipéridé) et *Naja samarensis* (un élapidé) d'inhiber la formation de biofilms contre *Staphylococcus aureus* (le staphylocoque doré) [893], une des bactéries causant la majorité des infections nosocomiales [894]. D'autres études de 2020 révélaient déjà que les familles de protéines des toxines à trois doigts, des LAAOs et des PLA₂ pouvaient être des composants

clés inhibant la formation de biofilms [895], [896], que ce soit contre les bactéries à Gram négatif ou bien à Gram positif y compris contre le staphylocoque doré [897], [898], [899].

Le venin de serpent possède aussi une activité anti-biofilm directe par des molécules antivirulentes (qui ciblent spécifiquement les facteurs de virulence, sans affecter la croissance bactérienne [893]). Elle a été démontrée par Klein *et al.* en 2015 et par Aguilar *et al.* en 2019 ; ces deux recherches ont rapporté l'activité anti-biofilm contre *Staphylococcus aureus* de la lectine extraite du venin du serpent *Bothrops jararacussu* [900], [901].

Toutes ces études positionnent le venin de serpent en tant que candidat idéal dans la recherche en microbiologie pour la découverte de molécules anti-biofilms innovantes ; la découverte d'une molécule antivirulente contre un agent pathogène résistant pourrait conduire à la prochaine génération d'antibiotiques [902].

On pourrait également imaginer pouvoir utiliser le venin de serpent en tant que produit ajouté sur les matériaux et les peintures utilisés pour les revêtements à l'hôpital (poignées, portes), afin que les surfaces deviennent aseptiques, tout comme pour empêcher le développement des biofilms sur les dispositifs médicaux implantables tels que les prothèses. Des travaux futurs pourraient envisager d'isoler et de caractériser ces composés anti-biofilms.

5.8 Potentiel thérapeutique en homéopathie

Certains laboratoires pharmaceutiques homéopathiques français commercialisent des souches homéopathiques d'origine animale à partir de la 8^e décimale. Les venins de serpents constituent des médicaments homéopathiques pour les besoins de la prescription médicale anthroposophique [903]. On peut citer les souches *Lachesis mutus* [904], *Vipera Redi* [905], *Vipera Torva* [906], *Vipera berus* [907], *Elaps corallinus* [908], *Crotalus horridus* [908], *Bothrops lanceolatus* [908], ou *Naja tripudians* [908], la plus connue restant la première, préparée à partir du venin du serpent éponyme et dont les préparations magistrales sont utilisées dans les pharyngo-amygdalites hyperaigües, les abcès rétro pharyngés et les maladies infectieuses hyperpyrétiques à évolution septique [909]. D'autres indications de l'homéopathie ophidienne sont les problèmes vasculaires du cœur accompagnés de douleurs angineuses, la migraine, la toux sèche et les maladies paralysantes comme la poliomyélite [652]. En Amérique, la Nyloxine est un médicament relevant de la pharmacopée homéopathique issu du venin de cobra asiatique qui est commercialisé sous forme de spray nasal ou de gel topique [910].

5.9 Médecine ancestrale

Dans les pratiques ancestrales traditionnelles, le venin de serpent fait l'objet d'un intérêt particulier. Dans la médecine Ayurvédique, le venin de cobra est utilisé pour guérir les affections des articulations [911] (voir 5.6 *Potentiel thérapeutique en analgésie*). Dans l'Antiquité, Aristote avait exploité la richesse de la symptomatologie des envenimations de serpent pour introduire dans des remèdes anciens de multiples produits provenant des serpents comme leur venin, leur sang et leur viscères [3]. La Thériaque (Figure 40), préparation utilisée depuis l'Antiquité jusqu'à son retrait de la Pharmacopée française en 1908, intégrait des trochisques de vipère [912], [913] et était initialement utilisée contre les morsures de serpents venimeux [914]. Aussi à cette époque, le serpent venimeux est souvent utilisé dans sa totalité dans de nombreuses préparations. Broyé ou macéré, l'animal est censé communiquer les propriétés qui sont prêtées à son venin dans le liquide dans lequel il baigne [2]. L'alcool de vipère (Figure 41), toujours en usage dans nos campagnes bien qu'interdit depuis 1979 en France en raison de l'élaboration de la loi de protection des reptiles [915], est une rémanence de ce mode de préparation.



Figure 40. La Thériaque
(Photos personnelles prises au Pharmaziemuseum der Universität Basel, le 09.02.2023)



Figure 41. Alcool vipérine [916]
(Le droit d'usage pour cette image a été vérifié – Creative Commons Licenses)

6 DISCUSSION

6.1 Les envenimations de serpent ; une maladie tropicale négligée ?

"Il n'y a aucune excuse pour que quelqu'un meure d'une morsure de serpent à notre époque. Peu importe qu'il se trouve aux États-Unis d'Amérique, ou en Thaïlande, au Nigeria, au Ghana, au Swaziland ou en Inde. Il n'y a tout simplement aucune excuse pour cela. Nous avons la science, nous avons la technologie, nous avons des gens qui ont le cœur de s'assurer que des solutions soient disponibles (...) Si nous voulons sauver des vies et des membres, il est temps que le monde entier se réveille face à ce problème important qui, pendant de nombreuses années, a été lié sans aucun intérêt (...) Le fardeau de la morbidité et de la mortalité est énorme, mais l'investissement dans la recherche et les interventions est en fait minuscule en comparaison. Cette tragédie mondiale est le résultat direct d'un manque de reconnaissance politique et d'actions coordonnées à tous les niveaux de la communauté mondiale de la santé publique (...)

Elle a besoin d'une volonté politique ; elle a besoin d'une certaine hiérarchisation et d'une inclusion politique. Et la seule organisation qui puisse le faire est l'Organisation mondiale de la santé (OMS). » [56]

Dr. David Williams, président de l'initiative mondiale contre les morsures de serpent

"Cette crise de santé publique a été sous-estimée, négligée, oubliée, voire niée. » [56]

L'importance des envenimations de serpents pour la santé publique a été largement ignorée par la science médicale [17], [380]. Les serpents ne sont pas encore suffisamment considérés en tant qu'agents vecteurs de maladies humaines [10] et les envenimations ophidiennes ne reçoivent pas l'attention qu'elles méritent [7] ; elles ne bénéficient que de peu de soutien, de financement [247] ou de programmes visant à en réduire le fardeau [425]. Pour autant, c'est une maladie "prête à l'emploi", en ce sens qu'il existe un traitement efficace (l'antivenin) et que d'autres interventions transversales sont disponibles pour renforcer les systèmes de santé, responsabiliser les communautés et encourager le changement de politique [12].

Les victimes n'ont pas de voix politique [526], [7], [509] et Médecins Sans Frontières parle d'une "urgence de santé publique passée sous silence" [223]. Bien qu'il s'agisse d'une menace mondiale, la

morsure de serpent reste un problème principalement socio-économique, touchant les communautés les plus démunies. En outre, contrairement aux maladies infectieuses auxquelles le monde accorde une plus grande attention, la nature non infectieuse de la morsure de serpent pourraient également contribuer au fait qu'elle soit négligée [8], [186], [471], [219], [7]. D'autres raisons pourraient être la catégorisation historique de la morsure de serpent comme un accident / une blessure plutôt que comme une maladie tropicale, le fait qu'elle ne puisse être éradiquée [8], le manque de données précises démontrant la charge médicale et socio-économique de la maladie [380], son traitement complexe et coûteux, les priorités concurrentes en matière de santé tropicale [210] et le fait qu'elle ne représente pas un risque pour la santé des populations de la majorité des pays à haut revenu [7].

Quelles que soient les raisons, la faible sensibilisation au niveau mondial entrave les nouvelles interventions, les ressources sanitaires adéquates et la disponibilité des soins de santé [286]. Dans les pays en développement, où les morsures de serpent sont les plus répandues, aucune des conditions requises pour une gestion correcte des suites n'est remplie [6], pourtant dans ces mêmes pays, l'urgence du traitement s'oppose à la désorganisation des unités sanitaires [292] et des mauvaises priorisations établies par les politiques de santé. Ces insuffisances du système de santé qui s'accroissent ne peuvent que renforcer la méfiance de la population à l'égard de la médecine contemporaine d'influence occidentale [292]. Il y a une nécessité urgente d'une répartition équitable des ressources [239] pour faire face au problème des morsures de serpent.

Même si l'incidence des morsures de serpent et de l'envenimation diminue progressivement avec l'augmentation de la densité de population (les zones les plus densément peuplées étant moins propices à l'habitat des serpents) [239], les zones rurales pauvres et isolées pourraient rester condamnées sans mesures urgentes de sécurité prises par les dirigeants.

De plus, les estimations futures ne tendent pas vers une diminution des envenimations. Le changement climatique mondial et la population en constante augmentation [230], [247] est susceptible d'augmenter l'incidence des morsures de serpent. Plusieurs études récentes suggèrent une possible augmentation des conflits entre l'homme et le serpent, ces derniers réagissant par une modification de leur répartition et de leurs comportements [355], [917], [186]. Si les projections actuelles au sujet du changement climatique sont correctes, cela pourrait entraîner une augmentation de la charge annuelle des morsures de serpent de 31,3 % au Sri Lanka au cours des 25-50 prochaines années [918]. Il est urgent d'inverser cette tendance et d'accorder l'attention nécessaire à ce problème de santé. Comprendre la distribution des serpents venimeux et leur charge potentielle sur les systèmes de santé aux niveaux régional, national, et mondial est indispensable pour réduire et contrôler efficacement les morsures qu'ils occasionnent [534] ; l'habitat est un indicateur de risque des morsures [520]. Les tentatives mal informées d'affaiblissement des conflits entre l'Homme et la faune sauvage peuvent exacerber la

situation [535] ; connaître et comprendre ces contextes est donc crucial ; les conflits entre l'homme et le serpent résultent de la combinaison de la répartition des serpents et du comportement de l'homme. La radiotéléométrie peut être utilisée pour évaluer les interactions entre les serpents et l'homme, y compris les techniques d'atténuation et de prévention des conflits [355].

Un obstacle majeur à la réduction efficace de l'impact mondial de l'envenimation par morsure de serpent a été l'absence de considération de cette maladie dans le programme mondial de santé publique [12]. Ce n'est qu'en 2009 qu'elle a été reconnue et inscrite par l'OMS sur la liste des maladies tropicales négligées (MTN) [919]. Par la suite, cette reconnaissance a été abandonnée en 2013 [186], [919]. L'abandon de cette liste résulte en une diminution de la probabilité de mise en œuvre de programmes de soutien financiers pour la maladie [219].

En 2015, la décision de Sanofi-Pasteur de cesser la production de son antivenin FAV-Afrique [312] inquiète et provoque de nouveaux appels à une action urgente [380].

En juin 2017, confrontée à la gravité de cette maladie, et grâce à une campagne menée par Global Snakebite Initiative [920], Health Action International, Médecins Sans Frontières, la Société africaine de vénimologie, avec l'appui du gouvernement du Costa Rica et 17 autres pays [921], l'OMS a reclassé dans la catégorie A de la liste des maladies tropicales négligées prioritaires les envenimations de serpents [226], [229], [290], [529], [595], [919], [922], [923], [219], [247], [11].

Le terme négligé fait référence à la fois au fait que ces maladies ne suscitent pas l'intérêt des grandes entreprises pharmaceutiques pour la production de médicaments et de vaccins, mais également au fait que la recherche dans ce secteur dépend de ressources insuffisantes [8], [924]. Jusqu'à 2010, où une directive visant à soutenir la production, le contrôle et la réglementation des antivenins avait été publiée [46], l'objectif principal de l'OMS était de proposer des recommandations pour leur fabrication. Néanmoins concomitamment à l'ajout en catégorie A des MTN en 2017, le groupe de travail de l'OMS sur l'envenimation ophidienne a été créé [427]. De plus, le Conseil exécutif de l'OMS a récemment recommandé à l'Assemblée mondiale de la santé une résolution sur l'envenimation par les morsures de serpents [925], [286], [926], qui a été adoptée en mai 2018 [286], [380], [167], [923], avec un objectif d'implémentation des mesures de contrôle ciblant les envenimations de serpents [270]. En 2019, l'OMS a lancé une stratégie de prévention et de lutte contre l'envenimation ophidienne [229], [380], [427], [927] afin de réduire de moitié le nombre de décès et de handicaps dans le monde d'ici 2030 [229], [928], [927], [167], [278]. Pour atteindre cet objectif, la stratégie préconise une approche systémique et multidisciplinaire axée sur l'amélioration des traitements, le renforcement des systèmes de santé, l'engagement des communautés, la création de partenariats et la mobilisation des ressources. Les objectifs sont plus ambitieux et une feuille de route détaillée (Figure 42) a été établie à l'échelle mondiale avec les objectifs suivants [427]:

1. « Veiller à ce que des traitements sûrs et efficaces soient accessibles et abordables pour tous ;
2. Donner aux communautés régionales, nationales et locales les moyens d'agir de manière proactive ;
3. Renforcer les systèmes de santé pour obtenir de meilleurs résultats ;
4. Mettre en place une coalition mondiale solide de partenaires pour sensibiliser, mobiliser les ressources, coordonner les actions et garantir la réussite de la mise en œuvre de la feuille de route ».



Figure 42. Feuille de route de la stratégie de prévention et de lutte contre l'envenimation par les morsures de serpent de l'OMS

Les objectifs concrets consistent à fournir au moins 500 000 traitements antivenimeux efficaces en Afrique subsaharienne chaque année d'ici 2024. D'ici à la fin de l'année 2030, l'objectif est de fournir, à l'échelle mondiale, 3 millions de traitements efficaces par an dans des régions spécifiques [380].

Image de l'article « Strategy for a globally coordinated response to a priority neglected tropical disease: Snakebite envenoming », Williams *et al.* (2019)

Coïncidant avec la Journée internationale de sensibilisation aux morsures de serpents [920], l'OMS a organisé un deuxième webinaire public le 19 septembre 2022 dans le but de présenter une actualisation de la mise en œuvre de la stratégie [927]. Depuis son lancement, l'attention politique et scientifique s'est considérablement accrue, même si le financement reste un facteur limitant [247], [527].

L'OMS a aussi pour objectif de passer d'un marché dans lequel une faible production d'antivenins à un coût unitaire élevé entraîne une demande et une distribution faibles qui aboutissent à une accessibilité et un prix déplorables [7], à un marché dans lequel l'accès et le prix sont équitables en raison d'une production plus élevée à un coût plus faible résultant d'une confiance accrue du marché, d'une demande plus forte, d'un approvisionnement amélioré et d'une distribution plus large [380]. Il faut transformer le cercle vicieux d'autoperpétuation de la situation actuelle des antivenins en cercle vertueux. La Figure 43 représente la transformation du cercle vicieux en un cercle vertueux par l'application judicieuse de quelques politiques simples couplées à une offre accrue d'antivenin [309].



Figure 43. Cercle vertueux pour améliorer la situation actuelle des antivenins [309]
 Image adaptée et traduite de l'article « Bringing antivenoms to Sub-Saharan Africa », Stock *et al.* (2007) [309]

Une prochaine étape serait d'inclure les antivenins dans les produits nécessitant une préqualification par l'OMS [380] (un processus pour évaluer et maintenir la qualité des médicaments achetés par les organisations donatrices [247]). Comme cela a été démontré avec les médicaments combinés à dose fixe pour le VIH, la préqualification de l'OMS facilite la pénétration du marché et augmente la disponibilité de produits de santé de qualité assurée là où ils sont les plus nécessaires [532]. Un processus similaire à la préqualification est actuellement en cours d'adaptation pour être utilisé avec les antivenins [247] mais une telle voie ne sera possible que si les obstacles techniques (tels que l'obligation d'établir des normes de référence appropriées, des spécifications minimales de conception des produits et des voies d'acquisition de preuves cliniques solides) sont financés et surmontés [380].

Ces évolutions, ainsi que les efforts supplémentaires déployés par diverses parties prenantes, ont suscité un intérêt croissant pour ce problème de santé publique dans de nombreuses régions [263]. Cependant, comme l'envenimation par les morsures de serpents n'a été officiellement ajoutée à la liste des MTN par l'OMS que trop tardivement, elle n'a pas encore été intégrée dans les programmes régionaux de lutte contre les MTN de tous les pays [263]. Les morsures de serpent restent à ce jour l'une des MTN les moins étudiées et les moins dotées en ressources [519] ; les ressources allouées n'étant pas à la hauteur de son fardeau [7], [929].

Dans une étude qui a évalué le financement pour assurer la santé mondiale par 42 grands donateurs, le financement annuel direct en dollars des donateurs pour 8 des dix maladies tropicales négligées allait de 3,30 \$ par année de vie corrigée de l'incapacité pour les infections par nématodes intestinaux à 146,96 \$ pour l'onchocercose [434]. Il n'y a aucune preuve qu'un montant quelconque ait

été versé pour les envenimations ophidiennes par ces donateurs pendant la période de l'enquête (1996-2003) [243]. Les morsures de serpent ne bénéficient pas du même soutien que les problèmes de santé publiques que sont le paludisme, le VIH, la tuberculose, la filariose et d'autres [56]. Cela est dû en grande partie à la démographie des populations touchées et à leur manque de voix politique [7], [351], [423].

Selon la 6^e conférence internationale sur l'envenimation par les morsures de serpent et les piquûres de scorpion en Afrique [342], il est nécessaire de financer les antivenins en partageant leurs coûts avec les parties prenantes afin d'améliorer l'accessibilité des antivenins pour les patients à faibles revenus. Une initiative internationale de financement semblable à celles qui existent pour les maladies évitables par la vaccination pourrait être essentielle [533], [290]. L'accessibilité des antivenins doit être assurée par un financement approprié, défini après des enquêtes anthropologiques sur l'acceptabilité du prix par la population concernée [342]. En effet, un système de soins de santé équitable [460] qui répond avec efficacité aux besoins de la population est essentiel pour rompre le cycle de la pauvreté.

En 2019, le Wellcome Trust en Grande-Bretagne, un des plus gros financeurs de recherche en biologie, a investi 80 millions de livres sterling pour la recherche et le développement des morsures de serpents. Cet investissement vise à moderniser la production d'antivenins et à développer la prochaine génération de traitements [930].

Stimuler la recherche dans les domaines prioritaires où il existe actuellement des lacunes importantes garantira le développement d'outils appropriés, et la création de partenariats stratégiques permettra de s'assurer que les aboutissants de la recherche soient effectivement traduits en nouveaux outils cliniques et de santé publique afin de réduire la charge des envenimations.

Certes, le défi de construire un argumentaire pour une MTN qui ne peut être éliminée et pour laquelle il n'existe pas de "remède" universel unique est considérable [380]. Toutefois, des preuves démontrent qu'un traitement efficace peut réduire considérablement la mortalité de 85 à 88 % et augmenter les comportements positifs en termes de recherche de soins de santé [378], [454].

Nous devons nous efforcer davantage de faire connaître ce fléau et établir des lignes directrices efficaces. Une étude sur la qualité des lignes directrices sur les morsures de serpents écrites par l'OMS a montré que la participation des parties prenantes était insuffisante, la rigueur méthodologique médiocre et les intérêts concurrents mal gérés. Les directives constituant le pivot crucial de l'action visant à vaincre la mortalité et la morbidité, et étant d'une grande influence dans des pays où il existe un manque de capacités nationales pour l'élaboration de directives locales, il est plus qu'essentiel de veiller à l'élaboration correcte de ces directives [377].

En tant que nouvelle MTN, le suivi et l'évaluation des morsures de serpent devraient refléter les « Objectifs de Développement Durable » qui existent pour d'autres maladies tropicales négligées. Ces objectifs visent à "mettre fin aux épidémies" de ces maladies d'ici 2030 [931] en « ne laissant personne derrière » [932]. Ils se réalisent par le biais de la déclaration, de la surveillance et de la notification systématiques [175], [931], [932], [167], [230] (qui est une contribution positive à l'amélioration de l'information [8]). En ce sens, l'OMS inclura les données des envenimations ophidiennes dans le référentiel de l'Observatoire mondial de la santé [933] et travaillera avec les pays et les partenaires pour amender la collecte, l'analyse et la communication des données de surveillance. Les systèmes de surveillance et de réponse sont la clé de l'élimination des maladies tropicales [934] et les programmes de réhabilitation [205] et de soins de santé mentale [204] sont essentiels dans la lutte des conséquences des MTN.

Sur les 24 MTN répertoriées par l'OMS, les morsures de serpent figurent parmi les plus meurtrières [529] ; ce sont l'une des plus importantes en termes d'incidence, de mortalité et de séquelles [175]. Selon David Williams, toxinologue/herpétologue à l'université de Melbourne, et directeur général de l'organisation Global Snakebite Initiative, les morsures de serpent sont la plus négligée de toutes les maladies tropicales dites négligées [56], [186], [72] : elles tuent plus de personnes que les autres maladies tropicales négligées réunies [935]. Pour d'autres, plutôt que négligées, elles sont surtout incomprises [936].

"Les morsures de serpent sont inévitables, mais les décès et la morbidité qui en résultent ne le sont pas" comme on peut le lire sur le site du Wellcome Trust [528]. Contrairement à d'autres vecteurs de MTN, les serpents venimeux ne peuvent pas être éliminés, mais les envenimations peuvent être prévenues et contrôlées efficacement [351]. La déficience de la gestion des morsures de serpent est due à de multiples causes et nécessite des efforts de collaboration conjoints de la part des chercheurs, des fabricants d'antivenins, des décideurs politiques, des autorités de santé publique et des bailleurs de fonds internationaux [363]. Mr. Kofi Annan, ancien secrétaire général des Nations unies et Prix Nobel de la paix, rappelait peu avant son décès en août 2018 l'importance d'une réponse mondiale pour lutter contre les morsures de serpent [56], [937]. Son discours est rapporté en Annexe 15.

Les tâches scientifiques, technologiques et politiques nécessaires à l'amélioration de la prévention et du traitement des morsures de serpents sont présentées en Figure 44.



Figure 44. Tâches scientifiques, technologiques et politiques nécessaires à l'amélioration de la prévention et du traitement des morsures de serpents

Image adaptée et traduite de l'article « Confronting the Neglected Problem of Snake Bite Envenoming: The Need for a Global Partnership », Gutiérrez *et al.* (2006) [178]

Ce n'est qu'avec ces approches globales intégrées qu'il sera définitivement possible de réduire la souffrance humaine causée par les morsures de serpents venimeux.

Comme Bill Gates l'a déclaré ; « *les plus grandes avancées de l'humanité ne sont pas dans ses découvertes - mais dans la manière dont ces découvertes sont appliquées pour réduire les inégalités. Que ce soit par la démocratie, une éducation publique solide, des soins de santé de qualité ou de larges opportunités économiques, la réduction des inégalités est la plus grande réalisation humaine* » [938].

6.2 Des milliers de toxines mais peu médicaments à base de venin

Les venins de serpents peuvent être considérés comme des mini-bibliothèques de médicaments ; Chaque venin serait composé d'environ 100 à 500 composés pharmacologiquement actifs et il existerait entre 10 et 50 millions de composés naturels susceptibles d'être utilisés pour la découverte de médicaments. Cependant, moins de 0,01 % de ces toxines ont été identifiées et caractérisées [34]. Considérant la source inépuisable de toxines au potentiel thérapeutique démontré, on peut s'interroger

sur les raisons du maigre nombre de médicaments à partir de venin commercialisé après des décennies de recherche. La publicité que l'on fait du potentiel thérapeutique ophidien ne prend pas en compte les obstacles existants dans nos systèmes de recherche scientifique et de développement de médicaments où la continuité entre une découverte et une application semble fractionnée.

Des difficultés certaines à obtenir des sources fiables de venins en quantité suffisante ainsi que des difficultés à purifier et caractériser en détail les toxines subsistent, couplées au nombre limité de groupes de recherches spécialisés dans ce domaine [34].

D'autres raisons pourraient expliquer cette situation ; la communauté scientifique n'est pas consciente dans son entièreté du large potentiel thérapeutique des composés dérivés du venin ophidien ; L'idée (fausse) selon laquelle les composés ne conviennent qu'au développement de cytotoxines, d'hémotoxines ou de neurotoxines et ne constituent pas une source viable pour la production d'une plus grande variété de médicaments persiste encore [939] .

De surcroît, la découverte traditionnelle de médicaments repose sur des approches de criblage pour l'identification des molécules candidates qui interagissent avec la cible d'intérêt. Cependant, l'utilisation de venins dans ces criblages s'est avérée difficile en raison de leur complexité [939].

Par ailleurs, il est difficile de développer des médicaments à base de venin actifs par voie orale (peptidomimétiques) qui ne rivalisent généralement pas avec la puissance et la spécificité des peptides directement isolés du venin, qui ont généralement une surface de contact beaucoup plus grande avec leurs récepteurs [940].

En outre, l'application de ces molécules dérivées de venins nécessite des essais précliniques et cliniques approfondis en termes d'efficacité et de sécurité.

Selon Glenn King, professeur de biochimie à l'université du Queensland en Australie et spécialiste des venins d'araignées, la rareté des médicaments dérivés de venin approuvés ces dernières années est due en partie au fait que « *nous recherchons des choses plus difficiles. La plupart des premiers médicaments à base de venin agissaient sur des enzymes du système cardiovasculaire, comme les enzymes de coagulation, qui ont tendance à n'avoir qu'un ou plusieurs sous-types à cibler pour un médicament. Aujourd'hui, le développement de médicaments vise à cibler les maladies du système nerveux, ce qui implique la conception de médicaments capables d'agir sélectivement sur les canaux ioniques, qui peuvent avoir des dizaines de sous-types difficiles à distinguer* » [941].

Il existe un large fossé entre la phase initiale de découverte de médicaments et leur utilisation dans des essais thérapeutiques à haut niveau de preuve. Les candidats médicaments doivent réussir de nombreux tests *in vitro* et *in vivo* pour établir leur pharmacologie, leur biochimie et leur cancérogénicité

afin d'évaluer leur sécurité avant de passer aux phases sur l'Homme. Le métabolisme des médicaments et les propriétés pharmacocinétiques des toxines animales sont des facteurs clés qui doivent être optimisés. Afin de répondre aux exigences réglementaires, ces tests sont chronophages et coûteux. Les nouveaux médicaments doivent répondre à des normes très strictes pour être commercialisés, ils doivent démontrer une supériorité en termes d'efficacité par rapport aux thérapeutiques de classe pharmacologique équivalente déjà présents sur le marché et doivent prouver un rapport coût-efficacité intéressant. C'est rarement le cas.

D'autre part, les programmes de développement de médicaments sont régulièrement interrompus. Les raisons principales sont des litiges en matière de propriété intellectuelle, des changements dans le directoire ou des manquements financiers. Au même titre, le manque de publications de données importantes complique la continuité des programmes de développement [637].

Un autre point bloquant demeure dans le fait que la plupart des recherches sur les venins se font dans le secteur public. Or, le développement de thérapeutiques a lieu dans le secteur privé. La porosité entre le domaine public et le domaine privé reste encore globalement limitée, malgré le développement de pépinières de « start-up » universitaires. Alors que la recherche fondamentale sur le venin ophidien est l'apanage du domaine public, la traduction de ces recherches fondamentales en application clinique doit se faire dans le domaine privé. Toutefois, il existe des contraintes intrinsèques au domaine privé inexistantes dans le domaine public ; par exemple des contraintes commerciales de développement (même s'il existe des moyens financiers relatifs au domaine privé qui outrepassent ceux du domaine public).

Pour conclure, un des secrets de l'augmentation du nombre de molécules commercialisées est la réduction de la toxicité et l'amélioration du profil de sélectivité des toxines. L'approche propriétaire de la « Matrice de Découverte de Venin Ciblé » permettant l'identification de composés intéressants, la validation des résultats et la preuve du concept, pourrait perfectionner la stabilité ou la biodisponibilité du médicament [939]. A l'avenir, la progression des techniques de conception moléculaire combinées au criblage de chimiothèques pourrait rendre possible le développement de peptidomimétiques [940].

Les améliorations techniques et le travail interdépendant des secteurs public et privé devraient permettre d'accroître le nombre de médicaments commercialisés à partir des venins de serpents.

7 CONCLUSION

Comment approcher l'envenimation ophidienne dans le futur ?

La majorité des initiatives visant à étudier les envenimations ophidiennes et leurs traitements abordent le problème d'un point de vue biomédical et technologique. Malgré l'important héritage scientifique et clinique généré par cette vision, des lacunes importantes subsistent dans notre compréhension d'autres aspects très pertinents de ce problème et de ses solutions. Les approches visant à faire face à ce problème de santé publique doivent aller au-delà de ces paradigmes et doivent englober dans un futur proche des perspectives socio-ethniques, socio-économiques et anthropologiques [570], [355], [383].

La compréhension de l'écologie des hôtes et des vecteurs, en plus des agents pathogènes, a été essentielle pour le contrôle des zoonoses, mais on ne peut pas en dire autant des morsures de serpents [942]. Par surcroît, les études démographiques, spatiales et comportementales sont nécessaires pour améliorer notre compréhension des raisons pour lesquelles les morsures de serpents se produisent [355]. La production de ces connaissances est la clé de voûte des actions futures en matière d'éducation, de prévention, d'accessibilité au traitement, d'allocation des ressources, de responsabilisation des communautés et de renforcement des systèmes de santé dans les pays endémiques [289].

En travaillant ensemble, nous pourrions sauver la vie de dizaines de milliers de nos semblables dans les régions les plus pauvres et les plus marginalisées du monde.

Le venin ophidien : Eldorado des prochaines innovations thérapeutiques ?

La multiplicité des effets bénéfiques du venin n'est plus à démontrer. Le venin ophidien offre une source quasi inépuisable de candidats médicaments au potentiel thérapeutique, diagnostique et de recherche sur le système cardiovasculaire, sur l'hémostase, en oncologie, en neurologie, en analgésie, et en microbiologie. C'est en 1981 qu'a été commercialisé en France pour la première fois un médicament issu d'une protéine de venin de serpent. En 2023, quatre médicaments dérivés de venin ophidien disposent d'une AMM pour le marché français ; le captopril et l'enalapril pour l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque ainsi que l'eptifibatide et le tirofiban dans la prévention des infarctus du myocarde [626], [634], [635], [656], [662].

Ce chiffre reste faible par rapport aux 500 composants potentiellement pharmacologiquement actifs dans chaque venin de serpent ; seuls 0,01% ont été étudiés à ce jour [34]. Les venins de serpents pourraient comporter en leur sein les prochaines innovations thérapeutiques aux effets déterminants dans des affections de grande envergure touchant des millions de personnes à travers le monde. Le développement de nouveaux peptidomimétiques intéresse la recherche. Les améliorations techniques du futur et un travail interdépendant des secteurs public et privé permettraient de transformer les toxines en applications thérapeutiques et de développer la prochaine génération d'anticancéreux ou d'antibiotiques.

J'ai essayé de montrer par cette étude le double regard porté sur le serpent. Animal dangereux, mortel, source de souffrances physiques et morales : c'est le premier regard qu'il oblige, et qui a fait de lui un monstre. Par ailleurs l'homme l'a divinisé sur la route des dieux. Il semble ainsi s'imposer par la force de ses crochets et taire toute réponse. Pourtant c'est dans ce sillon que se cache une ambiguïté qui s'exprime en défi. Dans ce corps qui avance en rampant, au sein de cet arsenal de défense, des molécules s'alignent, salvatrices. Elles répondent à une multitude de problèmes pathologiques.

De cette mare fangeuse un rayon éclaire les sciences. Une fois de plus la mort et la vie se côtoient, se narguent, se répondent.

Annexe 1

MÉCANISME DE LA TRANSMISSION NEUROMUSCULAIRE

LA COMMANDE DE LA CONTRACTION MUSCULAIRE est réalisée par l'intermédiaire de cellules nerveuses spécialisées, les motoneurones, dont les corps cellulaires sont situés dans la moelle épinière. Les motoneurones émettent un long prolongement, l'axone, dont l'extrémité ramifiée entre en contact avec plusieurs fibres musculaires par des structures spécialisées, les synapses, schématisées dans la figure 1 ci-dessous. L'ensemble des axones constitue le nerf et l'ensemble des fibres musculaires, le muscle.

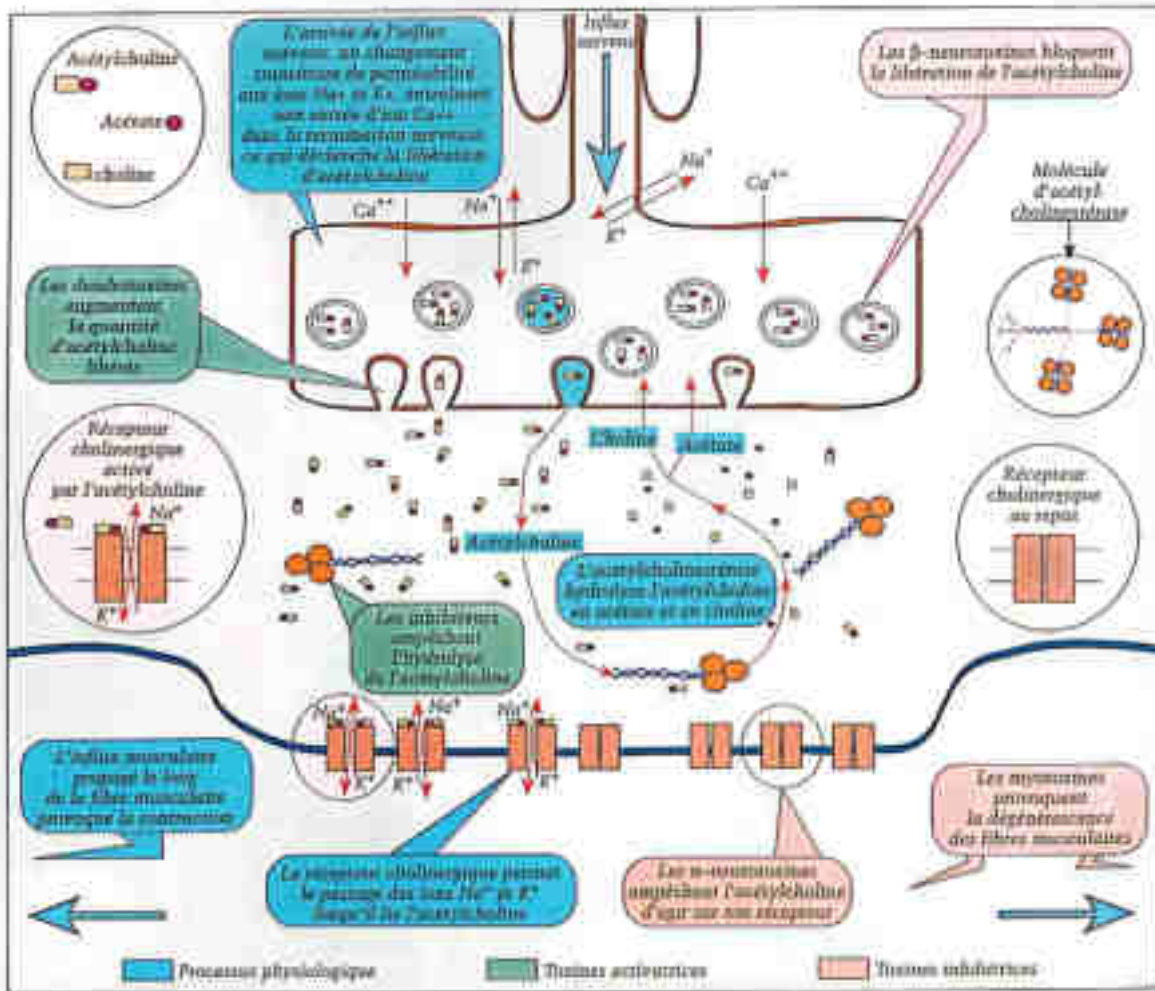
L'influx nerveux parcourt l'axone du corps cellulaire jusqu'à son extrémité synaptique, mais n'est pas transmis directement à la fibre musculaire. En fait, le passage du signal nerveux du nerf au muscle est établi par l'intermédiaire d'une substance chimique, l'acétylcholine. Celle-ci est synthétisée par la terminaison

nerveuse puis est stockée dans les vésicules synaptiques. L'influx nerveux qui évite la terminaison nerveuse déclenche la libération d'une petite quantité d'acétylcholine qui diffuse dans l'espace synaptique situé entre la terminaison nerveuse et la fibre musculaire, puis se lie sur un récepteur spécifique, le récepteur cholinergique. Cette interaction engendre une dépolarisation responsable de la formation d'un potentiel d'action musculaire qui est propagé le long de la fibre et qui entraîne sa contraction. L'acétylcholine est ensuite hydrolysée par une enzyme, l'acétylcholinestérase, en choline et en acétate, lesquels servent à sa resynthèse.

Les venins de serpents contiennent des neurotoxines qui interviennent à différents niveaux de cette série d'événements (voir tableau II et fig. 1). Certaines toxines présynaptiques, les β -neurotoxines, blo-

quent la transmission neuromusculaire en empêchant la libération de l'acétylcholine ; d'autres, les dendrotoxines, facilitent au contraire la transmission en augmentant la quantité d'acétylcholine libérée à chaque impulsion nerveuse. Les α -neurotoxines agissent en empêchant la liaison de l'acétylcholine sur son récepteur musculaire. Enfin, les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (les fasciculines) provoquent des contractions musculaires en prolongeant l'action de l'acétylcholine, et l'acétylcholinestérase de venin hydrolyse le neurotransmetteur.

Fig. 1 - SCHEMA DE LA TRANSMISSION NEUROMUSCULAIRE (d'après les principes neurophysiologiques de Asperit)



Annexe 1. Mécanisme de la transmission neuromusculaire

La transmission neuromusculaire est le processus par lequel les signaux électriques sont transmis des neurones aux muscles, permettant ainsi la contraction musculaire. Lorsqu'un potentiel d'action atteint l'extrémité d'un neurone moteur, des neurotransmetteurs, tels que l'acétylcholine, sont libérés dans la fente synaptique. Ces neurotransmetteurs se lient ensuite aux récepteurs présents sur la membrane des cellules musculaires, déclenchant ainsi la contraction musculaire.

Annexe 2

MÉCANISME DE L'HÉMOSTASE ET DE LA COAGULATION PLASMATIQUE

LORS D'UNE LÉSION VASCULAIRE, trois systèmes, interagissant entre eux, sont mis en jeu pour assurer l'arrêt du saignement (l'hémostase) : le pari vasculaire, les plaquettes sanguines et les facteurs plasmatiques de la coagulation sanguine.

La lésion vasculaire entraîne une contraction réflexive des muscles qui entraînent les vaisseaux sanguins, la libération du "facteur tissulaire" par les cellules endothéliales qui tapissent les parois internes des vaisseaux, et la mise en contact des structures sous-endothéliales avec le sang. Les plaquettes sanguines viennent adhérer aux structures ainsi exposées, ce qui provoque leur activation, se manifestant par un changement de forme et par la libération de certaines substances qui entretiennent et amplifient le phénomène. Ces premiers événements,

appelés hémostase primaire, ont pour conséquence le colmatage de la brèche vasculaire par l'agrégat plaquettaire et le déclenchement de la cascade d'activation qui conduit à la coagulation plasmatique.

Les surfaces sous-endothéliales exposées sont le point de départ de l'activation de la voie dite intrinsèque, car faisant appel à des facteurs présents dans le sang. Par ailleurs, le facteur tissulaire libéré dans le sang par les cellules endothéliales lésées déclenche l'activation de la voie extrinsèque.

Enfin, la modification de la membrane des plaquettes sanguines lors de la formation de l'agrégat plaquettaire entraîne l'apparition de sites caractéristiques au niveau desquels s'effectue l'activation des principaux facteurs enzymatiques de la coagulation plasmatique.

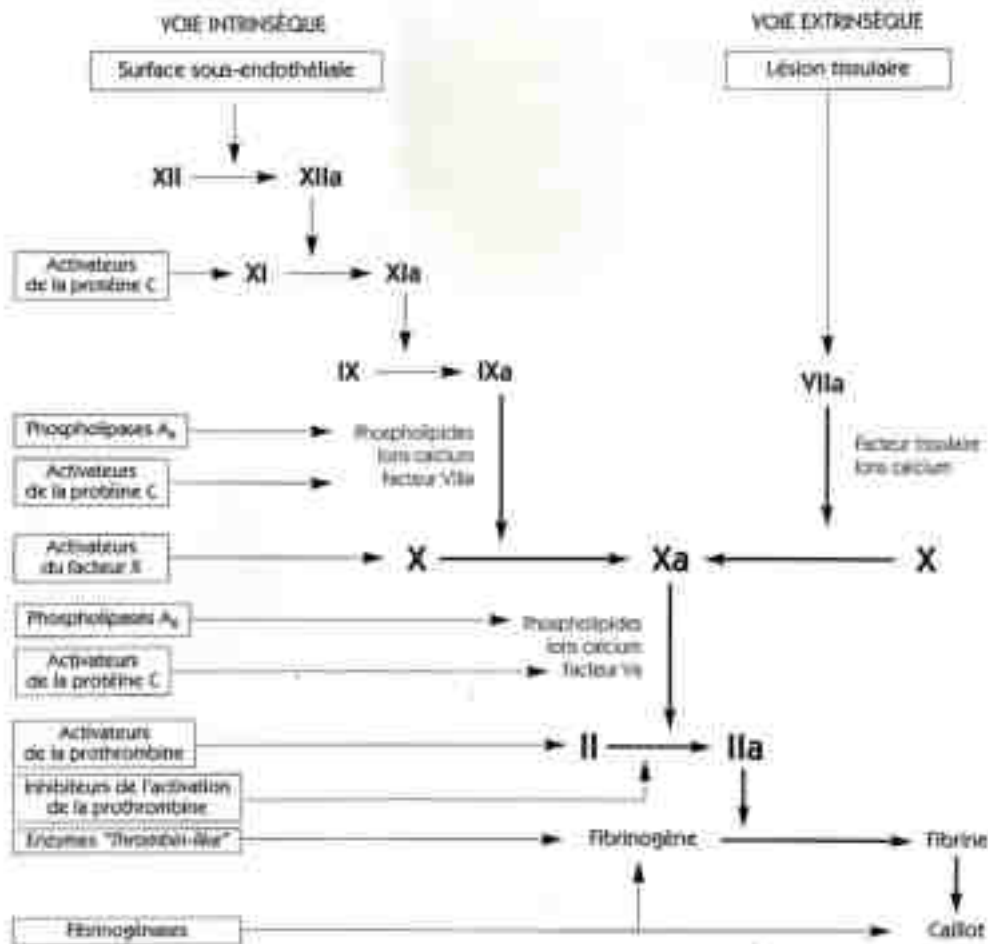
Ces facteurs plasmatiques existent dans le sang sous une forme inactive. Ils seront activés au cours d'une cascade d'activation qui présente un potentiel d'amplification considérable, car chaque facteur activé est une enzyme capable d'activer de nombreux autres facteurs. Il est commode de distinguer trois étapes au cours de cette cascade de réactions :

1 - la formation du facteur X activé (Xa) à partir du facteur X inactif, qui peut se faire soit par la voie intrinsèque, soit par la voie extrinsèque ;

2 - la formation de la thrombine à partir de la prothrombine par le facteur X activé ;

3 - enfin, la conversion du fibrinogène par la thrombine en fibrine, qui se polymérise pour former les longues fibres qui constituent le caillot en envelopant les cellules sanguines.

Figure 1 - Cascade d'activation enzymatique conduisant à la coagulation plasmatique



Annexe 2. Mécanisme de l'hémostase et de la coagulation plasmatique

L'hémostase est le processus physiologique complexe qui arrête le saignement et maintient l'intégrité du système vasculaire. Il comprend trois étapes principales : la vasoconstriction, la formation du clou plaquettaire et la coagulation plasmatique. La coagulation plasmatique implique l'activation séquentielle de facteurs de coagulation qui convergent vers la formation d'un caillot sanguin solide pour sceller la lésion vasculaire, grâce à la transformation de fibrinogène en fibrine.

Annexe 3 – Profils cliniques d'envenimation par des serpents d'importance médicale

Photos issues de la ligne directrice « Guidelines for the Prevention and Clinical Management of Snakebite in Africa », World Health Organization, Regional Office for Africa (2010)



Figure 88: Boormaling *Diplolepis fypus* bite Harare, Zimbabwe, healing site of the bite



Figure 89: Duhomey burrowing asp *Atractaspis duhomeyensis* bite, local blistering and swelling



Figure 90: Small-scaled burrowing asp *Atractaspis microlepidota* bite, Diani Beach, Kenya: early swelling



Figure 91: Small-scaled burrowing asp *Atractaspis microlepidota*



Figure 92: Black-necked spitting cobra *Naja nigricollis* bite on the upper forearm in a 7-year-old girl, Kaduna, Nigeria, swelling of entire arm and adjacent trunk with blistering and early signs of necrosis on 4th day after the bite



Figure 93: Black-necked spitting cobra *Naja nigricollis* bite, same patient as Figure 92, it took necrosis on 9th day after the bite



Figure 94: Black-necked spitting cobra *Naja nigricollis* bite, same patient as Figures 92 and 93, surgical debridement of necrotic skin and subcutaneous tissues on 9th day after bite



Figure 95: Black-necked spitting cobra *Naja nigricollis* bite, malignant transformation to squamous



Figure 96: Black mamba bite *Dendroaspis polylepis nigrolacina*, South Africa: showing ptosis, external ophthalmoplegia and facial



Figure 97: Black-necked spitting cobra *Naja nigricollis* spit Zaria, Nigeria: showing intense conjunctivitis and leucorrhoea



Figure 98: Black-necked spitting cobra *Naja nigricollis* spit Wuse, Nigeria: endophthalmitis complicating corneal erosion in a neglected case not presenting to hospital 2 weeks after the accident: enucleation was required to prevent sympathetic ophthalmia



Figure 99: Black-necked spitting cobra *Naja nigricollis* spit resulting in blindness from dense corneal opacity, untreated 2 years earlier



Figure 102: Saw-scaled viper *Echis ocellatus* bite, same patient as figure 100, after debridement of necrotic tissue on 14th day after bite



Figure 103: Saw-scaled viper *Echis ocellatus* bite, same patient as figure 100; demarcated, depigmented area of necrotic tissue on 12th day after bite



Figure 104: Saw-scaled viper *Echis ocellatus* bite on wrist 4 days previously, treated with topical application of *Citrus yuccifolium* (Anaryllidaceae) (gadol in Hausa) root by a traditional doctor, Kofungo, Nigeria; showing swelling of entire arm and trunk



Figure 105: Saw-scaled viper *Echis ocellatus* bite on dorsum of foot in a 12-year-old boy, Kofungo, Nigeria; local swelling and blistering on 1st day after bite



Figure 106: Saw-scaled viper bite *Echis ocellatus* bite behind knee 36 hours previously, Kofungo, Nigeria; showing massive swelling and bruising



Figure 107: Saw-scaled viper *Echis ocellatus* bite, Kofungo, Nigeria; showing bleeding from gingival sulci and into floor of mouth



Figure 108: Saw-scaled viper *Echis ocellatus* bite on foot 36 hours previously, Kofungo, Nigeria; persistent bleeding from incision made to attach black "snake stone"



Figure 109: Saw-scaled viper *Echis ocellatus* bite Zaria, Nigeria; showing bleeding from gingival sulci



Figure 110: Puff adder *Bites arietans* bite, Zaria, Nigeria; results of neglected anterior tibial compartment syndrome; patient discharged from hospital after initial treatment



Figure 111: Puff adder *Bites arietans* bite on hand in a 7-year-old boy, Zaria, Nigeria; massive swelling of arm and trunk 32 hours after bite



Figure 112: Rhinoceros viper *Bites gabonica* bite Zaria, Nigeria; same patient as figure 108, blistering of bitten hand



Figure 113: Rhinoceros viper *Bites gabonica* bite on wrist; swelling, bruising and early necrosis of site of fang punctures



Figure 114: Ferng adder *Bites atropus* bite, South Africa; dilated pupils (mydriasis)



Figure 115: Rhinoceros viper *Bites rhinoceros* bite on back of the hand of a 15-year-old in Côte d'Ivoire 24 hours previously; blood still oozes from a fang puncture and there is massive swelling on blistering up to the elbow



Figure 116: Ferng adder *Bites atropus* bite, Dukuersberg, South Africa; ptosis, external ophthalmoplegia and facial paralysis

Annexe 4 – Législation française relative à la détention d'animaux venimeux

Commercialisation des serpents

Les serpents sont généralement commercialisés pour trois usages : les animaux « de compagnie » (provenant des animaleries ou d'échanges entre terrariophiles), les cuirs et les peaux destinés à la maroquinerie, et l'utilisation des venins dans la recherche médicale [2].

Protection des espèces et de la nature

Le commerce d'animaux rares ou menacés est limité ou contrôlé par les conventions de Washington – réglementation du commerce international – et de Berne – protection des espèces et biotopes, et réglementation du commerce des espèces européennes – ainsi que par diverses mesures nationales prises par la plupart des pays [2].

La convention de Washington (Convention sur le commerce international d'espèces de faune et flore sauvages menacées d'extinction, ou CITES) s'applique aux mouvements, à travers les frontières, des animaux vivants ou morts, et de leurs parties ou produits qui en sont dérivés.

Elle a été signée en 1973 et est en vigueur dans 103 pays dont ceux de la communauté économique européenne. Les espèces protégées sont regroupées en trois catégories, dites annexes, en fonction du degré de menace pesant sur elles [2].

L'annexe I concerne les espèces menacées d'extinction dont le commerce est interdit ; des autorisations au cas par cas peuvent être données pour des nécessités de recherche dûment justifiées. En France, l'autorité nationale compétente qui délivre le permis est le ministère de l'Environnement [2].

L'annexe II rassemble des espèces à protéger dont le commerce est autorisé sous réserve d'accords particuliers délivrés avant le transport par une autorité habilitée.

L'annexe III vise les espèces protégées dans leur pays d'origine et reprends les dispositions de l'annexe II.

Ce texte est renforcé par le règlement n°338/97 de la Commission européenne et dont la teneur est très voisine. D'une manière générale, la capture, le transport, la détention, la cession et la destruction des animaux inscrits dans l'une des annexes de la convention de Washington sont réglementés [3].

La convention de Berne a été signée en 1970 par les États membres du Conseil de l'Europe. Selon cette convention, chaque pays signataire prend les mesures législatives et réglementaires appropriées pour assurer la conservation des espèces végétales et animales. Ces mesures concernent notamment toute forme de capture, détention, et mise à mort intentionnelles, de commerce, de détérioration et de destruction intentionnelle des aires de reproduction ou de repos.

Détention d'animaux dangereux

Il n'existe pas de définition claire de l'animal dangereux au regard des textes français. L'arrêté du 21 novembre 1997 les définit comme les animaux qui « présentes des dangers ou des inconvénients graves ». Ils sont, le plus souvent, assimilés aux animaux non domestiques et relèvent du cadre réglementaire correspondant [3].

L'arrêté du 8 octobre 2018 fixant les règles générales de détention d'animaux d'espèces non domestiques précise les principes applicables à la détention d'animaux d'espèces non domestiques. Toute personne, physique ou morale, qui détient un ou plusieurs spécimens en captivité satisfait aux exigences suivantes : [943], [944]

- disposer d'un lieu d'hébergement, d'installations et d'équipements conçus pour garantir le bien-être des animaux hébergés et satisfaire leurs besoins physiologiques et comportementaux ;
- détenir les compétences requises et adaptées à l'espèce et au nombre d'animaux afin que ceux-ci soient maintenus en bon état de santé et d'entretien ;
- prévenir les risques afférents à la sécurité des spécimens concernés ainsi qu'à la sécurité et à la tranquillité des tiers ;
- prévenir l'introduction des animaux dans le milieu naturel et la transmission de pathologies humaines ou animales ;
- assurer le marquage individuel et permanent de certains animaux, au plus tard – sauf dérogation – dans le mois suivant la naissance.

Leur divagation est donc interdite sous peine d'amende et le retrait de la garde avec placement dans un lieu approprié (fourrière ou, dans le cas des serpents, muséum d'histoire naturelle et parc zoologique). Il existe un devoir de protection et de bon traitement concernant la nourriture, les soins, l'hébergement (cage adaptée à l'espèce) et la manipulation (excluant notamment des instruments offensifs).

Dans tous les lieux où sont détenus des animaux d'espèces non domestiques, le détenteur doit tenir un registre des entrées et sorties de ces animaux, à l'exception : [943], [944]

- des établissements d'élevage, de vente et de transit des espèces de gibier dont la chasse est autorisée ;
- des établissements de pisciculture et d'aquaculture.

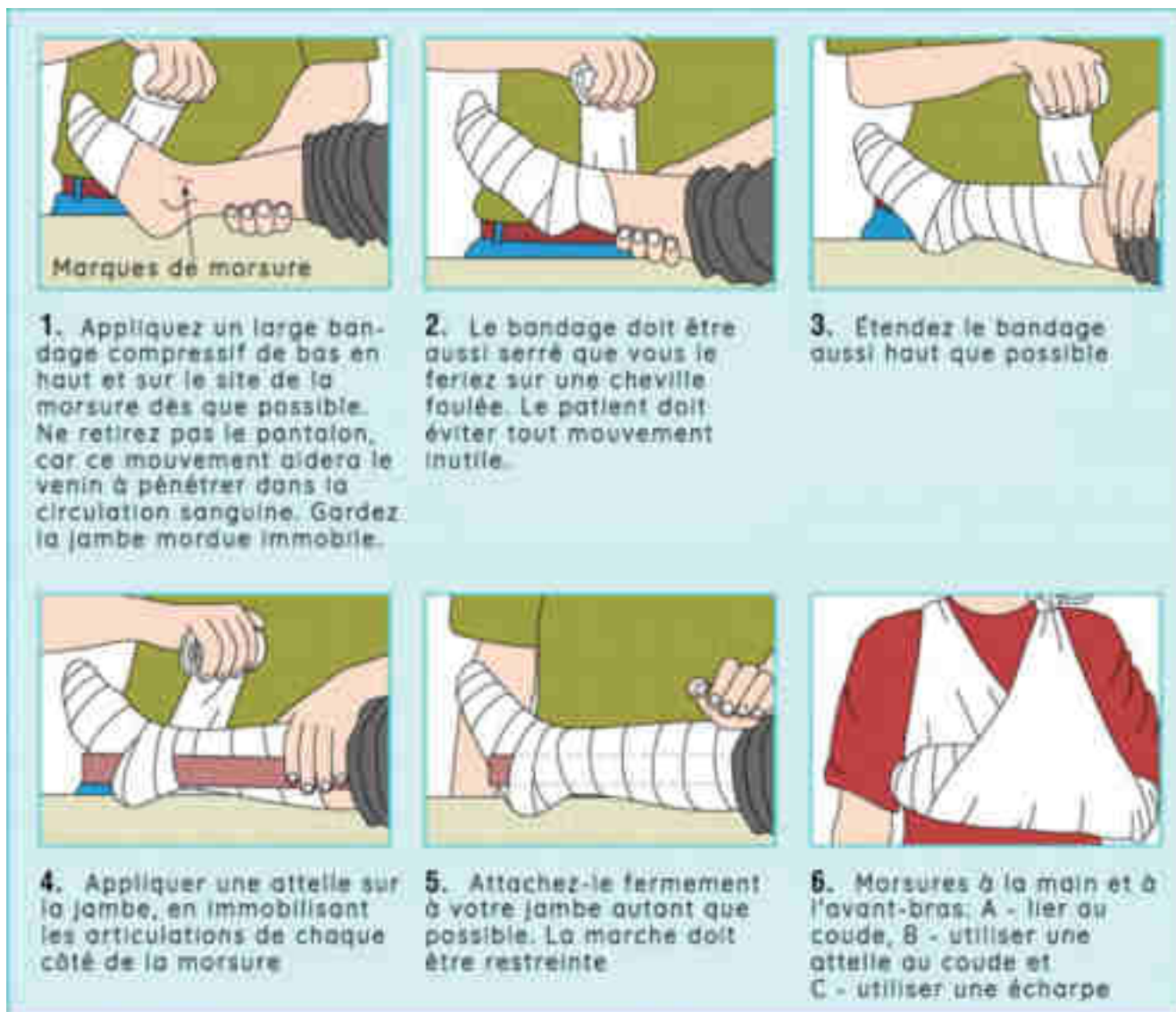
Toute vente d'un animal vivant d'une espèce non domestique doit s'accompagner de la délivrance, y compris par voie électronique, d'un document d'information, en langue française, présentant : [943]

- les noms scientifique et vernaculaire de l'espèce ;
- son statut de protection ;
- sa longévité ;
- sa taille adulte ;
- son mode de vie sociale ;
- son comportement et, en particulier, sa dangerosité ;
- son mode de reproduction ;
- son régime alimentaire et la ration quotidienne ;
- les conditions d'hébergement ;
- toute information complémentaire jugée utile pour garantir la satisfaction des besoins physiologiques et comportementaux.

Certificat de capacité

Le certificat de capacité reconnaît à son propriétaire la compétence nécessaire pour l'entretien d'animaux non domestiques [3]. Il est délivré par la direction des services vétérinaires et est obligatoire depuis 1989 en France pour les serpents venimeux [2].

Annexe 5 – Technique de pression – immobilisation [945]



Annexe 5. Technique de pression – immobilisation

La technique de pression-immobilisation est une méthode utilisée pour limiter la propagation du venin après une morsure de serpent venimeux. Elle consiste à appliquer une pression directe sur la zone de la morsure en utilisant un bandage compressif, puis à immobiliser le membre affecté à l'aide d'une attelle ou d'un dispositif similaire. Cette technique vise à réduire la diffusion du venin dans la circulation sanguine, en attendant l'administration d'un antivenin et en évitant les mouvements qui pourraient accélérer la propagation du venin.

Annexe 6 – Les 4 types d’hypersensibilité selon la classification de Gell & Coombs (1968)

| Type d’HS | Nom | Temps d’apparition | Mécanisme | Tableau clinique |
|------------------|----------------------------------|---------------------------|---|--|
| Type I | HS médiée par les IgE, immédiate | 2-30 min | Pontage des IgE par l’allergène : activation des mastocytes | Anaphylaxie systémique ou réaction locale Ex : choc anaphylactique |
| Type II | HS médiée par les IgG | 5-8 h | Ac cytotoxiques (C, ADCC), ou anti-récepteurs cellulaires | Réactions transfusionnelles Anémies hémolytiques auto-immunes |
| Type III | HS due aux complexes immuns | 2-8 h | Dépôt de complexes immuns : réaction inflammatoire | Maladie sérique Réaction d’Arthus |
| Type IV | HS retardée | 24-72 h | LTh1, LTh2 (cytokines libérées par les LT) LT CD8 (cytolyse) | Dermatite de contact Rejet de greffe Tuberculose |

Abbréviations

Ac : anticorps

ADCC : Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity (cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps)

HS : hypersensibilité

IgE : immunoglobuline E

IgG : immunoglobuline G

LTh : lymphocyte T « helper » (auxiliaire)

Annexe 6. Les 4 types d’hypersensibilité selon la classification de Gell & Coombs (1968)

La classification de Gell et Coombs est une classification utilisée pour décrire les différents types d'hypersensibilité ou de réactions immunitaires indésirables. Elle a été développée par les immunologistes Philip Gell et Robin Coombs dans les années 1960. Cette classification divise les réactions d'hypersensibilité en quatre types principaux, basés sur les mécanismes immunitaires impliqués et les types d'anticorps impliqués.

D’après le cours « Hypersensibilités médiées par les IgE du module d’Immunopathologie -inflammation de 4^{ème} année de pharmacie, par Dr. Pauline Soulas-Sprauel, Université de Strasbourg

Annexe 7 – Médicaments approuvés par l'autorité sanitaire française dérivant de toxines ophidiennes et commercialisés sur le marché français en 2023

| MOLÉCULE (NOM COMMERCIAL) | DATE D'AUTORISATION DE L'AMM EN FRANCE | ESPÈCE D'ORIGINE | PRODUCTION | FORMULATION | MÉDICAMENT | UTILISATION | DOSAGE (DOSE MAXIMALE/ JOUR) | EI TRÈS FRÉQUENTS OU FRÉQUENTS |
|-----------------------------|--|--------------------------|-------------|---|---|---|---|---|
| Captopril (Lopril®) | 20/02/1981 | <i>Bothrops jararaca</i> | Synthétique | Comprimés sécables 25 ou 50 mg EEN : huile de ricin, lactose | Inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) vasoconstrictrice du système physiologique rénine angiotensine-aldostérone. En inhibant l'ECA, le captopril bloque la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II ce qui induit : <ul style="list-style-type: none"> - une diminution de la vasoconstriction et la rétention d'eau et de sodium - une relaxation des vaisseaux sanguins, ce qui entraîne une vasodilatation. Cette vasodilatation réduit la résistance périphérique totale et la pression artérielle, ce qui aide à traiter l'hypertension - une diminution de la libération d'aldostérone : diminution de la rétention de sodium et d'eau dans les reins L'ECA étant aussi impliquée dans la dégradation de la bradykinine (substance hypotensive), son inhibition bloque la dégradation de la substance hypotensive naturelle. | <ul style="list-style-type: none"> - Hypertension artérielle - Insuffisance cardiaque congestive - Infarctus du myocarde dans les 24 premières heures chez les patients en situation hémodynamique stable - Post-infarctus du myocarde chez les patients avec dysfonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection \leq à 40 %), et par ailleurs en l'absence de signe clinique d'insuffisance cardiaque (le traitement au long cours par le captopril améliore la survie à long terme, réduit le risque de récurrence d'infarctus ainsi que le risque de développement d'une insuffisance cardiaque). - Néphropathie diabétique macroprotéïnurique du diabète insulino-dépendant. Le traitement au long cours ralentit la progression de l'atteinte rénale. | Pratique courante : 50 mg par jour en 2 prises de 25 mg à douze heures d'intervalle. jusqu'à 100 mg/jour en 2 prises. | EI fréquents : troubles du sommeil, altération du goût, sensations vertigineuses, toux sèche et irritative, dyspnée, nausées, vomissements, irritations gastriques, douleurs abdominales, diarrhée, constipation, sécheresse buccale, prurit avec ou sans rash, rash et alopecie. |
| Enalapril (Renitec®) | 22/03/1984 | <i>Bothrops jararaca</i> | Synthétique | Comprimé sécable 5 ou 20 mg EEN : lactose monohydraté | Inhibition de l'ECA vasoconstrictrice du système physiologique rénine angiotensine-aldostérone. L'énalapril est une prodrogue métabolisée en énalaprilate qui dérive directement du captopril. Le groupe mercapto du captopril qui provoquait des effets indésirables dermatologiques (éruptions cutanées) ainsi qu'une agueusie a été substitué par un groupement alkyl. | Traitement de l'hypertension artérielle, de l'insuffisance cardiaque symptomatique et dans la prévention de l'insuffisance cardiaque symptomatique chez des patients ayant une dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique (fraction d'éjection \leq 35 %) | HTA : 5 à 20 mg maximum, en fonction du degré de l'hypertension et de l'état du patient En 1 prise unique La dose d'entretien maximum est de 40 mg par jour | EI très fréquents : étourdissements, vision trouble, toux, nausées, asthénie |

| | | | | | | | | |
|-----------------------------------|------------|-------------------------------------|-------------|--|--|---|---|---|
| Eptifibatide (Integrilin®) | 01/07/1999 | <i>Sistrurus miliarius barbouri</i> | Synthétique | Solution pour perfusion 0,75mg/ml Solution injectable 2mg/ml EEN : sodium | Antagoniste réversible du récepteur GP IIb/IIIa, inhibe la liaison des ligands d'adhésion au récepteur | Prévention des infarctus du myocarde précoces chez les adultes souffrant d'angor instable ou d'infarctus du myocarde sans onde Q | 180 µg/kg en bolus IV après confirmation du diagnostic, suivi d'une perfusion continue de 2 µg/kg/min jusqu'à 72 heures, jusqu'à l'initiation d'une chirurgie par pontage aortocoronarien ou jusqu'à la sortie de l'hôpital | EI très fréquents : saignement (majeur et mineur, incluant point de ponction artériel, fémoral, lié au PAC, gastro-intestinal, génito-urinaire, rétro-péritonéal, intracrânien, hématémèse, hématurie, oral/oropharyngé, diminution de l'hémoglobine/hématocrite et autres) |
| Tirofiban (Agrastat®) | 30/07/1999 | <i>Echis carinatus</i> | Synthétique | Solution à diluer pour perfusion 250 µg/ml Solution pour perfusion 50 µg/ml EEN : sodium | Antagoniste réversible du récepteur GP IIb/IIIa à la surface des plaquettes, inhibe la liaison du fibrinogène, du facteur Von Willebrand et des autres ligands d'adhésion au récepteur | Prévention d'un infarctus du myocarde précoce chez l'adulte souffrant d'un syndrome coronaire aigu sans sus-décalage persistant du segment ST | SCA NST : Perfusion initiale de 0,4 µg/kg/min pendant 30 minutes suivi d'une perfusion de 0,1 µg/kg/min. IDM ST+ : bolus initial de 25 µg/kg injecté sur une période de 3 minutes, suivi d'une perfusion continue à une vitesse de 0,15 µg/kg/min pendant 12 à 24 heures et jusqu'à 48 heures Administré en association avec de l'héparine non fractionnée et un traitement antiagrégant plaquettaire oral, dont l'aspirine | EI très fréquents : céphalées, hématomes, nausées, ecchymoses, hémorragies post opératoires, saignements occultes dans les selles ou les urines |

Légende :

EEN : excipient à effet notoire

EI : effet indésirable

IDM ST+ : phase aiguë d'infarctus du myocarde avec sus-décalage persistant du segment ST

EI très fréquents : 1/10

EI fréquents : 1/100 à < 1/10

HTA : hypertension artérielle

IV : intraveineuse

SCA NST : syndrome coronaire aigu sans sus-décalage persistant du segment ST

Annexe 8 – Médicaments issus de toxines de venins ophidiens ou toxines ophidiennes ayant un effet sur le système cardiovasculaire

| CLASSE PHARMACOTHÉRAPEUTIQUE | MÉDICAMENT OU MOLÉCULE SYNTHÉTISÉE | VENIN OPHIDIEN DE PROVENANCE | TOXINE OPHIDIENNE UTILISÉE | MÉCANISME D'ACTION ET EFFET RECHERCHÉ | INDICATIONS OU APPLICATIONS | STADE DE DÉVELOPPEMENT |
|---|---|--|---|---|---|---|
| Inhibiteurs de l'enzyme de conversion | Captopril (Lopril®) | <i>Bothrops jararaca</i> | Téprotide | Inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) vasoconstrictrice du système physiologique rénine angiotensine-aldostérone. En inhibant l'ECA, le captopril bloque la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II ce qui induit : <ul style="list-style-type: none"> - une diminution de la vasoconstriction et la rétention d'eau et de sodium - une relaxation des vaisseaux sanguins, ce qui entraîne une vasodilatation. Cette vasodilatation réduit la résistance périphérique totale et la pression artérielle, ce qui aide à traiter l'hypertension - une diminution de la libération d'aldostérone : diminution de la rétention de sodium et d'eau dans les reins L'ECA étant aussi impliquée dans la dégradation de la bradykinine (substance hypotensive), son inhibition bloque la dégradation de la substance hypotensive naturelle. | <ul style="list-style-type: none"> - Hypertension artérielle - Insuffisance cardiaque congestive - Infarctus du myocarde dans les 24 premières heures chez les patients en situation hémodynamique stable - Post-infarctus du myocarde chez les patients avec dysfonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection \leq à 40 %), et par ailleurs en l'absence de signe clinique d'insuffisance cardiaque (le traitement au long cours par le captopril améliore la survie à long terme, réduit le risque de récurrence d'infarctus ainsi que le risque de développement d'une insuffisance cardiaque). - Néphropathie diabétique macroprotéïnurique du diabète insulino-dépendant. Le traitement au long cours ralentit la progression de l'atteinte rénale. | AMM française depuis le 20/02/1981 |
| | Enalapril (Renitec®) | <i>Bothrops jararaca</i> | Téprotide | Inhibition de l'ECA vasoconstrictrice du système physiologique rénine angiotensine-aldostérone. L'enalapril est une prodrogue métabolisée en enalaprilate qui dérive directement du captopril. Le groupe mercapto du captopril qui provoquait des effets indésirables dermatologiques (éruptions cutanées) ainsi qu'une agueusie a été substitué par un groupement alkyl. | Traitement de l'hypertension artérielle, de l'insuffisance cardiaque symptomatique et dans la prévention de l'insuffisance cardiaque symptomatique chez des patients ayant une dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique (fraction d'éjection \leq 35 %) | AMM française depuis le 22/03/1984 |
| Peptides natriurétiques | CD-NP Cendérite = peptide chimérique associant le peptide natriurétique humain de type C (CNP) au <i>Dendroaspis</i> peptide natriurétique (DNP), le peptide natriurétique de serpent | <i>Dendroaspis angusticeps</i> | <i>Dendroaspis</i> peptide natriurétique (DNP) | Hypotension par dilatation artérielle et veineuse (régulation de la tension artérielle), par augmentation de la diurèse et de la natriurèse (modulation du volume des fluides) Synergie et complémentarité d'action avec une action améliorant la fonction rénale (manquante avec le CNP seul) sans induire une hypotension excessive (probable avec le DNP seul) | | Efficacité démontrée en phase I et en phase II (étude chez des patients insuffisants cardiaques chroniques) |
| Inhibiteurs de canaux calciques type-L | L-calchin | <i>Dendroaspis polylepsis polylepsis</i> | Calciseptine FS2 | Inhibition des canaux calciques « voltage-dépendant-Lent » (Cav1) Vasodilatation artérielle coronarienne et périphérique importante | Étude des canaux calciques de type L Régulation de la tension artérielle | Efficacité démontrée en préclinique. |

| | | | | | | |
|------------------------|--|---------------------------|------------------------|---|--|---|
| | | | | Action dose-dépendante relaxante des muscles lisses et inhibitrice des contractions cardiaques | | Pas d'essais (présence sur le marché de médicaments aux profils de sécurité et d'efficacité connus avec le même mécanisme d'action) |
| Sarafotoxines | | <i>Atractaspis sp</i> | Sarafotoxine 6c | Fonctionnellement proches des endothélines. Contraction réversible des muscles lisses, action inotrope positive sur la fibre cardiaque, vasoconstriction puissante sur les artères coronaires et retard de conduction auriculo-ventriculaire | Action cardioprotectrice et antiarythmique | Efficacité démontrée en préclinique |
| β-cardiotoxines | | <i>Ophiophagus hannah</i> | β-cardiotoxine | Action chronotrope négative, activité β-bloquante | Diminution de la fréquence cardiaque | Efficacité démontrée en préclinique |

Légende :

ECA : enzyme de conversion de l'angiotensine

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion

PN : peptide natriurétique

Annexe 9 – Médicaments issus de toxines de venins ophidiens ou toxines ophidiennes ayant un effet sur l'hémostase

| CLASSE PHARMACO-THÉRAPEUTIQUE | MÉDICAMENT OU MOLÉCULE | VENIN OPHIDIEN DE PROVENANCE | TOXINE OPHIDIENNE UTILISÉE | MÉCANISME D'ACTION | INDICATIONS | STADE DE DÉVELOPPEMENT |
|-------------------------------|--|--|----------------------------|--|---|--|
| Antiagrégants plaquettaires | Tirofiban (Agrastat®) | <i>Echis carinatus</i> | Échistatine | Antagoniste réversible du récepteur GP IIb/IIIa à la surface des plaquettes, inhibe la liaison du fibrinogène, du facteur Von Willebrand et des autres ligands d'adhésion au récepteur | Prévention d'un infarctus du myocarde précoce chez l'adulte souffrant d'un syndrome coronaire aigu sans sus-décalage persistant du segment ST | AMM française 30/07/1999 |
| | Eptifibatide (Integrilin®) | <i>Sistrurus miliarius barbouri</i> | Barbourine | Antagoniste réversible du récepteur GP IIb/IIIa, inhibe la liaison des ligands d'adhésion au récepteur | Prévention des infarctus du myocarde précoces chez les adultes souffrant d'angor instable ou d'infarctus du myocarde sans onde Q | AMM européenne 01/07/1999 |
| | Vipégitide | <i>Vipera xantina palestinae</i> | Vipaxatine | Antagoniste sélectif de l'intégrine $\alpha 2\beta 1$ à la membrane des plaquettes | Thérapie antithrombotique antiagrégante | Efficacité et sécurité démontrées sur tests précliniques |
| | Anfibatide | <i>Deinagkistrodon acutus</i> | Agkisacucétine | Inhibition réversible de la liaison de la GpIba avec le facteur Von Willebrand et la thrombine | Thérapie antithrombotique antiagrégante Infarctus du myocarde | Efficacité et sécurité démontrées sur tests cliniques de phase I Tests cliniques de phase II sur patients souffrant d'infarctus du myocarde devraient être réalisés |
| Agents défibrinants | Ancrod (Viprinex®, Arvin®) | <i>Calloselasma rhodostoma</i> | Batroxobine | Clivage du fibrinopeptide A du fibrinogène, fibrinolyse, action défibrinante et anticoagulante Transforme le fibrinogène en une forme non coagulable de fibrine | Thérapie antithrombotique (AVC, thrombose veineuse profonde, thrombose de veine rétinienne ou thrombose artérielle, thrombopénie induite à l'héparine), utilisation au cours de la circulation extra-corporelle | Arwin® commercialisé en Allemagne et en Autriche jusque années 80 Viprinex® non commercialisé à ce jour, faisant l'objet d'essais cliniques (dont phase III) dans le monde entier pour les pathologies thrombotiques Echec essai phase III « ESTAT » en 2008 |
| | Batroxobine (Defibrase®, Défibrol®, D-Fibrol®) | <i>Bothrops moojeni</i> et <i>Bothrops atrox</i> | Batroxobine | Clivage du fibrinopeptide A du fibrinogène, fibrinolyse, action défibrinante et anticoagulante | Thérapie antithrombotique Infarctus cérébral aigu, thromboangéite oblitérante, thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire, dysfonctionnements périphériques et de la microcirculation (tels que surdité soudaine, maladie vibratoire) | Defibrase®, Défibrol®, D-Fibrol® AMM en Chine et au Japon |
| | | <i>Crotalus adamanteus</i> | Crotalase | Action coagulante | Thérapie défibrinante | Étudiée en préclinique |
| | | <i>Bothrops atrox</i> | Thrombocytine | Active la thrombine, certains facteurs de coagulation ainsi que les thrombocytes déclenchant l'agrégation plaquettaire et les réactions de sécrétion | Thérapie défibrinante | Étudiée en recherche fondamentale |
| | | <i>Deinagkistrodon acutus</i> | Acutine | | Thérapie défibrinante | Investiguée pour son action coagulatrice lors d'incision chirurgicale |

| | | | | | | |
|--|--|---|----------------------------------|---|--|--|
| | | <i>Crotalus durissus terrificus</i> | Gyroxine | Action pro-coagulante fibrinogénolytique, induit l'agrégation plaquettaire et une vasodilatation | Thérapie défibrinante | Efficacité démontrée en préclinique. Essais cliniques freinés par son activité neurotoxique et le manque de connaissances de son mécanisme d'action précis |
| | | <i>Trimeresurus gramineus</i> | Grambine | Défibrinogénéation et effet antiplaquettaire | Intérêt dans le traitement de la thrombose veineuse ainsi que dans la prévention de la thrombose artérielle | Efficacité démontrée en préclinique |
| Agents procoagulants | Hémocoagulase de Klobusitzky (Reptilase®, Botropase®) = batroxobine associée à une fraction thromboplastinique | <i>Bothrops moojeni</i> et <i>Bothrops atrox</i> | Batroxobine | Hémocoagulant | Reptilase® : Traitement symptomatique des hémorragies chirurgicales en per- ou post-opératoire, des hémorragies (spontanées ou non) médicales diverses (épistaxis, hémoptysie, hématurie, ménométrorragies) Botropase® : utilisation en tant qu'hémocoagulant | Retiré du marché français en 2016 (préoccupations d'immunogénicité et risque d'hypersensibilité grave) Utilisée dans diverses préparations dans le monde entier au cours des six dernières décennies. Essais cliniques réalisés chez des patients souffrant d'accident vasculaire cérébral, de thrombose veineuse profonde, d'infarctus du myocarde, de thrombose artérielle périphérique, de priapisme et de crise drépanocytaire. Pas d'AMM en France |
| | Hémocoagulase® | <i>Agkistrodon acutus</i> | Hémocoagulase agkistrodon | Activité hémostatique : amplification de l'agrégation plaquettaire limitant l'extravasation au niveau de la brèche vasculaire Préservation des fonctions de coagulation | Chirurgies plastiques, chirurgies abdominales, vitrectomies humaines | Commercialisé en Chine |
| | Haempatch™ (Q809) | <i>Pseudonaja textilis</i> | Pseutarine C | Analogue du facteur FXa, activateur de la prothrombine | Agent hémostatique topique (chirurgie, traumatisme) | Efficacité préclinique démontrée dans cinq modèles physiologiques différents chez le rat. |
| | Facteur anti-hémophilique A | <i>Bitis arietans</i> <i>Calloselasma rhodostoma</i> | Facteur VIII ophidien | Circule dans le plasma associé au facteur Von Willebrandt et joue le rôle de protéine transporteuse | Administration potentielle chez les hémophiles | Étudié en recherche fondamentale |
| Agent procoagulant Agent antihémorragique | CoVase™ (V0801) | <i>Pseudonaja textilis</i> | Pseutarine C | Analogue du facteur Va, cofacteur du complexe prothrombinase, accélérateur de la coagulation | Traitement des hémorragies internes et des hémorragies non compressibles | Un programme de développement préclinique était en cours en 2012. Aucun article scientifique n'a été publié depuis ces informations |
| Inhibiteurs directs de la thrombine | Ximelagatran (Exanta®) (promédicament dont le métabolite actif est le melagatran) | <i>Naja spp.</i> | | Inhibiteur direct de la thrombine | Prévention des événements thromboemboliques veineux en chirurgie orthopédique programmée pour prothèse de hanche ou de genou | Commercialisé sur le marché européen depuis 2004 ainsi qu'en France depuis 2005 jusqu'à son retrait en 2006 (cytolyses hépatiques, un cas grave d'hépatite retardée) |
| | | <i>Bothrops jararaca</i> | Bothrojaracine | Anticoagulant, inhibiteur direct de la thrombine et blocage de ses fonctions (coagulation du fibrinogène, activation plaquettaire, liaison à la fibrine et à la thrombomoduline activatrice de la protéine C) | Agent antithrombotique | Efficacité démontrée en préclinique |

| | | | | | | |
|--|---|--|------------------|--|---|--|
| Fibrinogénases à activité fibrinolytique | Alfimeprase = forme recombinante de la fibrolase | <i>Agkistrodon contortrix contortrix</i> | Fibrolase | Activité fibrinolytique, clivage des chaînes du fibrinogène et de la fibrine Dissolution directe de la fibrine/du caillot sanguin entier - activité similaire à la plasmine | Occlusions artérielles périphériques et occlusions du dispositif d'accès veineux central | Arrivée jusqu'aux essais cliniques de phase III. Essais arrêtés, supériorité face au groupe contrôle non démontrée. Nouvelles investigations en cours pour dose efficace et mode d'administration moins invasif |
| | Polypeptide NAT = fibrolase associée à un inhibiteur de l'accumulation plaquettaire | <i>Agkistrodon contortrix contortrix</i> | Fibrolase | Activité fibrinolytique et antiplaquettaire | Thromboses | Breveté aux États-Unis en 2007 |
| | | <i>Daboia russelii</i> | RVV-73 | Activité fibrinolytique | Agent anticoagulant thrombolytique | Étudié en recherche fondamentale |
| | | <i>Ophiophagus hannah</i> | Hannahpep | Activité fibrinolytique et fibrinogénolytique | Traitement de thromboses ou d'occlusion d'un vaisseau sanguin | Efficacité démontrée en préclinique |
| Activateurs de plasmine à activité fibrinolytique | | <i>Trimeresurus stejnegeri</i> | TSV-PA | Dissolution du caillot de fibrine par activation du plasminogène en plasmine | Embolies vasculaires | Étudié en recherche fondamentale |
| | Estérasés d'arginine | Vipéridés et Crotalidés | | Activité fibrinolytique | AVC systémiques | Un essai préliminaire mené sur des patients souffrant d'AVC systémique a démontré la sécurité et l'efficacité. Supériorité par rapport au traitement de référence non démontrée |
| Agent anti-fibrinolytique | Textilinine-1 (Q8008) | <i>Pseudonaja textilis</i> | | Inhibiteur sélectif et réversible de plasmine humaine Agent anti-fibrinolytique Inhibe la fibrinolyse de caillots induite par l'activateur de plasminogène tissulaire | Perte de sang associée aux chirurgies complexes Agent hémostatique dans la prise en charge d'hémorragies | Efficacité démontrée en préclinique |

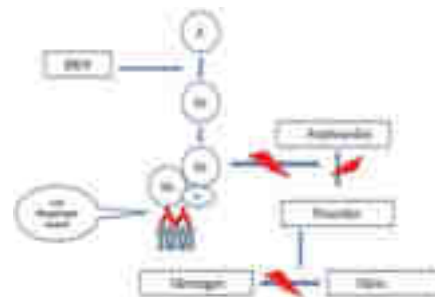
Annexe 10 – Dispositifs médicaux issus de toxines de venins ophidiens ayant un effet sur l'hémostase

| TYPE DE DISPOSITIF MÉDICAL | DISPOSITIF MÉDICAL | VENIN OPHIDIEN DE PROVENANCE | TOXINE OPHIDIENNE UTILISÉE | MÉCANISME D'ACTION | INDICATIONS | STADE DE DÉVELOPPEMENT |
|----------------------------|---|--|---------------------------------------|--|---|---|
| SUTURE BIOLOGIQUE | Plateltex-Act® = batroxobine associée à du gluconate de calcium | <i>Bothrops atrox</i> | Batroxobine | Forme de la fibrine à partir du fibrinogène en présence de calcium. Permet de préparer un gel de plaquettes autologue permettant de soutenir les processus de réparation et de régénération des tissus. | Suture biologique, thérapie des plaies, des ulcères, des blessures aiguës et chroniques des tissus durs et mous et au cours de certaines chirurgies | En application sur le marché européen |
| | Vivostat® | <i>Bothrops moojeni</i> | Batroxobine | Permet la préparation peropératoire automatisée de colle de fibrine autologue. La batroxobine est mise en incubation avec le plasma où elle amorce le processus biochimique de conversion du fibrinogène en fibrine, puis l'enzyme ophidienne est débarrassée du caillot de fibrine avant l'application de ce dernier sur la plaie | Suture biologique, thérapie des plaies | En application depuis 1995 Utilisée sur une dizaine de patients dans les hôpitaux français depuis (intérêt médical, médico-économique et organisationnel non avéré, production devant être anticipée) |
| | SB50 = batroxobine chargée dans un hydrogel peptidique nanofibreux auto-assemblé SLac | <i>Bothrops spp.</i> | Batroxobine | Action antihémorragique | Suture biologique, hémostase chirurgicale | Efficacité démontrée en préclinique. |
| | Produit d'étanchéité rapide des plaies à partir d'écarine et de textillinine recombinantes dans un échafaudage d'hydrogel synthétique thermosensible | <i>Echis carinatus</i> <i>Pseudonaja textilis</i> | Écarine Textillinine | Action procoagulante par l'écarine (pour déclencher rapidement la coagulation sanguine) Action antifibrinolytique par la textillinine (pour empêcher la rupture du caillot sanguin) | Contrôle des hémorragies | Efficacité démontrée en préclinique et études <i>in vivo</i> utilisant des modèles précliniques de grands animaux sont en cours. |

Annexe 11 – Résumé des tests diagnostiques issus du venin de serpent impliquant l'hémostase

| VISÉE DIAGNOSTIQUE | TEST DIAGNOSTIQUE | MESURE DIAGNOSTIQUE OU CIBLE | ENZYME OPHIDIENNE (<i>SERPENT</i>) | FONCTION OU MÉCANISME D'ACTION | NOM COMMERCIAL DU TEST OU DE LA TOXINE | APPLICATIONS |
|---|---|---|---|--|--|---|
| TESTS DE COAGULATION | Dysfibrinogénémie | Temps de Reptilase® | Batroxobine (<i>Bothrops atrox</i> , <i>Bothrops moojeni</i>) | Clivage du fibrinogène avec relargage de fibrinopeptide A uniquement Temps de coagulation d'un plasma citraté en présence de Reptilase® allongé en cas d'anomalie du fibrinogène, de produits de décomposition du fibrinogène ou d'agents antifibrinolytiques | Reptilase® Viprinex®, Arvin® | Dysfibrinogénémie acquise ou héréditaire Hypofibrinogénémie (coagulation intravasculaire disséminée, myélome, anticorps anti-fibrinogène, hyperfibrinolyse) |
| | | | Ancrod (<i>Agkistrodon rhodostoma</i>) | | | |
| | Dosage de la Protéine C | Dosage coagulométrique de la PC Dosage chromogénique direct de la PC Dosage chromogénique indirect de la PC | ProtaC® ou venzème (<i>Agkistrodon contortrix</i>) | Activateur rapide de la protéine C Allongement du temps de coagulation proportionnel à la concentration en protéine C | ProtaC® (1 ^{ère} intention) | Bilan de thrombophilie Défaillance congénitale ou acquise en protéine C (facteur de risque de thromboses vasculaires spontanées) Dépistage d'une anomalie de la voie C de la coagulation Dépistage d'une résistance à la protéine C activée (Facteur V Leiden) Analyse de la protéine S |
| | | | Test de coagulation globale pour détecter les anomalies de la voie de la protéine C | ProtaC® ou venzème (<i>Agkistrodon contortrix</i>) | | |
| Test de résistance de la protéine C activée | Temps de Noscarine en présence de RVV-V | RVV-V (<i>Daboia russelii</i>) | Activateur du facteur V | Pefakit® APC-R Factor Leiden ACTICLOT® Activated Protein C Resistance | Dosage plasmatique de facteur V (essai chromogénique) Dépistage défauts de la voie de la protéine C Surveillance traitement anticoagulant Diagnostic d'une insuffisance en régulateurs physiologiques de la coagulation | |
| | | Noscarine (<i>Notechis scutatus</i>) | Activateur de prothrombine FVa-dépendant | | | |
| | Mesure d'un Temps dilué de la vipère de | RVV-X (<i>Daboia russelii</i>) | Allongement du temps de coagulation (Temps dilué de venin de vipère de Russell dVVRT) | Gradi Leiden V | Résistance à la protéine C activée | |

| | | | | | | |
|---|--|---|---|--|---|--|
| | | Russell (dRVVT) en présence de Protac® | Protac® (<i>Agkistrodon contortrix</i>) | Le Protac® est utilisé afin d'activer la protéine C contenu dans le plasma du patient. Chez les patients indemnes de mutation du facteur V Leiden, l'activation de la protéine C allonge le temps de coagulation (dRVVT) de deux à trois fois alors que chez les individus porteurs de la mutation FV Leiden, l'activation de la PC par le Protac® n'induit qu'une prolongation minimale | | |
| | | Mesure d'un dRVVT en présence de protéine C activée | Facteur X (<i>Crotalus viridis helleri</i>) | Allongement du temps de coagulation (Temps dilué de venin de vipère de Russell dVVRT) proportionnel à la concentration en protéine C activée | STA®-STACLOT® APC-R | Résistance à la protéine C activée |
| Dosage des anticoagulants | | Temps de coagulation à l'écarine | Écarine (<i>Echis carinatus</i>) | Activation spécifique de la prothrombine qui conduit à la formation de meizothrombine. En présence d'inhibiteurs directs de la thrombine, la meizothrombine est inhibée, le temps de coagulation est allongé et le temps de formation de caillots est prolongé | Ecarin Clotting Time | Dosage des anticoagulants inhibiteurs directs de la thrombine (hirudine, dabigatran, argatroban) Permet de surveiller le risque thromboembolique des médicaments |
| | | Test chromogénique basé sur l'écarine | | Activation spécifique de la prothrombine qui conduit à la formation de meizothrombine. En présence d'inhibiteurs directs de la thrombine, la meizothrombine est inhibée. L'inhibition de la meizothrombine par les inhibiteurs directs de la thrombine est mesurée à l'aide d'un substrat chromogène spécifique. L'absorbance du chromophore est donc inversement proportionnelle à la concentration du médicament antithrombinique dans le plasma | Ecarin Chromogenic Assay | Dosage de tous les inhibiteurs directs de la thrombine |
| Tests de recherche d'un lupus anticoagulant | | Temps de venin de vipère de Russell dilué dRVVT = Temps de Stypven® | RVV-X (<i>Daboia russelii</i>) | Le RVV-X active la voie de la coagulation en transformant le facteur X en facteur Xa en présence de calcium. Les anticorps de type lupique (anticorps anti-phospholipides) interfèrent avec le complexe prothrombinase (par diminution de la concentration en phospholipides nécessaire) et empêchent la conversion de la prothrombine en thrombine. Le dRVVT est ainsi allongé en présence de lupus anticoagulant. | Staclot® dRVV Screen Staclot® dRVV Confirmer | Bilan de thrombophilie Déficit de la coagulation sanguine situé au niveau de la genèse de la prothrombinase Mesure l'activité du facteur X chez un patient présentant un déficit de la coagulation |
| | | Temps de Textarine® | Textarine (<i>Pseudonaja textilis</i>) | La textarine active la coagulation en transformant la prothrombine en thrombine en présence de calcium, de phospholipides et de facteur V. | | |



| | | | | | | |
|--|-------------------------|---------------------------------|--|---|--------------------------|---|
| | | | | Le temps de textarine est allongé si l'un des cofacteurs dont dépend la textarine présente un déficit ou en présence d'inhibiteurs de thrombine. Un ratio temps de textarine/ temps d'écarine > 1,3 suggère la présence de la maladie lupique | | Anomalie thrombinoformation Insuffisance hépatique (carence en vitamine K) |
| | | Temps de venin de Taïpan (TVTd) | Enzymes abondantes du venin brut dont Oscutarine C (<i>Oxyuranus</i>) | Activation de la coagulation en activant la prothrombine en présence de phospholipides et de calcium. Un ratio temps de venin de taïpan/temps d'écarine élevé augmente les chances de probabilité du lupus anticoagulant. | | Test diagnostic du lupus anticoagulant Méthode chromogénique de dosage de la prothombine |
| DOSAGE DES FACTEURS DE LA COAGULATION | Déficit en facteur V | Facteur V-like et Va-like | RVV-V (<i>Daboia russelii</i>) | Activation du facteur V Taux de formation de thrombine proportionnel à la quantité de facteur Va (résultant de l'activation du facteur V) présent dans le mélange déterminé à l'aide d'un substrat chromogène | Chromozyme TH® | Outil d'étude de l'activation du facteur V et de la relation structure-fonction du facteur V Outil d'étude de surveillance de traitement anticoagulant Déficience héréditaire ou acquise en facteur V |
| | Déficit en facteur X | Facteur X et Xa-like | RVV-X (<i>Daboia russelii</i>) | Conversion quantitative du facteur X en facteur Xa. Analyse du temps de coagulation. Le complexe prothrombinase constitué active la prothrombine en thrombine et on détermine la quantité de thrombine formée : - dans le test coagulométrique, on mesure le temps nécessaire à la formation du caillot. Le temps de coagulation est alors inversement proportionnel à la quantité de facteur X présent dans le plasma. - dans le test chromogénique, on utilise un substrat chromogène spécifique (Pefachrome FXa®), qui est clivé par le FXa généré par le RVV-X, produisant une couleur détectée par spectrophotométrie. L'absorbance du chromophore est proportionnelle à la quantité de facteur Xa. | Temps de Stypven® | Dosage du facteur X Déficit en facteur X |
| TEST DE L'AGRÉGATION PLAQUETTAIRE ET DE L'EXPRESSION DES RÉCEPTEURS IMPLIQUÉS | Agrégation plaquettaire | FVW GPIbα | Botrocétine (<i>Bothrops sp.</i> , principalement <i>Bothrops jararaca</i>) | Agrégant plaquettaire puissant possédant des propriétés d'activation et d'agglutination des plaquettes par l'intermédiaire d'une liaison avec le FVW. La liaison avec le FVW induit une interaction avec la GP Ibα à la surface des plaquettes qui induit leur agglutination En cas de mutation sur le FVW ou une absence de GP Ibα (dystrophie thrombocytaire hémorragique de Bernard et Soulier) les plaquettes ne seront que partiellement agglutinées. | | Diagnostic maladie de Von Willebrand, dosage du FVW Diagnostic dystrophie thrombocytaire hémorragique de Bernard et Soulier |
| | | FVW | Alboagrégine-B (<i>Trimeresurus albolabris</i>) | Protéine agrégante dépendante du FVW qui se lie à la GPIb et qui implique la GPVI | | Quantification du nombre de récepteurs du FVW sur la GPIbα Étude des interactions entre les plaquettes et le FVW |
| | | Signalisation GPVI | Convulxine (<i>Crotalus durissus terrificus</i>) | Puissant activateur plaquettaire par liaison spécifique sur le récepteur du collagène p62 / GPVI des plaquettes Révèle un défaut d'agrégation via le collagène | | Évaluation <i>in vitro</i> des fonctions plaquettaires de patients dont une thrombopathie est suspectée Diagnostic déficit plaquettaire rare constitutionnel ou acquis en GPVI Mise en évidence défaut de signalisation du récepteur plaquettaire |

| | | | | | |
|---|---|--|--|--|---|
| Inhibition de l'agrégation plaquettaire | FVW GPIIb/IIIa | Échicétine (<i>Echis carinatus</i>) | Antagoniste plaquettaire qui se lie à la GPIIb/IIIa, bloquant la liaison du FVW et de la thrombine | | Blocage des fonctions de GPIIb/IIIa Mesure des niveaux d'expression de la GPIIb/IIIa |
| | | Lébécétine (<i>Macrovipera lebetina</i>) | Blocage de l'interaction du FVW au récepteur à la GPIIb/IIIa | | Inhibition de l'agrégation plaquettaire |
| | | Agkicétine (<i>Agkistrodon acutus</i>) | | | |
| | | Tokaracétine (<i>Trimeresurus tokarensis</i>) | | | |
| | Flavocétines (<i>Trimeresurus flavoviridis</i>) | | | | |
| | GPαIIb/IIIa | Bitistatine (<i>Bitis arietans</i>) | Liaison à la GP plaquettaire αIIb/IIIa Inhibition de la formation des thrombi et des embolies | | Radiotracteur Utilisation pour la scintigraphie des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires et le radiomarquage des tumeurs solides |
| ADP | KT-6.9 (<i>Naja kaouthia</i>) | Inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par l'adénosine diphosphate, la thrombine et l'acide arachidonique. La toxine se lie aux récepteurs de l'ADP situés à la surface des plaquettes. | | Potentiel en tant qu'antiagrégant plaquettaire Traitement des troubles de la coagulation sanguine | |

Légende :

FVW : Facteur Von Willebrand

GP : glycoprotéine

Annexe 12 – Toxines ophidiennes au potentiel thérapeutique en oncologie

| CLASSE PHARMACOTHÉRAPEUTIQUE | MÉDICAMENT OU MOLÉCULE SYNTHÉTISÉE | VENIN OPHIDIEN DE PROVENANCE | TOXINE OPHIDIENNE UTILISÉE | MÉCANISME D'ACTION ET EFFET RECHERCHÉ | INDICATIONS OU APPLICATIONS | STADE DE DÉVELOPPEMENT |
|------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|---|---|---|-------------------------------------|
| Désintégrines | | <i>Protobothrops flavoviridis</i> | Triflavine | Inhibe l'adhésion des cellules tumorales à la matrice extracellulaire (MEC) Inhibe la migration et l'angiogenèse <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> Induit l'apoptose Intégrines cibles : $\infty 5\beta 1$, $\infty v\beta 3$, $\infty 3\beta 1$ | Propriétés antiangiogéniques et antiagrégantes. Intérêt dans le mélanome | Efficacité démontrée en préclinique |
| | | <i>Calloselasma rhodostoma</i> | Rhodostomine | Inhibe la migration cellulaire, l'invasion des cellules endothéliales, inhibition de l'angiogenèse induite par le bFGF Inhibe l'angiogenèse <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> Intégrine cible : $\infty v\beta 3$ | Potentiel clinique dans le mélanome Potentiel candidat antimétastatique | Efficacité démontrée en préclinique |
| | | <i>Agkistrodon contortrix</i> | Contortrostatine | Empêche l'adhésion, la migration et l'invasion par différents types de cellules tumorales Intégrines cibles : $\infty v\beta 3$, $\infty 5\beta 1$, $\infty v\beta 5$, $\infty II\beta 3$ Vicrostatine : affinité augmenté, combinaison des effets antiangiogéniques et pro-apoptotiques | Propriétés antitumorales Potentiel clinique dans le cancer du sein, des ovaires | Efficacité démontrée en préclinique |
| | | <i>Macrovipera lebetina</i> | Lébéstatine | Inhibe la migration cellulaire et l'angiogenèse Intégrine cible : $\infty I\beta 1$ | | |
| | | <i>Agkistrodon acutus</i> | Accurhagine-C | Limite la migration et l'invasion des cellules endothéliales. Inhibe l'activité angiogénique <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> Induit l'apoptose Intégrine cible : $\infty v\beta 3$ | | |
| | | <i>Eritocophis macmahoni</i> | Eristostatine | Inhibe la motricité cellulaire Intégrine cible : $\infty 4\beta 1$ | Propriétés antitumorales et antiagrégantes. Inhibition de la colonisation pulmonaire ou hépatique des cellules de différents types de mélanome | Efficacité démontrée en préclinique |
| | | <i>Bothrops alternatus</i> | DisBa-01 | Effet antiangiogénique et antimétastatique sur les cellules de mélanome Intégrine cible : $\infty v\beta 3$ | | |
| | | <i>Macrovipera lebetina</i> | Lébérachine-C | Inhibition de l'adhésion des cellules de mélanome Intégrine cible : $\infty v\beta 3$ | | |
| | | <i>Agkistrodon acutus</i> | Accutine | Inhibiteur de l'angiogenèse <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> et inducteur de l'apoptose Intégrine cible : $\infty v\beta 3$ | | |
| | <i>Agkistrodon brevicaudus</i> | Salmosine | Inhibition de la prolifération cellulaire induite par le bFGF, de l'adhésion des cellules à la MEC, de l'invasion cellulaire et de l'angiogenèse Intégrine cible : $\infty v\beta 3$ | Potentiel clinique dans le mélanome | Étudiée en recherche fondamentale et efficacité démontrée en préclinique | |

| | | | | | | |
|---|--------------------------------|-----------------------------------|--|---|---|---|
| Métalloprotéase | | <i>Bothrops jararaca</i> | Jararhagine | Domaine désintégrine se lie aux récepteurs intégrines. Processus tumoraux de prolifération cellulaire et d'apoptose | Potentiel clinique dans le mélanome et potentiel antimétastatique | Efficacité démontrée en préclinique |
| Lectines de type C | | <i>Bothrops leucurus</i> | BIL | Induit l'apoptose. La mort cellulaire serait induite par l'ouverture des pores de transition de perméabilité mitochondriale par le calcium dont le niveau est augmenté par BIL | Potentiel sélectif sur le mélanome | Étudiée en recherche fondamentale |
| | | <i>Macrovipera lebetina</i> | Lébécétine Lébecétine | Propriétés antitumorales et antiangiogéniques. Inhibition de l'adhésion, de la prolifération, de la migration et de l'invasion cellulaire (par interaction avec les intégrines αv et $\alpha 5\beta 1$) et induction de l'apoptose par ouverture des pores de transition de perméabilité mitochondriale. | Potentiel thérapeutique dans le mélanome, l'adénocarcinome, le fibrosarcome, la leucémie et les tumeurs cérébrales | Étudiées en recherche fondamentale |
| | | <i>Bothrops jararacussu</i> | BJcuL | Inhibition de l'adhérence cellulaire et induction de l'apoptose | Potentiel thérapeutique sur des lignées cellulaires cancéreuses de mélanome, du rein, du pancréas et de la prostate | Étudiée en recherche fondamentale |
| | | <i>Echis multisquamatus</i> | EMS16 | Inhibition de la liaison de l'intégrine $\alpha 2\beta 1$ au collagène, inhibant ainsi l'adhésion des cellules aux protéines de la MEC et leur migration | Antinéoplasiques et antiangiogéniques potentiels | Étudiées en recherche fondamentale |
| | | <i>Calloselasma rhodostoma</i> | Rhodocétine | | | |
| | | <i>Daboia palaestinae</i> | VP12 | | | |
| | <i>Calloselasma rhodostoma</i> | Rhodocytine ou aggrétine | Pro-angiogénique. | Non intéressante cliniquement, elle a néanmoins permis la découverte d'une interaction moléculaire (CLEC-2-podoplanine) impliquée dans la propagation de cancers et pourrait caractériser le rôle plus précis de l'intégrine $\alpha 2\beta 1$ dans le processus de l'angiogénèse | Étudiée en recherche fondamentale | |
| Phospholipases A₂ ophidiennes (svPLA₂) | | <i>Daboia siamensis siamensis</i> | dssPLA₂ | Apoptose, nécrose, cytotoxicité, inhibition de la migration. Épargne les cellules saines. | Potentiel thérapeutique dans le mélanome et potentiel antitumoral sélectif spécifique des cellules cancéreuses. | Efficacité démontrée en préclinique |
| | | <i>Cerastes cerastes</i> | CC-PLA₂-1 CC-PLA₂-2 | Propriétés antiangiogéniques puissantes (ciblent spécifiquement les récepteurs d'intégrines $\alpha 5\beta 1$ et $\alpha v\beta 3$, ainsi que le VEGF et le bFGF. inhibe l'adhésion et la migration | Thérapie antiangiogénique et antimétastatique | Étudiées en recherche fondamentale et efficacité démontrée en préclinique |
| | | <i>Macrovipera lebetina</i> | MVL-PLA₂ | Propriétés antiangiogéniques puissantes (ciblent spécifiquement les récepteurs d'intégrines $\alpha 5\beta 1$ et $\alpha v\beta 3$), inhibe l'adhésion et la migration | Thérapie antiangiogénique et antimétastatique Potentiel thérapeutique dans le mélanome et dans le fibrosarcome | Étudiée en recherche fondamentale |
| Sérine-protéases thrombin-like | | <i>Crotalus adamanteus</i> | Crotalase | Inhibition de la croissance cellulaire par destruction du microenvironnement produit par les cellules malignes utilisant la fibrine dans leur expansion Action fibrinolytique empêchant la dissémination et le masquage immunologique des cellules | Potentiel thérapeutique dans le mélanome | Efficacité démontrée en préclinique |

| | | | | | | |
|---------------------------------------|--|-------------------------------------|--------------------|--|--|---|
| | | <i>Bothrops moojeni</i> | Batroxobine | Défibrinogénéation similaire à la crotalase Inhibition des métastases pulmonaires | Potentiel thérapeutique antimétastatique | Efficacité démontrée en préclinique |
| L-amino-acide-oxidases (LAAOs) | | <i>Ophiophagus hannah</i> | LAAO | Cytotoxicité (nécrose) sélective des cellules malignes Apoptose induite principalement par la production de peroxyde d'hydrogène qui déclenche le stress oxydatif de la membrane (altération des lipides, en concentration plus élevée dans les cellules cancéreuses que dans les cellules saines) | Potentiel thérapeutique dans l'adénocarcinome de la prostate, le cancer de l'estomac, le mélanome, le fibrosarcome, le cancer colorectal et l'ovaire | Action anticancéreuse <i>in vitro</i> , peu d'études <i>in vivo</i> Efficacité démontrée en préclinique |
| Neurotoxines | | <i>Naja atra</i> | Cobrotoxine | Inhibition de la croissance tumorale | Potentiel thérapeutique dans l'adénocarcinome pulmonaire | Efficacité démontrée en préclinique |
| | | <i>Crotalus durissus terrificus</i> | Crotoxine | Action cytotoxique par perturbation structurelle de la membrane cellulaire et par l'augmentation de la concentration locale des produits de la réaction d'hydrolyse des phospholipides Action cytotoxique à préférence des cellules cancéreuses (conditions physico-chimiques locales favorisent la dissociation du complexe des deux sous-unités de la crotoxine permettant l'action cytotoxique) | Potentiel thérapeutique dans la leucémie, le cancer du poumon, le colon, le rein, l'ovaire, l'œsophage, le carcinome mammaire canalaire, le mélanome et les tumeurs cérébrales | Étudiées en recherche fondamentale et efficacité démontrée en préclinique Un essai clinique de phase I en 2002 sur des patients atteints de tumeurs solides. Profil de sécurité établi. |
| Myotoxine | 2 peptides courts de ciblage moléculaire dérivés de la crotamine | <i>Crotalus durissus terrificus</i> | Crotamine | Activités de pénétration cellulaire avec une localisation nucléaire/périnucléaire préférentielle, ainsi qu'une action biologique sélective sur certains types de cellules à une phase donnée du cycle cellulaire. Concentrations élevées de la toxine provoquent <i>in fine</i> la lyse. Tropisme préférentiel des cellules cancéreuses du fait de l'attraction électrostatique. Activité anticancéreuse apoptotique sélective | Potentiel en imagerie pour le marquage des cellules à forte réplication (l'identification des cellules cancéreuses et le suivi du cycle cellulaire des cellules saines) Potentiel en tant qu'adjuvant chimiothérapeutique pour délivrer (= vecteur) des molécules bioactives, des gènes ou des agents anticancéreux à l'intérieur de la cellule saine Potentiel thérapeutique dans le mélanome, dans le cancer du sein | Efficacité démontrée en préclinique Infos de 2019 : Études de phase I étaient attendues pour l'utilisation de la crotamine en tant qu'agent radiopharmaceutique d'imagerie par TEP pour les tumeurs cancéreuses du poumon. |

Légende :

bFGF : facteur basique de croissance des fibroblastes

LAAOs : L-amino-acide-oxidases

svPLA₂ : phospholipases A2 ophidiennes

TEP : tomographie par émissions de positons

VEGF : facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

Annexe 13 – Toxines ophidiennes au potentiel thérapeutique, diagnostic et de recherche en neurologie

| CLASSE PHARMACO-THÉRAPEUTIQUE | MÉDICAMENT OU MOLÉCULE SYNTHÉTISÉE | VENIN OPHIDIEN DE PROVENANCE | TOXINE OPHIDIENNE UTILISÉE | MÉCANISME D'ACTION ET EFFET RECHERCHÉ | INDICATIONS OU APPLICATIONS | STADE DE DÉVELOPPEMENT |
|-------------------------------|------------------------------------|--|--|---|--|--|
| PLA ₂ | K49-P1-20 | <i>Bothrops asper</i> | Myotoxine II | Stimulation de l'activité de l'ECE-1 et de la néprylisine (par changement de leur conformation), deux métalloprotéases qui dégradent le peptide bêta-amyloïde (dont l'accumulation anormale dans le cerveau provoque des plaques amyloïdes toxiques pour les neurones et qui sont responsables des lésions impliquées dans la maladie d'Alzheimer) | Outil de recherche dans l'étude des mécanismes de stimulation des enzymes (domaine peu étudié) et comme potentiel agent thérapeutique dans la maladie d'Alzheimer | Étudié en recherche fondamentale. Découvertes datant de 2016 |
| | | <i>Notechis scutatus</i> | Notexine | Activité neurotoxique présynaptique par inhibition de la transmission neuromusculaire Nécrotoxique et myotoxique | Utilisée en injection locale pour éliminer les neurones altérés que l'on retrouve dans les myopathies congénitales afin de permettre ainsi une régénération à partir des cellules nerveuses saines (dans des modèles expérimentaux). Obtention de modèles expérimentaux de maladies dégénératives | Étudié en recherche fondamentale et en préclinique Pas d'informations en 2023 sur un quelconque essai clinique avec la notexine |
| Peptide | p-BTX | <i>Bothrops atrox</i> | Peptide natif (formé par l'acide glutamique, la valine et le tryptophane) | Effets neuroprotecteurs contre la toxicité de l'acroléine, une molécule étiologique de la maladie d'Alzheimer. Augmente le pourcentage de différenciation des cellules traitées à l'acroléine, atténue la perte de viabilité cellulaire, contrecarre les effets négatifs de l'acroléine sur les marqueurs de la communication synaptique, du métabolisme énergétique et du cytosquelette. Augmente l'expression du gène de l'apolipoprotéine E, associé à la dégradation protéolytique des agrégats de peptide β-amyloïde | Outil pour le développement de nouveaux médicaments pour le traitement des maladies neurodégénératives | Étudié en recherche fondamentale |
| | 6 petits peptides | <i>Daboia russelii</i> | Activateur du facteur V du RVV | Déstabilisent les agrégats de peptide bêta-amyloïde, conversion des agrégats à l'état monomérique | Prévention de la cytotoxicité dans les cellules humaines de neuroblastome SH-SY5Y. Possibilité encourageante de prévenir l'amyloïdose | Étudié en recherche fondamentale |
| Dendrotoxines | | <i>Dendroaspis</i> | Dendrotoxines | Bloquent les sous-types de canaux potassiques voltage-dépendant de la sous-famille Kv1 dans les neurones impliqués notamment dans les mécanismes de transmission synaptique | Marqueur biologique. Montrent la réduction significative et précoce des récepteurs dans la maladie d'Alzheimer | Étudié en recherche fondamentale |
| Facteur neurotrophique | | Le NGF a été trouvé dans les trois principales | NGF | Induit la différenciation des neurones sensoriels des ganglions sympathiques, encourage la multiplication | Protection des neurones dégénéralent des sujets atteints | Utilisation du NGF en tant que médicament est limitée (données |

| | | | | | | |
|-------------|---|---|--|--|--|--|
| | | familles de serpents venimeux ; les Vipéridés, les Crotalidés et les Elapidés | | rapide des fibres nerveuses périphériques et le développement des synapses, conduit à la connexion des fibres neuronales et exerce une fonction protectrice sur les neurones. L'action biologique du NGF est médiée par deux récepteurs dont le récepteur TrkA. L'expression de TrkA induit des actions protectrices sur les maladies impliquant une dégénérescence des cellules cibles du NGF | de la maladie d'Alzheimer et dans les neuropathies périphériques. Le potentiel thérapeutique du NGF dans le traitement des maladies oculaires et cutanées, des gliomes, des lésions cérébrales traumatiques, des maladies vasculaires et immunitaires semble être également démontré | manquantes en pharmacocinétique et coûts élevés de production. Identification de petites molécules (mimétiques du NGF) en recherche fondamentale pouvant être utiles en clinique et identification de stratégies de délivrance innovantes |
| Neurotoxine | Cobrattoxine détoxifiée | <i>Naja kaouthia</i> | Cobrattoxine | Activité neuromodulatrice, antivirale et analgésique, éléments associés à la sclérose en plaques. Puissante activité immunosuppressive Inhibe le développement et la phase de rechute de l'EA | Déficits neurologiques (scléroses, EA) | Efficacité démontrée en préclinique |
| | RPI-MN (pepeteron) = <i>cobrattoxine détoxifiée</i> | <i>Naja naja</i> | Cobrattoxine | Antagoniste des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine | Traitement des maladies infectieuses causées par le VIH, la sclérose latérale amyotrophique et le virus de l'herpès simplex | Efficacité démontrée en préclinique. Essais cliniques de phase I et II en 2021. Pas de nouvelles informations depuis. |
| | RPI-78M (réceptin) | <i>Naja naja</i> | Cobrattoxine | Antagoniste des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine | Traitement de troubles neurologiques tels que la sclérose en plaques, l'adrénomyélonéuropathie, la myasthénie grave et la sclérose latérale amyotrophique | Efficacité démontrée en préclinique. Essais cliniques de phase II et III en 2021. Pas de nouvelles informations depuis. En septembre 2015, le médicament candidat RPI-78M a obtenu le statut de médicament orphelin par la FDA pour le traitement de la sclérose en plaques pédiatrique |
| | | <i>Bungarus multicinctus</i> | α-bungarotoxine | Antagoniste compétitif spécifique et irréversible de l'acétylcholine La liaison covalente entre l' α -bungarotoxine et le récepteur cholinergique bénéficie au dosage des auto-anticorps dans la myasthénie grave | Compréhension de l'étiologie auto-immune de la myasthénie grave, Détermination de la structure détaillée des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine et de leur localisation. Développement d'un test de diagnostic et de suivi de l'évolution de la myasthénie grave | Étudié en recherche fondamentale |
| | | <i>Ophiophagus hannah</i> | Haditoxine | Antagoniste des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine musculaires et neuronaux, importants dans les maladies neurodégénératives | Immense potentiel en tant que molécule phare dans la découverte de médicaments et en tant qu'outil de recherche dans la caractérisation des sous-types de récepteurs | Étudié en recherche fondamentale |
| | <i>Micrurus mipartitus</i> | Micrurutoxines 1 et 2 | Ciblage du récepteur GABA _A (site d'action différent des benzodiazépines) | Outil de choix pour l'étude des récepteurs GABA _A | Efficacité démontrée en préclinique | |

| | | | | | | |
|--|---|----------------------------|------------------|---|--|-------------------------------------|
| | | | | Augmentation de la sensibilité des récepteurs GABA _A aux agonistes, potentialisant ainsi l'ouverture des récepteurs (hyperpolarisation, augmentation du flux des ions chlorure) ainsi que leur désensibilisation (état réfractaire à l'activation) | Potentiel dans le développement de médicaments pour les troubles neurologiques (troubles épileptiques, convulsifs, anxieux, bipolaires, schizophréniques, autistiques, analgésiques, dépressifs et du sommeil) | |
| Myotoxine | | <i>Crotalus durissus</i> | Crotamine | Amélioration de la neurotransmission par modulation des canaux sodiques | Amélioration des performances musculaires chez les patients myasthéniques | Efficacité démontrée en préclinique |
| Vénoïde (produit photo-oxydé du venin) | POVRVP (photooxidized <i>Daboia Russelii</i> venom product) | <i>Daboia russelli</i> | | Actions sédatives, analgésiques et anti-inflammatoires, ainsi qu'une diminution de l'activité locomotrice, des propriétés stimulantes cardiaques et un raccourcissement du temps de coagulation | Traitement des troubles psychotiques hyperactifs chroniques | Étudié en recherche fondamentale |
| | POESVP (photooxidized <i>Enhydrina schistosa</i> venom product) | <i>Enhydrina schistosa</i> | | Activités stimulantes du système nerveux central, analgésiques, anticoagulantes et nootropiques | Troubles dépressifs psychotiques chroniques | Étudié en recherche fondamentale |
| | POECVP (photooxidized <i>Echis carinatus</i> venom product) | <i>Echis carinatus</i> | | Propriétés antidépressives et nootropiques | Troubles dépressifs psychotiques chroniques | Étudié en recherche fondamentale |

Légende :

EA : encéphalomyélite allergique

ECE-1 : enzyme de conversion de l'endothéline-1

NGF : facteur de croissance des nerfs

PLA₂ : phospholipase A₂

RVV : venin de la vipère de Russell

TrkA : récepteur tyrosine kinase

Annexe 14 – Toxines ophidiennes au potentiel thérapeutique en analgésie

| CLASSE PHARMACO-THÉRAPEUTIQUE | MÉDICAMENT OU MOLÉCULE SYNTHÉTISÉE | VENIN OPHIDIEN DE PROVENANCE | TOXINE OPHIDIENNE UTILISÉE | MÉCANISME D'ACTION ET EFFET RECHERCHÉ | INDICATIONS OU APPLICATIONS / INFORMATIONS SUR L'ADMINISTRATION/ COMPARAISON AVEC LA MORPHINE | STADE DE DÉVELOPPEMENT |
|-------------------------------|--|---|---|---|--|---|
| Peptide analgésique | | <i>Dendroaspis polylepis polylepis</i> | Mambalgine-1 Mambalgine-2 Mambalgine-3 | Inhibition spécifique et réversible de l'activation des canaux ASICs du système nerveux central et périphérique (médiateurs de la douleur inflammatoire). Inhibition par un mécanisme de « pH-sensor trapping » (la variation de pH entraînée par les substances libérées par les cellules endommagées lors d'un stimulus externe de douleur activent les canaux ASICs). | Effet analgésiant de la douleur inflammatoire (mécanique ou thermique) et de la douleur neuropathique Hypersensibilité à la douleur consécutive à l'inflammation des tissus | Efficacité démontrée en préclinique : Non infériorité à la morphine démontrée en termes de puissance analgésique et de rapidité d'action |
| | | <i>Crotalus durissus terrificus</i> | Crotalphine | Analgésie à médiation des systèmes aux opioïdes avec une implication du système de l'oxyde nitrique et du système des cannabinoïdes Désensibilisation des canaux ioniques TRPA1 pour atténuer l'hyperalgésie inflammatoire | Potentiel thérapeutique dans la douleur chronique Activité analgésique via les voies d'administration orale, intraveineuse et intraplantaire ; effet sur les douleurs inflammatoires et neuropathiques. Durée d'action antinociceptive neuropathique dépassant celle des médicaments standards | Étudié en recherche fondamentale et efficacité démontrée en préclinique |
| Neurotoxine | Prohanine | <i>Ophiophagus hannah</i> | Hannalgésine | Effet analgésique découlant de l'activation du système neuronal de l'oxyde nitrique dans le cerveau, activant secondairement le système opioïde | Effet analgésique (100 fois plus puissante que la morphine, absorption importante par voie sublinguale) | Efficacité démontrée en préclinique Était en cours de développement préclinique sous le nom THA903 par Theralpha (banqueroute de la société) |
| | Keluoqu (ou Ketongning, ou CKLQ) = formulation analgésique combinant la cobrotoxine, le chlorhydrate de tramadol et l'ibuprofène | <i>Naja atra</i> | Cobrotoxine | Affinité pour les récepteurs nicotiques de l'acétylcholine | Puissantes propriétés analgésiques (sans induire de déficit neurologique ni musculaire, voie intranasale = voie de choix) | Essai de phase III avec le CKLQ en 2006 dans la douleur cancéreuse chronique modérée à sévère : début d'action et degré de soulagement de la douleur similaires à ceux du tramadol et durée de réponse plus longue. Brevet chinois pour l'utilisation de cobrotoxine pour la fabrication d'un médicament pour le traitement de l'arthrite. |
| | Réceptine | <i>Naja siamensis Naja kaouthia</i> | Cobratoxine | Effets analgésiques par fixation irréversible aux récepteurs de l'acétylcholine neuronaux et périphériques. Fixation sur les récepteurs nicotiques musculaires au repos, inhibant leur activation. Implication éventuelle du système sérotoninergique dans l'effet analgésique | Effet analgésique à durée d'action supérieure à celle de la morphine | Efficacité démontrée en préclinique Utilisation de cobratoxine en tant qu'analgésique brevetée aux États-Unis (traitement de la douleur jusqu'ici intraitable associée à un cancer avancé) |

| | | | | | | |
|--|--|--|------------------|--|---|-------------------------------------|
| | | | | Réceptine (molécule recombinante) : effet médié par le système nerveux périphérique, augmentation de la DL ₅₀ | | |
| | | | Crotamine | Effets analgésiques dose-dépendants Effet analgésique par activation des récepteurs à la sérotonine centraux (douleurs aiguës) et par activation des récepteurs muscariniques et sérotoninergiques centraux (douleurs chroniques) | Potentiel thérapeutique analgésique sur les douleurs aiguës et chronique | Efficacité démontrée en préclinique |
| | | | Crotamine | Potentiellement médié par le système opioïde | Effet analgésique central et périphérique Action analgésique dose et temps – dépendantes lors de son administration par voie intra-péritonéale et sous-cutanée 30 fois plus puissante que la morphine | Efficacité démontrée en préclinique |

Légende :

DL₅₀ : dose létale 50

Annexe 15 – Tribune au « Monde » de Kofi Annan, juin 2018

M. Kofi Annan, ancien secrétaire général des Nations unies et Nobel de la paix, rappelait peu avant son décès en août 2018 l'importance d'une réponse mondiale pour lutter contre les morsures de serpent : [56], [937].

« Il y a quelques années, lors d'une de nos fréquentes visites au Ghana, un médecin local a attiré l'attention de ma femme et de moi-même sur l'impact dévastateur des morsures de serpent que subissait sa communauté. J'ai été choqué d'apprendre que les morsures de serpent tuent entre 81 000 et 138 000 personnes dans le monde chaque année et qu'elles entraînent de nombreuses autres souffrances. En comparaison, la dengue transmise par les moustiques fait environ 20 000 victimes dans le monde.

La morsure de serpent est essentiellement une maladie des pauvres qui touche les populations vivant dans certaines des communautés les plus pauvres et les plus rurales d'Afrique subsaharienne, d'Asie et d'Amérique latine.

Les agriculteurs et les personnes déplacées sont particulièrement vulnérables. Malgré son impact énorme, la morsure de serpent est la plus grande crise de santé publique dont vous n'avez probablement jamais entendu parler. Elle ne fait jamais de bruit jusqu'à présent ; elle a été largement négligée. C'est aussi un défi. Nous ne devons pas rester la crise oubliée et nous devons prendre immédiatement des mesures énergiques et durables.

Les pays touchés, les partenaires, les parties prenantes doivent mobiliser un financement adéquat pour les systèmes de santé publique et mettre en œuvre des politiques et des programmes pertinents visant à améliorer la prévention et le traitement efficace des morsures de serpent.

Notre intérêt doit s'exprimer dans les questions de santé mondiale. L'organisation mondiale de la santé doit être dotée de ressources suffisantes pour pouvoir s'attaquer à ce problème crucial. » [425]

M. Annan était devenu un champion pour aider les morsures de serpent à attirer l'attention sur la scène internationale de la santé mondiale, et en 2017, les morsures de serpents ont été officiellement classées comme une maladie tropicale négligée par l'Organisation mondiale de la santé.

Bibliographie

- [1] L. A. Isbell, “Snakes as agents of evolutionary change in primate brains,” *J Hum Evol*, vol. 51, no. 1, pp. 1–35, Jul. 2006, doi: 10.1016/J.JHEVOL.2005.12.012.
- [2] R. Bauchot, “Les serpents,” Bordas, Paris, 1^{ère} Ed., 1994.
- [3] J.-P. Chippaux, “Venins de serpent et envenimations,” IRD Éditions, 2017. [Online]. Available: <https://play.google.com/books?id=HhIqDwAAQBAJ>
- [4] S. Weinstein, R. Dart, A. Staples, and J. White, “Envenomations: an overview of clinical toxinology for the primary care physician,” *Am Fam Physician*, vol. 80, no. 8, pp. 793–802, 2009, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19835341>
- [5] J. White, “Bites and stings from venomous animals: a global overview,” *Ther Drug Monit*, vol. 22, no. 1, pp. 65–68, 2000, doi: 10.1097/00007691-200002000-00014.
- [6] J. P. Chippaux, “Snake-bites: appraisal of the global situation,” *Bull World Health Organ*, vol. 76, no. 5, pp. 515–524, 1998, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9868843>
- [7] J. M. Gutiérrez *et al.*, “The Need for Full Integration of Snakebite Envenoming within a Global Strategy to Combat the Neglected Tropical Diseases: The Way Forward,” *PLoS Negl Trop Dis*, vol. 7, no. 6, 2013, doi: 10.1371/JOURNAL.PNTD.0002162.
- [8] P. Cupo, “Bites and stings from venomous animals: a neglected Brazilian tropical disease,” *Rev Soc Bras Med Trop*, vol. 48, no. 6, pp. 639–641, 2015, doi: 10.1590/0037-8682-0387-2015.
- [9] J. M. Gutiérrez, D. Williams, H. W. Fan, and D. A. Warrell, “Snakebite envenoming from a global perspective: Towards an integrated approach,” *Toxicon*, vol. 56, no. 7, pp. 1223–1235, 2010, doi: 10.1016/j.toxicon.2009.11.020.
- [10] D. Williams *et al.*, “The Global Snake Bite Initiative: an antidote for snake bite,” *The Lancet*, vol. 375, no. 9708, pp. 89–91, 2010, doi: 10.1016/S0140-6736(09)61159-4.
- [11] B. Basnyat and O. Shilpakar, “Snakebite envenoming: a hidden health crisis,” *Lancet Glob Health*, vol. 10, no. 3, pp. e311–e312, Mar. 2022, doi: 10.1016/S2214-109X(22)00029-8.
- [12] J. M. Gutiérrez, J. J. Calvete, A. G. Habib, R. A. Harrison, D. J. Williams, and D. A. Warrell, “Snakebite envenoming,” *Nat Rev Dis Primers*, vol. 3, no. 1, pp. 1–21, 2017, doi: 10.1038/nrdp.2017.63.
- [13] C. S. Kitchens, “From ETOH to FAB: the medicalization of therapy for pit viper envenomation,” *Trans Am Clin Climatol Assoc*, vol. 112, pp. 117–135, 2001, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11413771>
- [14] A. H. Laustsen *et al.*, “From Fangs to Pharmacology: The Future of Snakebite Envenoming Therapy,” *Curr Pharm Des*, vol. 22, no. 34, pp. 5270–5293, 2016, doi: 10.2174/1381612822666160623073438.
- [15] “Que signifie l’emblème de la pharmacie ?” <https://www.pod.fr/acheter-vendre-officine-pharmacie/que-signifie-l-embleme-de-la-pharmacie/> (accessed Jan. 09, 2023).
- [16] R. J. Lewis and M. L. Garcia, “Therapeutic potential of venom peptides,” *Nat Rev Drug Discov*, vol. 2, no. 10, pp. 790–802, 2003, doi: 10.1038/nrd1197.
- [17] D. A. Warrell, “Snake bite,” *The Lancet*, vol. 375, no. 9708, pp. 77–88, 2010, doi: 10.1016/S0140-6736(09)61754-2.
- [18] G. F. King, “Venoms as a platform for human drugs: translating toxins into therapeutics,” *Expert Opin Biol Ther*, vol. 11, no. 11, pp. 1469–1484, 2011, doi: 10.1517/14712598.2011.621940.
- [19] D. J. Newman and G. M. Cragg, “Marine Natural Products and Related Compounds in Clinical and Advanced Preclinical Trials,” *J Nat Prod*, vol. 67, no. 8, pp. 1216–1238, 2004, doi: 10.1021/np040031y.
- [20] S. Peigneur and J. Tytgat, “Toxins in Drug Discovery and Pharmacology,” *Toxins (Basel)*, vol. 10, no. 3, p. E126, 2018, doi: 10.3390/toxins10030126.
- [21] M. E. de Lima, C. L. Fortes-Dias, C. R. Carlini, and J. A. Guimarães, “Toxinology in Brazil: A big challenge for a rich biodiversity,” *Toxicon*, vol. 56, no. 7, pp. 1084–1091, 2010, doi: 10.1016/j.toxicon.2010.05.005.
- [22] “SFET - Missions de la SFET.” <http://sfet.asso.fr/missions-de-l-association/missions-de-la-sfet.html> (accessed Jan. 09, 2023).
- [23] A. Menez, “The Subtle Beast: Snakes, From Myth to Medicine,” 1st ed. 2003. [Online]. Available: <https://www.routledge.com/The-Subtle-Beast-Snakes-From-Myth-to-Medicine/Menez/p/book/9780415284981>
- [24] COLLECTIF, “Histoires de serpents,” Les Belles Lettres, 1^{ère} Ed., 1998. [Online]. Available: https://www.amazon.fr/Histoires-serpents-Ernst-J%C3%BCnger/dp/2251491309/ref=sr_1_1?_mk_fr_FR=%C3%85M%C3%85C5%BD%C3%95%C3%91&cri d=378DL8JFJ9XZN&keywords=l%27histoire+des+serpents&qid=1669989633&qu=eyJxc2MiOiJYxIiwicXNhIjoiMC4wMCIslInFzcCI6IjAuMDAifQ%3D%3D&sprefix=l%27histoire+des+serpents%2Caps%2C74&sr=8-1
- [25] B. Bonnemain, “La thériaque à l’époque moderne (XVIIe au XXe siècle),” *Rev Hist Pharm (Paris)*, vol. 97, no. 367, pp. 301–310, 2010, doi: 10.3406/pharm.2010.22204.
- [26] S. A. Seifert, J. O. Armitage, and E. E. Sanchez, “Snake envenomation,” *New England Journal of Medicine*, vol. 386, no. 1, pp. 68–78, 2022, [Online]. Available: <files/2178/Seifert et al. - 2022 - Snake Envenomation.pdf>
- [27] C. von, Linné and L. Salvius, “Caroli Linnaei...Systema naturae per regna tria naturae,” *Caroli Linnaei...Systema naturae per regna tria naturae: secundum classes, ordines, genera, species, cum characteribus, differentiis, synonymis, locis*, vol.1, Nov. 1758, doi: 10.5962/BHL.TITLE.542.

- [28] S. Stannus and M. A. Smith, "The Classification of Snakes in accordance with their Dentition and the Evolution of the Poison Fang: (Section of Tropical Diseases and Parasitology)," *Proc R Soc Med*, vol. 27, no. 8, p. 1081, Jun. 1934, Accessed: Jan. 09, 2023. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2205449/>
- [29] "pelvic spur." https://www.ebi.ac.uk/ols/ontologies/uberon/terms?iri=http%3A%2F%2Fpurl.obolibrary.org%2Fobo%2FUBERO_N_0005161 (accessed Jan. 19, 2023).
- [30] "Amphisbaena alba | The Reptile Database." <https://reptile-database.reptarium.cz/species?genus=Amphisbaena&species=alba> (accessed Jan. 10, 2023).
- [31] "Heloderma suspectum | The Reptile Database." <https://reptile-database.reptarium.cz/species?genus=Heloderma&species=suspectum> (accessed Jan. 10, 2023).
- [32] "Vipera aspis | The Reptile Database." <https://reptile-database.reptarium.cz/species?genus=Vipera&species=aspis> (accessed Jan. 10, 2023).
- [33] E. Kochva, "The origin of snakes and evolution of the venom apparatus," *Toxicon*, vol. 25, no. 1, pp. 65–106, 1987, doi: 10.1016/0041-0101(87)90150-4.
- [34] T. Mohamed Abd El-Aziz, A. Garcia Soares, and J. D. Stockand, "Snake Venoms in Drug Discovery: Valuable Therapeutic Tools for Life Saving," *Toxins (Basel)*, vol. 11, no. 10, p. 564, 2019, doi: 10.3390/toxins11100564.
- [35] "Reptile Species Statistics," 2022. <http://www.reptile-database.org/db-info/SpeciesStat.html> (accessed Jan. 19, 2023).
- [36] "Scolopendromorphia Cope 1864 - Encyclopedia of Life." <https://eol.org/pages/55702098> (accessed Jan. 19, 2023).
- [37] "Alethinophidia Nopcsa 1923 - Encyclopedia of Life." <https://eol.org/pages/46559500> (accessed Jan. 19, 2023).
- [38] "Anilius scytale | The Reptile Database." <https://reptile-database.reptarium.cz/species?genus=Anilius&species=scytale> (accessed Jan. 10, 2023).
- [39] "Xerotyphlops vermicularis | The Reptile Database." <https://reptile-database.reptarium.cz/species?genus=Xerotyphlops&species=vermicularis> (accessed Jan. 10, 2023).
- [40] C. Mattison, "Tous les serpents du monde," Paris: Delachaux et Niestlé, 2008.
- [41] S. Swaroop and B. Grab, "Snakebite mortality in the world," *Bull World Health Organ*, vol. 10, no. 1, pp. 35–76, 1954, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13150169>
- [42] R. Fe, "When a snake strikes," *Emerg Med*, vol. 22, pp. 21–43, 1990, [Online]. Available: <https://cir.nii.ac.jp/crid/1572261550162372096>
- [43] G. W. Moore, "Snake Venoms in Diagnostic Hemostasis and Thrombosis," *Semin Thromb Hemost*, vol. 48, no. 2, pp. 145–160, Mar. 2022, doi: 10.1055/S-0041-1732465/ID/JR02914-30.
- [44] T. Tasoulis and G. K. Isbister, "A Review and Database of Snake Venom Proteomes," *Toxins (Basel)*, vol. 9, no. 9, p. 290, 2017, doi: 10.3390/toxins9090290.
- [45] S. Larréché, C. Boucau, T. Erauso, and G. Mion, "Envenimations ophiidiennes graves," *Prat Anesth Reanim*, vol. 14, no. 4, pp. 254–263, 2010, doi: 10.1016/j.pratan.2010.07.010.
- [46] "Guidelines for the production, control and regulation of snake antivenom immunoglobulins, Annex 5, TRS No 1004, 2013, World Health Organization," <https://www.who.int/publications/m/item/snake-antivenom-immunoglobulins-annex-5-trs-no-1004> (accessed Jan. 10, 2023).
- [47] D. A. Warrell *et al.*, "The emerging syndrome of envenoming by the New Guinea small-eyed snake *Micropechis ikaheka*," *QJM*, vol. 89, no. 7, pp. 523–530, 1996, doi: 10.1093/qjmed/89.7.523.
- [48] W. Wüster, D. A. Warrell, M. J. Cox, P. Jintakune, and J. Nabhitabhata, "Redescription of *Naja siamensis* (Serpentes: Elapidae), a widely overlooked spitting cobra from S.E. Asia: geographic variation, medical importance and designation of a neotype," *J Zool*, vol. 243, no. 4, pp. 771–788, 1997, doi: 10.1111/j.1469-7998.1997.tb01975.x.
- [49] J. K. Joseph *et al.*, "First authenticated cases of life-threatening envenoming by the hump-nosed pit viper (*Hypnale hypnale*) in India," *Trans R Soc Trop Med Hyg*, vol. 101, no. 1, pp. 85–90, 2007, doi: 10.1016/j.trstmh.2006.03.008.
- [50] D. A. Warrell, "*Proatheris superciliaris*: the deadly venom of a rare and elusive snake revealed," *Toxicon*, vol. 52, no. 8, pp. 833–835, 2008, doi: 10.1016/j.toxicon.2008.11.004.
- [51] F. McGain, A. Limbo, D. J. Williams, G. Didei, and K. D. Winkel, "Snakebite mortality at Port Moresby General Hospital, Papua New Guinea, 1992-2001," *Med J Aust*, vol. 181, no. 11–12, pp. 687–691, 2004, doi: 10.5694/j.1326-5377.2004.tb06525.x.
- [52] D.-Z. Hung, "Taiwan's venomous snakebite: epidemiological, evolution and geographic differences," *Trans R Soc Trop Med Hyg*, vol. 98, no. 2, pp. 96–101, 2004, doi: 10.1016/s0035-9203(03)00013-0.
- [53] R. C. Gupta, "Reproductive and developmental toxicology," R. C. Gupta, 3rd Ed., Feb. 2022, p. 1446
- [54] B. G. Fry *et al.*, "The Toxicogenomic Multiverse: Convergent Recruitment of Proteins Into Animal Venoms," <https://doi-org.scd-rproxy.u-strasbg.fr/10.1146/annurev.genom.9.081307.164356>, vol. 10, pp. 483–511, Aug. 2009, doi: 10.1146/ANNUREV.GENOM.9.081307.164356.
- [55] B. G. Fry, N. R. Casewell, W. Wüster, N. Vidal, B. Young, and T. N. W. Jackson, "The structural and functional diversification of the Toxicofera reptile venom system," *Toxicon*, vol. 60, no. 4, pp. 434–448, Sep. 2012, doi: 10.1016/J.TOXICON.2012.02.013.
- [56] Minutes to Die Documentary, "Snakebite: The World's Ignored Health Crisis," 2019. [Online Video]. Available: <https://minutestodie.com/>
- [57] U. Parekh and S. Gupta, "Epidemiological profile of poisoning cases - A five years retrospective study," *J Forensic Leg Med*, vol. 65, pp. 124–132, 2019, doi: 10.1016/j.jflm.2019.05.013.
- [58] J. White, D. Warrell, M. Eddleston, B. J. Currie, I. M. Whyte, and G. K. Isbister, "Clinical toxicology—where are we now?," *J Toxicol Clin Toxicol*, vol. 41, no. 3, pp. 263–276, 2003, doi: 10.1081/clt-120021112.

- [59] K. Arbuckle, “Evolutionary context of venom in animals”, In: Malhotra, A. (eds) *Evolution of Venomous Animals and Their Toxins*, *Toxinology*, Dordrecht: Springer Netherlands,” vol. 24, pp. 3–31, 2017, https://doi.org/10.1007/978-94-007-6458-3_16
- [60] S. A. Weinstein, D. A. Warrell, and D. E. Keyler, “Venomous Bites from Non-Venomous Snakes: A Critical Analysis of Risk and Management of “Colubrid Snake Bites,” *Elsevier*, 2011. [Online]. Available: <https://books.google.fr/books?id=IB3FxFG5wrQC>
- [61] D. R. Nelsen *et al.*, “Poisons, toxungens, and venoms: redefining and classifying toxic biological secretions and the organisms that employ them,” *Biological Reviews*, vol. 89, no. 2, pp. 450–465, 2014, doi: 10.1111/brv.12062.
- [62] E. D. Brodie, “Toxins and venoms,” *Curr Biol*, vol. 19, no. 20, pp. R931-935, 2009, doi: 10.1016/j.cub.2009.08.011.
- [63] R. G. Johnson, “The Origin and Evolution of the Venomous Snakes,” *Evolution (N Y)*, vol. 10, no. 1, pp. 56–65, 1956, doi: 10.2307/2406096.
- [64] “On the Origin of Venom.” <https://www.nationalgeographic.com/science/article/on-the-origin-of-venom> (accessed Jan. 09, 2023).
- [65] M. Goyffon and J. P. Chippaux, “Animaux Venimeux Terrestres” *Encyclopédie médico-chirurgicale*, Paris, Ed. Techniques, 1990.
- [66] J.-P. Chippaux, “Envenimations et empoisonnements par les animaux venimeux ou vénéneux III. Envenimations par Elapidae,” *Med Trop*, vol. 67, 2007.
- [67] N. R. Casewell, W. Wüster, F. J. Vonk, R. A. Harrison, and B. G. Fry, “Complex cocktails: the evolutionary novelty of venoms,” *Trends Ecol Evol*, vol. 28, no. 4, pp. 219–229, Apr. 2013, doi: 10.1016/J.TREE.2012.10.020.
- [68] J. P. Chippaux, V. Williams, and J. White, “Snake venom variability: methods of study, results and interpretation,” *Toxicon*, vol. 29, no. 11, pp. 1279–1303, 1991, doi: 10.1016/0041-0101(91)90116-9.
- [69] J. le Geyt *et al.*, “Paediatric snakebite envenoming: recognition and management of cases,” *Arch Dis Child*, vol. 106, no. 1, pp. 14–19, 2021, doi: 10.1136/archdischild-2020-319428.
- [70] A. T. Tu, “Overview of Snake Venom Chemistry,” in *Natural Toxins 2: Structure, Mechanism of Action, and Detection*, B. R. Singh and A. T. Tu, Eds., in *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Boston, MA: Springer US, 1996, pp. 37–62. [Online]. Available: https://doi.org/10.1007/978-1-4613-0361-9_3
- [71] P. K. Goswami, M. Samant, and R. S. Srivastava, “Snake venom, anti-snake venom & potential of snake venom,” *Int J Pharm Pharm Sci*, vol. 6, pp. 4–7, 2014, [Online]. Available: https://www.researchgate.net/publication/288067425_Snake_venom_anti-snake_venom_potential_of_snake_venom
- [72] C. Arnold, “Vipers, mambas and taipans: the escalating health crisis over snakebites,” *Nature*, vol. 537, no. 7618, pp. 26–28, 2016, doi: 10.1038/537026a.
- [73] J. C. Daltry, W. Wüster, and R. S. Thorpe, “Diet and snake venom evolution,” *Nature*, vol. 379, no. 6565, pp. 537–540, 1996, doi: 10.1038/379537a0.
- [74] E. L. Davies and K. Arbuckle, “Coevolution of Snake Venom Toxic Activities and Diet: Evidence that Ecological Generalism Favours Toxicological Diversity,” *Toxins 2019, Vol. 11, Page 711*, vol. 11, no. 12, p. 711, Dec. 2019, doi: 10.3390/TOXINS11120711.
- [75] W. B. Elliott, “A Review of: ‘Snake venoms, C.-Y. Lee, Ed. Sprenger-Verlag, Berlin, New York, 1979,’” <http://dx.doi.org.scd-rproxy.u-strasbg.fr/10.1080/00327488008061748>, vol. 10, no. 4, pp. 509–510, Jan. 2006, doi: 10.1080/00327488008061748.
- [76] F. S. Markland, “Snake venoms and the hemostatic system,” *Toxicon*, vol. 36, no. 12, pp. 1749–1800, 1998, doi: 10.1016/s0041-0101(98)00126-3.
- [77] P. Escoubas and G. F. King, “Venomics as a drug discovery platform,” *Expert Rev Proteomics*, vol. 6, no. 3, pp. 221–224, Jun. 2009, doi: 10.1586/EPR.09.45.
- [78] B. M. Olivera, “Conus venom peptides: Reflections from the biology of clades and species,” *Annu Rev Ecol Syst*, vol. 33, pp. 25–47, 2002, doi: 10.1146/ANNUREV.ECOLSYS.33.010802.150424.
- [79] P. Gopalakrishnakone, I. Hidetoshi, C.-W. Vogel, A. K. Mukherjee, and T. Rahmy, “Snake Venoms,” 2017. [Online]. Available: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-94-007-6410-1>
- [80] “Clinical Toxicology of Snakebite in Asia,” CRC Press, 2017. [Online]. Available: <https://www.taylorfrancis.com/chapters/edit/10.1201/9780203719442-27/clinical-toxicology-snakebite-asia-david-warrell>
- [81] F. E. Russell and R. Eventov, “Lethality of crude and lyophilized *Crotalus* venom,” *Toxicon*, vol. 2, no. 1, pp. 81–82, 1964, doi: 10.1016/0041-0101(64)90033-9.
- [82] D. F. van Helden, P. J. Dosen, M. A. O’Leary, and G. K. Isbister, “Two pathways for venom toxin entry consequent to injection of an Australian elapid snake venom,” *Sci Rep*, vol. 9, p. 8595, 2019, doi: 10.1038/s41598-019-45022-4.
- [83] J. Schulte, K. Domanski, E. A. Smith, A. Menendez, K. C. Kleinschmidt, and B. A. Roth, “Childhood Victims of Snakebites: 2000-2013,” *Pediatrics*, vol. 138, no. 5, 2016, doi: 10.1542/peds.2016-0491.
- [84] Hayes W.K., Herbert S.S., Rehling G.C., Gennaro J.F. Chapter 13. Factors that influence venom expenditure in viperids and other snake species during predatory and defensive contexts. In: Schuett G.W., editor. *Biology of the Vipers*. Eagle Mountain Pub; Eagle Mountain, UT, USA: 2002. pp. 207–333. [Online]. Available: [files/2256/Hayes et al. - 2002 - Factors that influence venom expenditure in viperi.pdf](files/2256/Hayes%20et%20al.%20-%20Factors%20that%20influence%20venom%20expenditure%20in%20viperi.pdf)
- [85] S. Herbert, “Factors Influencing Venom Expenditure During Defensive Bites by Cottonmouths (*Agkistrodon piscivorus*) and Rattlesnakes (*Crotalus viridis*, *Crotalus atrox*),” *Loma Linda University Electronic Theses, Dissertations & Projects*, 1998, [Online]. Available: <https://scholarsrepository.llu.edu/etd/865>

- [86] M. Rubio, "Rattlesnake: portrait of a predator," Smithsonian Books; 1st Ed., 1998.
- [87] W. K. Hayes, S. S. Herbert, J. R. Harrison, and K. L. Wiley, "Spitting versus Biting: Differential Venom Gland Contraction Regulates Venom Expenditure in the Black-Necked Spitting Cobra, *Naja nigricollis nigricollis*," *J Herpetol*, vol. 42, no. 3, pp. 453–460, 2008, doi: 10.1670/07-076.1.
- [88] B. A. Young, C. E. Lee, and K. M. Daley, "Do Snakes Meter Venom?," *Bioscience*, vol. 52, no. 12, pp. 1121–1126, 2002, doi: 10.1641/0006-3568(2002)052[1121:DSMV]2.0.CO;2.
- [89] J. J. Morrison, J. H. Pearn, and A. R. Coulter, "The mass of venom injected by two Elapidae: The Taipan (*Oxyuranus scutellatus*) and the Australian Tiger snake (*Notechis scutatus*)," *Toxicon*, vol. 20, no. 4, pp. 739–745, 1982, doi: 10.1016/0041-0101(82)90121-0.
- [90] N. Allon and E. Kochva, "The quantities of venom injected into prey of different size by *Vipera palaestinae* in a single bite," *Journal of Experimental Zoology*, vol. 188, no. 1, pp. 71–75, 1974, doi: 10.1002/jez.1401880108.
- [91] Tun-Pe, Ba-Aye, Aye-Aye-Myint, Tin-Nu-Swe, and D. A. Warrell, "Bites by Russell's vipers (*Daboia russelii siamensis*) in Myanmar: effect of the snake's length and recent feeding on venom antigenaemia and severity of envenoming," *Trans R Soc Trop Med Hyg*, vol. 85, no. 6, pp. 804–808, 1991, doi: 10.1016/0035-9203(91)90464-A.
- [92] P. e Tun and null Khin Aung Cho, "Amount of venom injected by Russell's viper (*Vipera russelli*)," *Toxicon*, vol. 24, no. 7, pp. 730–733, 1986, doi: 10.1016/0041-0101(86)90037-1.
- [93] J. Parker-Cote and W. J. Meggs, "First Aid and Pre-Hospital Management of Venomous Snakebites," *Trop Med Infect Dis*, vol. 3, no. 2, p. 45, 2018, doi: 10.3390/tropicalmed3020045.
- [94] S. Sanhajariya, S. B. Duffull, and G. K. Isbister, "Pharmacokinetics of Snake Venom," *Toxins (Basel)*, vol. 10, no. 2, p. 73, 2018, doi: 10.3390/toxins10020073.
- [95] S. M. Mello, A. Linardi, A. L. Rennó, C. A. B. Tarsitano, E. M. Pereira, and S. Hyslop, "Renal kinetics of *Bothrops alternatus* (Urutu) snake venom in rats," *Toxicon*, vol. 55, no. 2, pp. 470–480, 2010, doi: 10.1016/j.toxicon.2009.09.018.
- [96] F. Audebert, M. Sorkine, A. Robbe-Vincent, and C. Bon, "Viper bites in France: clinical and biological evaluation; kinetics of envenomations," *Hum Exp Toxicol*, vol. 13, no. 10, pp. 683–688, 1994, doi: 10.1177/096032719401301006.
- [97] C. Bon, "Pharmacokinetics of Venom Toxins and Their Modification by Antivenom Therapy," *J Toxicol Toxin Rev*, vol. 22, no. 1, pp. 129–138, 2003, doi: 10.1081/TXR-120019025.
- [98] M. Ismail, M. H. Aly, M. A. Abd-Elsalam, and A. M. Morad, "A three-compartment open pharmacokinetic model can explain variable toxicities of cobra venoms and their alpha toxins," *Toxicon*, vol. 34, no. 9, pp. 1011–1026, 1996, doi: 10.1016/0041-0101(96)00055-4.
- [99] O. Hanvivatvong, S. Mahasandana, and C. Karnchanachetanee, "Kinetic study of Russell's viper venom in envenomed patients," *Am J Trop Med Hyg*, vol. 57, no. 5, pp. 605–609, 1997, doi: 10.4269/ajtmh.1997.57.605.
- [100] D. Paniagua, I. Vergara, L. Boyer, and A. Alagón, "Role of Lymphatic System on Snake Venom Absorption," in Snake Venoms, H. Inagaki, C.-W. Vogel, A. K. Mukherjee, T. R. Rahmy, and P. Gopalakrishnakone, Eds., in Toxinology, Dordrecht: Springer Netherlands, 2017, pp. 453–474. [Online]. Available: https://doi.org/10.1007/978-94-007-6410-1_10
- [101] G. Rivière, V. Choumet, B. Saliou, M. Debray, and C. Bon, "Absorption and elimination of viper venom after antivenom administration," *J Pharmacol Exp Ther*, vol. 285, no. 2, pp. 490–495, 1998, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9580588>
- [102] D. Paniagua *et al.*, "Lymphatic route of transport and pharmacokinetics of *micrurus fulvius* (coral snake) venom in sheep," *Lymphology*, vol. 45, no. 4, pp. 144–153, Aug. 2012, Accessed: Feb. 10, 2023. [Online]. Available: <https://journals.uair.arizona.edu/index.php/lymph/article/view/16968>
- [103] D. Paniagua *et al.*, "Venom absorption after snakebite," *Toxicon*, vol. 182, pp. S26–S27, Jul. 2020, doi: 10.1016/J.TOXICON.2020.04.065.
- [104] M. André, "Perspectives in Molecular Toxinology", M. André, 2022. [Online]. Available: <https://www.abebooks.com/9780471495031/Perspectives-Molecular-Toxinology-0471495034/plp>
- [105] C. Montecucco, J. M. Gutiérrez, and B. Lomonte, "Cellular pathology induced by snake venom phospholipase A2 myotoxins and neurotoxins: common aspects of their mechanisms of action," *Cell Mol Life Sci*, vol. 65, no. 18, pp. 2897–2912, Sep. 2008, doi: 10.1007/S00018-008-8113-3.
- [106] E. Delot-vilain and P. Ascher, "Mecanisme d'action de phospholipases a2 neurotoxiques de venins de serpents," Thèse de doctorat en Sciences médicales, Université Paris 6, 1993. [Online]. Available: <https://www.theses.fr/1993PA066065>
- [107] O. Rossetto and C. Montecucco, "Presynaptic neurotoxins with enzymatic activities," *Handb Exp Pharmacol*, no. 184, pp. 129–170, 2008, doi: 10.1007/978-3-540-74805-2_6.
- [108] J. B. Harris and T. Scott-Davey, "Secreted Phospholipases A2 of Snake Venoms: Effects on the Peripheral Neuromuscular System with Comments on the Role of Phospholipases A2 in Disorders of the CNS and Their Uses in Industry," *Toxins (Basel)*, vol. 5, no. 12, pp. 2533–2571, 2013, doi: 10.3390/toxins5122533.
- [109] C. M. Barber, G. K. Isbister, and W. C. Hodgson, "Alpha neurotoxins," *Toxicon*, vol. 66, pp. 47–58, 2013, doi: 10.1016/j.toxicon.2013.01.019.
- [110] A. L. Harvey and B. Robertson, "Dendrotoxins: Structure-Activity Relationships and Effects on Potassium Ion Channels," *Curr Med Chem*, vol. 11, no. 23, pp. 3065–3072, 2004, doi: 10.2174/0929867043363820.
- [111] F. Ducancel, M. Wery, M. A. F. Hayashi, B. H. Muller, R. Stöcklin, and A. Ménez, "Les sarafotoxines de venins de serpent," *Ann Inst Pasteur Actual*, vol. 10, no. 2, pp. 183–194, 1999, doi: 10.1016/S0924-4204(99)80033-X.

- [112] F. Ducancel, “Endothelin-like peptides,” *Cell Mol Life Sci*, vol. 62, no. 23, pp. 2828–2839, 2005, doi: 10.1007/s00018-005-5286-x.
- [113] Q. Lu, J. M. Clemetson, and K. J. Clemetson, “Snake venoms and hemostasis,” *J Thromb Haemost*, vol. 3, no. 8, pp. 1791–1799, 2005, doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01358.x.
- [114] J. J. Calvete *et al.*, “Snake venom disintegrins: evolution of structure and function,” *Toxicon*, vol. 45, no. 8, pp. 1063–1074, 2005, doi: 10.1016/j.toxicon.2005.02.024.
- [115] V. H. Irion, J. Barnes, B. E. E. Montgomery, L. J. Suva, and C. O. Montgomery, “Presentation and Management of Venomous Snakebites: Should All Patients Be Transferred to a Tertiary Referral Hospital?,” *J Surg Orthop Adv*, vol. 25, no. 2, pp. 69–73, 2016, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27518288>
- [116] J.-H. Lin, W.-C. Sung, H.-W. Mu, and D.-Z. Hung, “Local Cytotoxic Effects in Cobra Envenoming: A Pilot Study,” *Toxins (Basel)*, vol. 14, no. 2, p. 122, 2022, doi: 10.3390/toxins14020122.
- [117] Y. Mahjoub *et al.*, “Echocardiographic Evaluation of the Acute Cardiovascular Effects of an Endothelin-Like Peptide Extracted from the Venom of *Atractaspis irregularis*,” *Cardiovasc Toxicol*, vol. 17, no. 2, pp. 208–214, 2017, doi: 10.1007/s12012-016-9376-9.
- [118] S. Iwanaga and T. Suzuki, “Enzymes in Snake Venom,” in Snake Venoms, C.-Y. Lee, Ed., in Handbook of Experimental Pharmacology. Berlin, Heidelberg: Springer, 1979, pp. 61–158. [Online]. Available: https://doi.org/10.1007/978-3-642-66913-2_4
- [119] S. A. Seifert, R. I. Kirschner, and N. Martin, “Recurrent, persistent, or late, new-onset hematologic abnormalities in Crotaline snakebite,” *Clin Toxicol (Phila)*, vol. 49, no. 4, pp. 324–329, 2011, doi: 10.3109/15563650.2011.566883.
- [120] J. Rosing and G. Tans, “Structural and functional properties of snake venom prothrombin activators,” *Toxicon*, vol. 30, no. 12, pp. 1515–1527, 1992, doi: 10.1016/0041-0101(92)90023-x.
- [121] W. Kisiel, M. A. Hermodson, and E. W. Davie, “Factor X activating enzyme from Russell’s viper venom: isolation and characterization,” *Biochemistry*, vol. 15, no. 22, pp. 4901–4906, Nov. 1976, doi: 10.1021/BI00667A023.
- [122] R. A. Hutton and D. A. Warrell, “Action of snake venom components on the haemostatic system,” *Blood Rev*, vol. 7, no. 3, pp. 176–189, 1993, doi: 10.1016/0268-960x(93)90004-n.
- [123] R. M. Kini and H. J. Evans, “Effects of snake venom proteins on blood platelets,” *Toxicon*, vol. 28, no. 12, pp. 1387–1422, 1990, doi: 10.1016/0041-0101(90)90155-z.
- [124] A. Rucavado, M. Soto, T. Escalante, G. D. Loria, R. Arni, and J. M. Gutiérrez, “Thrombocytopenia and platelet hypoaggregation induced by *Bothrops asper* snake venom. Toxins involved and their contribution to metalloproteinase-induced pulmonary hemorrhage,” *Thromb Haemost*, vol. 94, no. 1, pp. 123–131, 2005, doi: 10.1160/TH05-02-0112.
- [125] K. J. Clemetson, “Snaclecs (snake C-type lectins) that inhibit or activate platelets by binding to receptors,” *Toxicon*, vol. 56, no. 7, pp. 1236–1246, 2010, doi: 10.1016/j.toxicon.2010.03.011.
- [126] G. K. Isbister, “Snakebite doesn’t cause disseminated intravascular coagulation: coagulopathy and thrombotic microangiopathy in snake envenoming,” *Semin Thromb Hemost*, vol. 36, no. 4, pp. 444–451, 2010, doi: 10.1055/S-0030-1254053.
- [127] J. B. Bjarnason and J. W. Fox, “Hemorrhagic metalloproteinases from snake venoms,” *Pharmacol Ther*, vol. 62, no. 3, pp. 325–372, 1994, doi: 10.1016/0163-7258(94)90049-3.
- [128] T. Escalante, A. Rucavado, J. W. Fox, and J. M. Gutiérrez, “Key events in microvascular damage induced by snake venom hemorrhagic metalloproteinases,” *J Proteomics*, vol. 74, no. 9, pp. 1781–1794, 2011, doi: 10.1016/j.jprot.2011.03.026.
- [129] T. Escalante *et al.*, “Role of collagens and perlecan in microvascular stability: exploring the mechanism of capillary vessel damage by snake venom metalloproteinases,” *PLoS One*, vol. 6, no. 12, Dec. 2011, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0028017.
- [130] J. P. Chippaux, “Les morsures de serpent en Afrique intertropicale,” *Santé*, no. 4, pp. 221–234, 1992, [Online]. Available: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://horizon.documentation.ird.fr/exl-doc/pleins_textes/pleins_textes_5/b_fdi_31-32/36149.pdf
- [131] J. White, “Snake venoms and coagulopathy,” *Toxicon*, vol. 45, no. 8, pp. 951–967, 2005, doi: 10.1016/j.toxicon.2005.02.030.
- [132] S. R. Zamuner, J. P. Zuliani, C. M. Fernandes, J. M. Gutiérrez, and C. de Fátima Pereira Teixeira, “Inflammation induced by *Bothrops asper* venom: release of proinflammatory cytokines and eicosanoids, and role of adhesion molecules in leukocyte infiltration,” *Toxicon*, vol. 46, no. 7, pp. 806–813, 2005, doi: 10.1016/j.toxicon.2005.08.011.
- [133] A. Rucavado *et al.*, “Viperid Envenomation Wound Exudate Contributes to Increased Vascular Permeability via a DAMPs/TLR-4 Mediated Pathway,” *Toxins (Basel)*, vol. 8, no. 12, p. 349, 2016, doi: 10.3390/toxins8120349.
- [134] J.-P. Chippaux, “L’envenimation ophidienne en Afrique : épidémiologie, clinique et traitement,” *Ann Inst Pasteur Actual*, 1999, 10 (2), p. 161-1711
- [135] J.-P. Chippaux, “Inflammation et nécrose dans les envenimations vipérines: le syndrome vipérin.” https://horizon.documentation.ird.fr/exl-doc/pleins_textes/pleins_textes_7/b_fdi_59-60/010026120.pdf (accessed Jan. 23, 2023).
- [136] “Management of snake bite,” Ministry of Health & Family Welfare, Government of India, Jan. 2016.
- [137] S. A. R and M. A. Indikar, “Clinical Profile of Snake Envenomation with Complications and Outcome in a Tertiary Health Care Centre, Kalburgi,” *J Evol Med Dent Sci*, vol. 9, no. 9, pp. 608–612, Mar. 2020, doi: 10.14260/JEMDS/2020/135.
- [138] A. Silva *et al.*, “Neuromuscular Effects of Common Krait (*Bungarus caeruleus*) Envenoming in Sri Lanka,” *PLoS Negl Trop Dis*, vol. 10, no. 2, p. e0004368, 2016, doi: 10.1371/journal.pntd.0004368.

- [139] B. J. Currie, "Treatment of snakebite in Australia: The current evidence base and questions requiring collaborative multicentre prospective studies," *Toxicon*, vol. 48, no. 7, pp. 941–956, 2006, doi: 10.1016/j.toxicon.2006.07.015.
- [140] G. Mion and S. Larréché, "Syndrome cobraïque," in *Med Trop*, 68th ed. 2008, p. p.-348-358.
- [141] A. Henderson, L. N. Baldwin, and C. May, "Fatal brown snake (*Pseudonaja textilis*) envenomation despite the use of antivenom," *Med J Aust*, vol. 158, no. 10, pp. 709–710, 1993, doi: 10.5694/j.1326-5377.1993.tb121923.x.
- [142] S. Ainsworth *et al.*, "The medical threat of mamba envenoming in sub-Saharan Africa revealed by genus-wide analysis of venom composition, toxicity and antivenomics profiling of available antivenoms," *J Proteomics*, vol. 172, pp. 173–189, 2018, doi: 10.1016/j.jprot.2017.08.016.
- [143] B. T. Frare *et al.*, "Clinical, Laboratory, and Therapeutic Aspects of *Crotalus durissus* (South American Rattlesnake) Victims: A Literature Review," *Biomed Res Int*, vol. 2019, 2019, doi: 10.1155/2019/1345923.
- [144] D. A. Warrell, B. M. Greenwood, N. M. Davidson, L. D. Ormerod, and C. R. Prentice, "Necrosis, haemorrhage and complement depletion following bites by the spitting cobra (*Naja nigricollis*)," *Q J Med*, vol. 45, no. 177, pp. 1–22, 1976, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/943796>
- [145] R. W. Dixon and J. B. Harris, "Myotoxic Activity of the Toxic Phospholipase, Notexin, from the Venom of the Australian Tiger Snake," *J Neuropathol Exp Neurol*, vol. 55, no. 12, pp. 1230–1237, 1996, [Online]. Available: <https://academic.oup.com/jnen/article/55/12/1230/2610538>
- [146] S. Y. Lee, C. Y. Lee, Y. M. Chen, and E. Kochva, "Coronary vasospasm as the primary cause of death due to the venom of the burrowing asp, *Atractaspis engaddensis*," *Toxicon*, vol. 24, no. 3, pp. 285–291, 1986, doi: 10.1016/0041-0101(86)90153-4.
- [147] R. Agarwal, A. P. Singh, and A. N. Aggarwal, "Pulmonary oedema complicating snake bite due to *Bungarus caeruleus*," *Singapore Med J*, vol. 48, no. 8, pp. e227-230, 2007, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17657372>
- [148] R. Jeyarajah, "Russell's Viper Bite in Sri Lanka: A Study of 22 Cases," *Am J Trop Med Hyg*, vol. 33, no. 3, pp. 506–510, 1984, doi: 10.4269/ajtmh.1984.33.506.
- [149] C. D. N. Cher, A. Armugam, R. Lachumanan, M. W. Coghlan, and K. Jeyaseelan, "Pulmonary Inflammation and Edema Induced by Phospholipase A2: global gene analysis and effects on aquaporins and Na⁺/K⁺-ATPase," *Journal of Biological Chemistry*, vol. 278, no. 33, pp. 31352–31360, Aug. 2003, doi: 10.1074/JBC.M302446200.
- [150] J. Höjer, H. Tran Hung, and D. Warrell, "Life-threatening hyponatremia after krait bite envenoming - a new syndrome," *Clin Toxicol (Phila)*, vol. 48, no. 9, pp. 956–957, 2010, doi: 10.3109/15563650.2010.533677.
- [151] T. Veto, R. Price, J. F. Silsby, and J. A. Carter, "Treatment of the first known case of king cobra envenomation in the United Kingdom, complicated by severe anaphylaxis," *Anaesthesia*, vol. 62, no. 1, pp. 75–78, 2007, doi: 10.1111/j.1365-2044.2006.04866.x.
- [152] L. Pillai, D. Ambike, S. Husainy, A. Khaire, A. Captain, and U. Kuch, "Severe Neurotoxic Envenoming and Cardiac Complications after the Bite of a 'Sind Krait' (*Bungarus cf. sindanus*) in Maharashtra, India," *Trop Med Health*, vol. 40, pp. 103–108, 2012, doi: 10.2149/tmh.2012-08c.
- [153] P. T. Kariyanna *et al.*, "Myocardial Infarction after Snakebite Envenomation: A Scoping Study," *Scifed J Cardiol*, vol. 2, no. 3, p. 21, 2018, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31069341>
- [154] A. A. Dabilgou *et al.*, "Hemorrhagic stroke following snake bite in Burkina Faso (West Africa). A case series," *Trop Dis Travel Med Vaccines*, vol. 7, no. 1, p. 25, 2021, doi: 10.1186/s40794-021-00150-6.
- [155] G. Paul, B. S. Paul, and S. Puri, "Snake bite and stroke: Our experience of two cases," *Indian J Crit Care Med*, vol. 18, no. 4, pp. 257–258, 2014, doi: 10.4103/0972-5229.130585.
- [156] R. Paul and S. A. Sasane, "Rare Ischemic Stroke Presentation after Viper Bite-A Case Report," *Int. J. Neurol. Res.*, vol. 3, no. 1, pp. 335–337, 2017, [Online]. Available: <http://www.ghrnet.org/index.php/ijnr/article/view/1955>
- [157] A. K. Sahoo and B. Sriramka, "Acute Reversible Ischemic Stroke after Snake Bite," *Indian J Crit Care Med*, vol. 22, no. 8, pp. 611–612, 2018, doi: 10.4103/ijccm.IJCCM_455_17.
- [158] P. V. Krishna, S. Ahmed, and K. V. N. Reddy, "Ischemic stroke consequent to snake bite," *J Dr NTR Univ Health Sci*, vol. 6, no. 3, p. 192, 2017, doi: 10.4103/JDRNTRUHS.JDRNTRUHS_246_13.
- [159] R. T. Pinzon, R. A. Antonius, and V. Veronica, "Ischemic Stroke Following *Calloselasma rhodostoma* Snakebite: A Rare Case Report," *Open Access Emergency Medicine*, vol. 14, pp. 35–39, Feb. 2022, doi: 10.2147/OAEM.S352865.
- [160] V. K. Pothukuchi, V. R. Chepuri, K. Natta, N. Madigani, and A. Kumar, "A rare case report of Russell's viper snakebite with ischemic stroke," *Hong Kong J. Emerg. Med.*, vol. 25, no. 2, pp. 95–97, 2018, doi: 10.1177/1024907917735071.
- [161] J. C. Tony and M. Eltham Gardens, "Stroke following Bothrops spp. snakebite," 2022, [Online]. Available: <https://n.neurology.org/content/stroke-following-bothrops-spp-snakebite>, <https://n.neurology.org/content/stroke-following-bothrops-spp-snakebite>
- [162] M. Al-Sadawi *et al.*, "Cerebrovascular Accident and Snake Envenomation: A Scoping Study," *Int J Clin Res Trials*, vol. 4, p. 133, 2019, doi: 10.15344/2456-8007/2019/133.
- [163] L. de P. G. Reis *et al.*, "Cardiotoxic Effects of *Micrurus surinamensis* (Cuvier, 1817) Snake Venom," *Cardiovasc Toxicol*, vol. 21, no. 6, pp. 462–471, 2021, doi: 10.1007/s12012-021-09640-7.
- [164] S. Thillainathan, D. Priyangika, I. Marasinghe, K. Kanapathippillai, and G. Premawansa, "Rare cardiac sequelae of a hump-nosed viper bite," *BMC Res Notes*, vol. 8, no. 1, p. 437, 2015, doi: 10.1186/s13104-015-1426-z.
- [165] C. Ongprakobkul, P. Jaigla, W. Kositanurit, and S. Thanprasertsuk, "Sudden cardiac arrest and cerebral thrombosis due to bites by Russell's viper (*Daboia siamensis*)," *Toxicol Commun*, vol. 3, no. 1, pp. 40–42, 2019, doi: 10.1080/24734306.2019.1624012.

- [166] M. B. Spyles, A. M. Ruha, K. Kleinschmidt, R. Vohra, E. Smith, and A. Padilla-Jones, "Epidemiology and clinical outcomes of snakebite in the elderly: a ToxIC database study," *Clin Toxicol (Phila)*, vol. 56, no. 2, pp. 108–112, Feb. 2018, doi: 10.1080/15563650.2017.1342829.
- [167] "Snakebite envenoming: Member States provide WHO with clear mandate for global action." <https://www.who.int/news/item/25-05-2018-snakebite-envenoming-member-states-provide-who-with-clear-mandate-for-global-action> (accessed Jan. 18, 2023).
- [168] V. Sitprija and S. Sitprija, "Renal effects and injury induced by animal toxins," *Toxicon*, vol. 60, no. 5, pp. 943–953, 2012, doi: 10.1016/j.toxicon.2012.06.012.
- [169] R. E. Phillips *et al.*, "Paralysis, Rhabdomyolysis and Haemolysis Caused by Bites of Russell's Viper (*Vipera russelli pulchella*) in Sri Lanka: Failure of Indian (Haffkine) Antivenom," *QJM-Int. J. Med.*, vol. 68, no. 3–4, pp. 691–715, 1988, doi: 10.1093/OXFORDJOURNALS.QJMED.A068236.
- [170] D. Z. Hung, Y. J. Yu, C. L. Hsu, and T. J. Lin, "Antivenom treatment and renal dysfunction in Russell's viper snakebite in Taiwan: a case series," *Trans R Soc Trop Med Hyg*, vol. 100, no. 5, pp. 489–494, May 2006, doi: 10.1016/J.TRSTMH.2005.07.020.
- [171] J. R. M. Braga *et al.*, "Renal effects of venoms of Mexican coral snakes *Micrurus browni* and *Micrurus laticollaris*," *Toxicon*, vol. 181, pp. 45–52, 2020, doi: 10.1016/j.toxicon.2020.04.095.
- [172] A. J. Ali, D. A. Horwitz, and M. E. Mullins, "Lack of coagulopathy after copperhead snakebites," *Ann Emerg Med*, vol. 65, no. 4, pp. 404–409, 2015, doi: 10.1016/j.annemergmed.2014.08.006.
- [173] B. Lomonte *et al.*, "Venomous snakes of Costa Rica: biological and medical implications of their venom proteomic profiles analyzed through the strategy of snake venomomics," *J Proteomics*, vol. 105, pp. 323–339, 2014, doi: 10.1016/j.jprot.2014.02.020.
- [174] N. R. Casewell, T. N. W. Jackson, A. H. Laustsen, and K. Sunagar, "Causes and Consequences of Snake Venom Variation," *Trends Pharmacol Sci*, vol. 41, no. 8, pp. 570–581, 2020, doi: 10.1016/j.tips.2020.05.006.
- [175] H. Brenes-Chacón *et al.*, "Snakebite envenoming in children: A neglected tropical disease in a Costa Rican pediatric tertiary care center," *Acta Trop*, vol. 200, p. 105176, 2019, doi: 10.1016/j.actatropica.2019.105176.
- [176] A. G. Habib, "Tetanus complicating snakebite in northern Nigeria: clinical presentation and public health implications," *Acta Trop*, vol. 85, no. 1, pp. 87–91, 2003, doi: 10.1016/s0001-706x(02)00234-6.
- [177] C. Suankratay, H. Wilde, P. Nunthapisud, and M. Khantipong, "Tetanus after white-lipped green pit viper (*Trimeresurus albolabris*) bite," *Wilderness Environ Med*, vol. 13, no. 4, pp. 256–261, 2002, doi: 10.1580/1080-6032(2002)013[0256:tawlgp]2.0.co;2.
- [178] J. M. Gutiérrez, R. D. G. Theakston, and D. A. Warrell, "Confronting the Neglected Problem of Snake Bite Envenoming: The Need for a Global Partnership," *PLoS Med*, vol. 3, no. 6, p. e150, 2006, doi: 10.1371/JOURNAL.PMED.0030150.
- [179] B. A. Shaw and H. S. Hosalkar, "Rattlesnake Bites in Children: Antivenin Treatment and Surgical Indications," *JBJS*, vol. 84, no. 9, p. 1624, 2002, [Online]. Available: https://journals.lww.com/jbjsjournal/Fulltext/2002/09000/Rattlesnake_Bites_in_Children_Antivenin_Treatment.16.aspx?casa_token=1AHOQFh_ALAAAAAA:tzApuMyvvYGAWI4quhrnkQpaSpoyZwePoxXsRdXG-B86ODJSuHoGdrJ8oDKR9eZZBEGQHHPMUXfU7zSB5CRojKhP6bL
- [180] A.-M. Ruha *et al.*, "The Epidemiology, Clinical Course, and Management of Snakebites in the North American Snakebite Registry," *J Med Toxicol*, vol. 13, no. 4, pp. 309–320, 2017, doi: 10.1007/s13181-017-0633-5.
- [181] S. Gras, G. Plantefève, F. Baud, and J.-P. Chippaux, "Snakebite on the hand: Lessons from two clinical cases illustrating difficulties of surgical indication," *J. Venom. Anim. Toxins Incl. Trop. Dis.*, vol. 18, no. 4, pp. 467–477, 2012, doi: 10.1590/S1678-91992012000400019.
- [182] C.-P. Hsu *et al.*, "Predictors of the development of post-snakebite compartment syndrome," *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, vol. 23, p. 97, 2015, doi: 10.1186/s13049-015-0179-y.
- [183] W. Köstler, P. C. Strohm, and N. P. Südkamp, "Acute compartment syndrome of the limb," *Injury*, vol. 36, no. 8, pp. 992–998, 2005, doi: 10.1016/j.injury.2005.01.007.
- [184] K. Hachimi, S. Fnini, Y. el Andaloussi, and M. Trafah, "Envenimations par morsure de serpents et syndrome de loge: À propos de deux observations," *Chir Main*, vol. 24, no. 3–4, pp. 184–186, Jun. 2005, doi: 10.1016/J.MAIN.2005.06.005.
- [185] M. A. Darracq, F. L. Cantrell, B. Klauk, and S. L. Thornton, "A chance to cut is not always a chance to cure-fasciotomy in the treatment of rattlesnake envenomation: A retrospective poison center study," *Toxicon*, vol. 101, pp. 23–26, Jul. 2015, doi: 10.1016/J.TOXICON.2015.04.014.
- [186] B. G. Fry, "Snakebite: When the Human Touch Becomes a Bad Touch," *Toxins (Basel)*, vol. 10, no. 4, 2018, doi: 10.3390/toxins10040170.
- [187] D. D. Tagwireyi, D. E. Ball, and C. F. B. Nhachi, "Routine prophylactic antibiotic use in the management of snakebite," *BMC Clin Pharmacol*, vol. 1, no. 1, p. 4, 2001, doi: 10.1186/1472-6904-1-4.
- [188] K. L. Cumpston, "Is there a role for fasciotomy in Crotalinae envenomations in North America?," *Clin Toxicol (Phila)*, vol. 49, no. 5, pp. 351–365, 2011, doi: 10.3109/15563650.2011.597032.
- [189] S. Jayawardana, C. Arambepola, T. Chang, and A. Gnanathasan, "Long-term health complications following snake envenoming," *J Multidiscip Healthc*, vol. 11, pp. 279–285, 2018, doi: 10.2147/JMDH.S126648.
- [190] H. Brenes-Chacon *et al.*, "Long-term sequelae secondary to snakebite envenoming: a single centre retrospective study in a Costa Rican paediatric hospital," *BMJ Paediatr Open*, vol. 4, no. 1, p. e000735, Sep. 2020, doi: 10.1136/BMJPO-2020-000735.

- [191] A. Kasturiratne *et al.*, “The Global Burden of Snakebite: A Literature Analysis and Modelling Based on Regional Estimates of Envenoming and Deaths,” *PLoS Med*, vol. 5, p. e218, 2008, doi: 10.1371/journal.pmed.0050218.
- [192] S. Waiddyanatha, A. Silva, S. Siribaddana, and G. K. Isbister, “Long-term Effects of Snake Envenoming,” *Toxins (Basel)*, vol. 11, no. 4, p. 193, 2019, doi: 10.3390/toxins11040193.
- [193] S. Waiddyanatha, A. Silva, K. Weerakoon, S. Siribaddana, and G. K. Isbister, “Long-term health effects perceived by snakebite patients in rural Sri Lanka: A cohort study,” *PLoS Negl Trop Dis*, vol. 16, no. 9, p. e0010723, Sep. 2022, doi: 10.1371/JOURNAL.PNTD.0010723.
- [194] A. Kasturiratne, D. G. Laloo, and H. Janaka de Silva, “Chronic health effects and cost of snakebite,” *Toxicon X*, vol. 9–10, p. 100074, 2021, doi: 10.1016/j.toxcx.2021.100074.
- [195] Tun-Pe *et al.*, “Acute and chronic pituitary failure resembling Sheehan’s syndrome following bites by Russell’s viper in Burma,” *Lancet*, vol. 2, no. 8562, pp. 763–767, 1987, doi: 10.1016/s0140-6736(87)92500-1.
- [196] C. Shivaprasad *et al.*, “Delayed hypopituitarism following Russell’s viper envenomation: a case series and literature review,” *Pituitary*, vol. 22, no. 1, pp. 4–12, Feb. 2019, doi: 10.1007/S11102-018-0915-1.
- [197] S. Bhattacharya *et al.*, “Endocrine and Metabolic Manifestations of Snakebite Envenoming,” *Am J Trop Med Hyg*, vol. 103, no. 4, pp. 1388–1396, 2020, doi: 10.4269/ajtmh.20-0161.
- [198] S. Bhattacharya, L. Nagendra, and P. Tyagi, “Snakebite Envenomation and Endocrine Dysfunction,” in *Endotext*, K. R. Feingold, B. Anawalt, A. Boyce, G. Chrousos, W. W. de Herder, K. Dhatariya, K. Dungan, J. M. Hershman, J. Hofland, S. Kalra, G. Kaltsas, C. Koch, P. Kopp, M. Korbonits, C. S. Kovacs, W. Kuohung, B. Laferrère, M. Levy, E. A. McGee, R. McLachlan, J. E. Morley, M. New, J. Purnell, R. Sahay, F. Singer, M. A. Sperling, C. A. Stratakis, D. L. Trencce, and D. P. Wilson, Eds., South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc., 2000. [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK575924/>
- [199] M. Sethi, M. Cook, and K. D. Winkel, “Persistent anosmia and olfactory bulb atrophy after mulga (*Pseudechis australis*) snakebite,” *J Clin Neurosci*, vol. 29, pp. 199–201, 2016, doi: 10.1016/j.jocn.2015.12.019.
- [200] A. Srivastava, A. B. Taly, A. Gupta, A. Moin, and T. Murali, “Guillain-Barré syndrome following snake bite: An unusual complication,” *Ann Indian Acad Neurol*, vol. 13, no. 1, pp. 67–68, 2010, doi: 10.4103/0972-2327.61284.
- [201] M. P. Ramirez-Cruz, S. C. Smolinske, B. J. Warrick, W. F. Rayburn, and S. A. Seifert, “Envenomations during pregnancy reported to the national poison data system, 2009–2018,” *Toxicon*, vol. 186, pp. 78–82, 2020, doi: 10.1016/j.toxicon.2020.07.029.
- [202] A. G. Habib *et al.*, “Envenoming after carpet viper (*Echis ocellatus*) bite during pregnancy: timely use of effective antivenom improves maternal and foetal outcomes,” *Trop Med Int Health*, vol. 13, no. 9, pp. 1172–1175, Sep. 2008, doi: 10.1111/J.1365-3156.2008.02122.X.
- [203] “Guidelines for the prevention and clinical management of snakebite in Africa,” World Health Organization, 2010, <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204458/9789290231684.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (accessed Jan. 10, 2023).
- [204] F. Bailey, J. Eaton, M. Jidda, W. H. van Brakel, D. G. Addiss, and D. H. Molyneux, “Neglected Tropical Diseases and Mental Health: Progress, Partnerships, and Integration,” *Trends Parasitol*, vol. 35, no. 1, pp. 23–31, 2019, doi: 10.1016/j.pt.2018.11.001.
- [205] H. Kuper, “Neglected tropical diseases and disability - what is the link?,” *Trans R Soc Trop Med Hyg*, vol. 113, no. 12, pp. 839–844, 2019, doi: 10.1093/trstmh/trz001.
- [206] S. Bhaumik, D. Beri, Z. S. Lassi, and J. Jagnoor, “Interventions for the management of snakebite envenoming: An overview of systematic reviews,” *PLoS Negl Trop Dis*, vol. 14, no. 10, pp. 1–26, Oct. 2020, doi: 10.1371/JOURNAL.PNTD.0008727.
- [207] A. T. Islam, S. Sultana, M. K. Uddin, and M. Rahman, “Snake bites with Neuropsychiatric Presentation — A Study in Hill Tracts of Bangladesh,” *Journal of Enam Medical College*, vol. 8, no. 1, pp. 20–24, 2018, doi: 10.3329/jemc.v8i1.35431.
- [208] S. S. Williams *et al.*, “Delayed Psychological Morbidity Associated with Snakebite Envenoming,” *PLoS Negl Trop Dis*, vol. 5, no. 8, p. e1255, 2011, doi: 10.1371/journal.pntd.0001255.
- [209] S. Agras, D. Sylvester, and D. Oliveau, “The epidemiology of common fears and phobia,” *Compr Psychiatry*, vol. 10, no. 2, pp. 151–156, 1969, doi: 10.1016/0010-440X(69)90022-4.
- [210] R. A. Harrison and J. M. Gutiérrez, “Priority Actions and Progress to Substantially and Sustainably Reduce the Mortality, Morbidity and Socioeconomic Burden of Tropical Snakebite,” *Toxins (Basel)*, vol. 8, no. 12, 2016, doi: 10.3390/toxins8120351.
- [211] S. Bhaumik, S. Kallakuri, A. Kaur, S. Devarapalli, and M. Daniel, “Mental health conditions after snakebite: a scoping review,” *BMJ Glob Health*, vol. 5, no. 11, p. e004131, 2020, doi: 10.1136/bmjgh-2020-004131.
- [212] M. Ali, “An interesting case of hysterical manifestations due to snake bite,” *Antiseptic*, vol. 45, no. 9, p. 640, 1948, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18893946>
- [213] A. A. Adogu, M. Abbas, and D. Ishaku, “Hysterical paralysis as a complication of snake bite,” *Trop Geogr Med*, vol. 44, no. 1–2, pp. 167–169, 1992, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1496712>
- [214] B. Ratnakaran, V. P. Punnoose, S. Das, and A. Kartha, “Psychosis in Secondary Empty Sella Syndrome following a Russell’s Viper Bite,” *Indian J Psychol Med*, vol. 38, no. 3, pp. 254–256, 2016, doi: 10.4103/0253-7176.183079.
- [215] H. Khosrojerdi and M. Amini, “Acute and delayed stress symptoms following snakebite,” *Asia Pac J Med Toxicol*, vol. 2, pp. 140–144, 2013, [Online]. Available: chrome-extension://efaidnbmnnpkajpcglclefindmkaj/http://eprints.mums.ac.ir/8169/1/APJMT_Volume%202_Issue%204_Pages%20140-144.pdf

- [216] S. Senthilkumaran, T. Rizwan, N. Elangovan, M. S. Usman, R. G. Menezes, and P. Thirumalaikolundusubramanian, "Visual Hallucinations After a Russell's Viper Bite," *Wilderness Environ Med*, vol. 32, no. 3, pp. 351–354, 2021, doi: 10.1016/j.wem.2021.04.010.
- [217] A. Muhammed *et al.*, "Predictors of depression among patients receiving treatment for snakebite in General Hospital, Kaltungo, Gombe State, Nigeria: August 2015," *Int J Ment Health Syst*, vol. 11, no. 1, Apr. 2017, doi: 10.1186/S13033-017-0132-8.
- [218] Z. G. Habib *et al.*, "Posttraumatic stress disorder and psycho-social impairment following snakebite in Northeastern Nigeria," *Int J Psychiatry Med*, vol. 56, no. 2, pp. 97–115, 2021, doi: 10.1177/0091217420913400.
- [219] The Lancet, "Snake-bite envenoming: a priority neglected tropical disease," *Lancet*, vol. 390, no. 10089, p. 2, 2017, doi: 10.1016/S0140-6736(17)31751-8.
- [220] "Inde: la révolte des femmes célibataires," (Nov. 29, 2022). [Online Video]. Available: <https://www.arte.tv/fr/videos/107613-000-A/inde-la-revolte-des-femmes-celibataires/>
- [221] I. D. Simpson and R. S. M. Blaylock, "The anti snake venom crisis in Africa: a suggested manufacturers product guide," *Wilderness Environ Med*, vol. 20, no. 3, pp. 275–282, 2009, doi: 10.1580/08-WEME-CON-296R1.1.
- [222] K. B. Karki, "Snakebite in Nepal: Neglected Public Health Challenge," *J Nepal Health Res Counc*, vol. 14, no. 33, pp. I–II, 2016, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27885284>
- [223] "Snakebite: How a Public Health Emergency Went Under the Radar | Doctors Without Borders - USA." <https://www.doctorswithoutborders.org/latest/snakebite-how-public-health-emergency-went-under-radar> (accessed Jan. 14, 2023).
- [224] K. S. Girish and K. Kemparaju, "Overlooked issues of snakebite management: time for strategic approach," *Curr Top Med Chem*, vol. 11, no. 20, pp. 2494–2508, Nov. 2011, doi: 10.2174/156802611797633393.
- [225] J.-P. Chippaux, "The current antivenomous serotherapy crisis and its solutions," *Biofutur*, 2008, 27 (292), p. 45-48.
- [226] "Morsures de serpents venimeux." <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/snakebite-envenoming> (accessed Jan. 10, 2023).
- [227] G. A. Roth *et al.*, "Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017," *The Lancet*, vol. 392, no. 10159, pp. 1736–1788, Nov. 2018, doi: 10.1016/S0140-6736(18)32203-7.
- [228] B. Mohapatra *et al.*, "Snakebite Mortality in India: A Nationally Representative Mortality Survey," *PLoS Negl Trop Dis*, vol. 5, no. 4, p. e1018, 2011, doi: 10.1371/journal.pntd.0001018.
- [229] D. Warrell *et al.*, "Trends in snakebite deaths in India from 2000 to 2019 in a nationally representative mortality study," *Elife*, vol. 9, 2020, doi: 10.7554/eLife.54076.
- [230] J. C. Menon, J. K. Joseph, and R. E. Whitaker, "Venomous Snake Bite in India - Why do 50,000 Indians Die Every Year?," *J Assoc Physicians India*, vol. 65, no. 8, pp. 78–81, 2017, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28799310>
- [231] "Guidelines for the clinical management of snake bites in the South-East Asia Region", World Health Organization Regional Office for South-East Asia, 2005. [Online]. Available: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/205171>
- [232] D. Sachan, "The snake in the room: snakebite's huge death toll demands a global response," *BMJ*, vol. 361, p. k2449, 2018, doi: 10.1136/bmj.k2449.
- [233] "Épidémie de maladie à virus Ebola en Afrique de l'Ouest — Wikipédia." https://fr.wikipedia.org/wiki/%C3%89pid%C3%A9mie_de_maladie_%C3%A0_virus_Ebola_en_Afrique_de_l%27Ouest (accessed Jan. 20, 2023).
- [234] J.-P. Chippaux, "Estimating the Global Burden of Snakebite Can Help To Improve Management," *PLoS Med*, vol. 5, no. 11, pp. 1538–1539, Nov. 2008, doi: 10.1371/JOURNAL.PMED.0050221.
- [235] S. Fox, A. C. Rathuwithana, A. Kasturiratne, D. G. Lalloo, and H. J. de Silva, "Underestimation of snakebite mortality by hospital statistics in the Monaragala District of Sri Lanka," *Trans R Soc Trop Med Hyg*, vol. 100, no. 7, pp. 693–695, 2006, doi: 10.1016/j.trstmh.2005.09.003.
- [236] J.-P. Chippaux, "The treatment of snake bites: analysis of requirements and assessment of therapeutic efficacy in tropical Africa," in *Perspectives in Molecular Toxinology*, Ménez, A., John Wiley, Sons. Chichester, 2002, p. p.-457-472.
- [237] J.-P. Chippaux, "Snake bite epidemiology in Benin," *Bull Soc Pathol Exot*, vol. 95, no. 3, pp. 172–174, 2002, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12404863>
- [238] S. Vaiyapuri *et al.*, "Snakebite and its socio-economic impact on the rural population of Tamil Nadu, India," *PLoS One*, vol. 8, no. 11, p. e80090, 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0080090.
- [239] D. S. Ediriweera *et al.*, "Mapping the Risk of Snakebite in Sri Lanka - A National Survey with Geospatial Analysis," *PLoS Negl Trop Dis*, vol. 10, no. 7, p. e0004813, 2016, doi: 10.1371/journal.pntd.0004813.
- [240] R. Rahman *et al.*, "Annual incidence of snake bite in rural bangladesh," *PLoS Negl Trop Dis*, vol. 4, no. 10, p. e860, 2010, doi: 10.1371/journal.pntd.0000860.
- [241] "International statistical classification of diseases and related health problems", World Health Organization, 2015. [Online]. Available: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/246208>
- [242] G. Brunda and R. B. Sashidhar, "Epidemiological profile of snake-bite cases from Andhra Pradesh using immunoanalytical approach," *Indian J Med Res*, vol. 125, no. 5, pp. 661–668, 2007, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17642502>
- [243] R. J. MUELLING, R. F. SAMSON, and T. BEVEN, "The precipitin test in elucidating the cause of death," *Am J Clin Pathol*, vol. 28, no. 5, pp. 489–494, 1957, doi: 10.1093/AJCP/28.5.489.

- [244] A. L. Rodríguez-Vargas, "Overall pattern of accidents caused by poisonous animals in Colombia, 2006-2010," *Rev Salud Publica (Bogota)*, vol. 14, no. 6, pp. 1005–1013, 2012, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24892440>
- [245] J.-P. Chippaux, "Incidence and mortality due to snakebite in the Americas," *PLoS Negl Trop Dis*, vol. 11, no. 6, p. e0005662, 2017, doi: 10.1371/journal.pntd.0005662.
- [246] K. R. P. S. Roriz *et al.*, "Epidemiological study of snakebite cases in Brazilian Western Amazonia," *Rev Soc Bras Med Trop*, vol. 51, no. 3, pp. 338–346, 2018, doi: 10.1590/0037-8682-0489-2017.
- [247] * Ali, "Compositions and methods for treating and preventing venom related poisoning," *Bell WR., Befibrinogenating Enzymes*, vol. 93, no. 1, pp. 505–507, May 2016.
- [248] S. Ascoët and M. de Waard, "Diagnostic and Therapeutic Value of Aptamers in Envenomation Cases," *Int J Mol Sci*, vol. 21, no. 10, p. 3565, 2020, doi: 10.3390/ijms21103565.
- [249] A. G. Habib and N. I. Brown, "The snakebite problem and antivenom crisis from a health-economic perspective," *Toxicon*, vol. 150, pp. 115–123, 2018, doi: 10.1016/j.toxicon.2018.05.009.
- [250] P. Giovannini and M. J. R. Howes, "Medicinal plants used to treat snakebite in Central America: Review and assessment of scientific evidence," *J Ethnopharmacol*, vol. 199, pp. 240–256, Mar. 2017, doi: 10.1016/J.JEP.2017.02.011.
- [251] J.-P. Chippaux, "Estimate of the burden of snakebites in sub-Saharan Africa: a meta-analytic approach," *Toxicon*, vol. 57, no. 4, pp. 586–599, Mar. 2011, doi: 10.1016/J.TOXICON.2010.12.022.
- [252] B. Avau, V. Borra, P. Vandekerckhove, and E. de Buck, "The Treatment of Snake Bites in a First Aid Setting: A Systematic Review," *PLoS Negl Trop Dis*, vol. 10, no. 10, Oct. 2016, doi: 10.1371/JOURNAL.PNTD.0005079.
- [253] T.-H. Tsai *et al.*, "*Naja atra* venom-spit ophthalmia in Taiwan: An epidemiological survey from 1990 to 2016," *J Chin Med Assoc*, vol. 83, no. 1, pp. 77–83, 2020, doi: 10.1097/JCMA.0000000000000223.
- [254] R. N. Pugh, R. D. Theakston, and H. A. Reid, "Malumfashi Endemic Diseases Research Project, XIII. Epidemiology of human encounters with the spitting cobra, *Naja nigricollis*, in the Malumfashi area of northern Nigeria," *Ann Trop Med Parasitol*, vol. 74, no. 5, pp. 523–530, 1980, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7469568>
- [255] D. A. Warrell and L. D. Ormerod, "Snake venom ophthalmia and blindness caused by the spitting cobra (*Naja nigricollis*) in Nigeria," *Am J Trop Med Hyg*, vol. 25, no. 3, pp. 525–529, 1976, doi: 10.4269/ajtmh.1976.25.525.
- [256] U. K. Ranawaka, D. G. Laloo, and H. J. de Silva, "Neurotoxicity in Snakebite—The Limits of Our Knowledge," *PLoS Negl Trop Dis*, vol. 7, no. 10, p. e2302, 2013, doi: 10.1371/journal.pntd.0002302.
- [257] O. H. del Brutto and V. J. del Brutto, "Neurological complications of venomous snake bites: a review," *Acta Neurol Scand*, vol. 125, no. 6, pp. 363–372, 2012, doi: 10.1111/j.1600-0404.2011.01593.x.
- [258] Y.-K. Huang, Y.-C. Chen, C.-C. Liu, H.-C. Cheng, A. T. Tu, and K.-C. Chang, "Cerebral Complications of Snakebite Envenoming: Case Studies," *Toxins (Basel)*, vol. 14, no. 7, p. 436, 2022, doi: 10.3390/toxins14070436.
- [259] S. Jayawardana, A. Gnanathanan, C. Arambepola, and T. Chang, "Chronic Musculoskeletal Disabilities following Snake Envenoming in Sri Lanka: A Population-Based Study," *PLoS Negl Trop Dis*, vol. 10, no. 11, Nov. 2016, doi: 10.1371/JOURNAL.PNTD.0005103.
- [260] D. Gelman, T. Bates, and J. A. v Nuelle, "Septic Arthritis of the Proximal Interphalangeal Joint After Rattlesnake Bite," *J Hand Surg Am*, vol. 47, no. 5, pp. 484.e1–484.e4, 2022, doi: 10.1016/j.jhsa.2021.04.004.
- [261] B. Ince, Z. Altuntas, and M. Dadaci, "Development of osteomyelitis secondary to a snakebite: Case Report," *Archives of Clinical and Experimental Surgery (ACES)*, vol. 5, no. 3, p. 180, 2016, doi: 10.5455/ACES.20150501033026.
- [262] A. G. Habib *et al.*, "Snakebite is Under Appreciated: Appraisal of Burden from West Africa," *PLoS Negl Trop Dis*, vol. 9, no. 9, Sep. 2015, doi: 10.1371/JOURNAL.PNTD.0004088.
- [263] L.-W. Huang, J.-D. Wang, J.-A. Huang, S.-Y. Hu, L.-M. Wang, and Y.-T. Tsan, "Wound infections secondary to snakebite in central Taiwan," *J. Venom. Anim. Toxins Incl. Trop. Dis.*, vol. 18, no. 3, pp. 272–276, 2011, [Online]. Available: <https://www.scielo.br/j/jvatitd/a/C8wPPm5tyHtRXfdrCryyQfs/?lang=en>
- [264] C.-M. Chen, K.-G. Wu, C.-J. Chen, and C.-M. Wang, "Bacterial infection in association with snakebite: A 10-year experience in a northern Taiwan medical center," *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, vol. 44, no. 6, pp. 456–460, 2011, doi: 10.1016/j.jmii.2011.04.011.
- [265] D. Resiere, H. Mehdaoui, and J. M. Gutiérrez, "Snakebite envenomation in the Caribbean: The role of medical and scientific cooperation," *PLoS Negl Trop Dis*, vol. 12, no. 7, p. e0006441, 2018, doi: 10.1371/journal.pntd.0006441.
- [266] J. J. Bulger and A. K. Northrop, "Perforated duodenal ulcer following snakebite," *JAMA*, vol. 147, no. 12, pp. 1134–1135, 1951. [Online]. Available: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/312711>
- [267] L. F. Mello *et al.*, "Chronic ulceration of the leg following extensive scarring due to a snake bite complicated by squamous cell carcinoma," *Skeletal Radiol*, vol. 29, no. 5, pp. 298–301, 2000, doi: 10.1007/s002560050613.
- [268] J. M. Gutiérrez, A. Rucavado, F. Chaves, C. Díaz, and T. Escalante, "Experimental pathology of local tissue damage induced by *Bothrops asper* snake venom," *Toxicon*, vol. 54, no. 7, pp. 958–975, 2009, doi: 10.1016/j.toxicon.2009.01.038.
- [269] S. G. Hansdak, K. S. Lallar, P. Pokharel, P. Shyangwa, P. Karki, and S. Koirala, "A clinico-epidemiological study of snake bite in Nepal," *Trop Doct*, vol. 28, no. 4, pp. 223–226, 1998, doi: 10.1177/004947559802800412.
- [270] S. Halilu, G. Iliyasu, M. Hamza, J.-P. Chippaux, A. Kuznik, and A. G. Habib, "Snakebite burden in Sub-Saharan Africa: estimates from 41 countries," *Toxicon*, vol. 159, pp. 1–4, 2019, doi: 10.1016/j.toxicon.2018.12.002.
- [271] R. A. Harrison, A. Hargreaves, S. C. Wagstaff, B. Faragher, and D. G. Laloo, "Snake Envenoming: A Disease of Poverty," *PLoS Negl Trop Dis*, vol. 3, no. 12, p. e569, 2009, doi: 10.1371/journal.pntd.0000569.

- [272] Centennial edition, M. H. Beers, R. Berkow, and Merck Research Laboratories, “The Merck manual of diagnosis and therapy,” 1999. <https://www.worldcat.org/fr/title/merck-manual-of-diagnosis-and-therapy/oclc/40928098> (accessed Jan. 11, 2023).
- [273] M. B. Pucca *et al.*, “Current Knowledge on Snake Dry Bites,” *Toxins (Basel)*, vol. 12, no. 11, p. 668, 2020, doi: 10.3390/toxins12110668.
- [274] P. A. O’Malley, “More Snakebites and Less Antivenom: Prescribing Burdens for Venomous Envenoming,” *Clin Nurse Spec*, vol. 33, no. 6, pp. 261–265, 2019, doi: 10.1097/NUR.0000000000000477.
- [275] S. K. Sharma, F. Chappuis, N. Jha, P. A. Bovier, L. Loutan, and S. Koirala, “Impact of snake bites and determinants of fatal outcomes in southeastern Nepal,” *Am J Trop Med Hyg*, vol. 71, no. 2, pp. 234–238, 2004, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15306717>
- [276] A. K. Hati, M. Mandal, M. K. De, H. Mukherjee, and R. N. Hati, “Epidemiology of snake bite in the district of Burdwan, West Bengal,” *J Indian Med Assoc*, vol. 90, no. 6, pp. 145–147, 1992, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1522302>
- [277] B. S. Gold, R. C. Dart, and R. A. Barish, “Bites of venomous snakes,” *N Engl J Med*, vol. 347, no. 5, pp. 347–356, 2002, doi: 10.1056/NEJMra013477.
- [278] G. Moscarelli, “Sociology and serotherapy - what are the global trends to control snake bite envenomation?” National University of Ireland Galway, 2021.
- [279] S. Senthilkumaran, S. Shah, N. Balamurugan, R. G. Menezes, and P. Thirumalaikolundusubramanian, “Repeated snake bite for recreation: Mechanisms and implications,” *Int J Crit Illn Inj Sci*, vol. 3, no. 3, pp. 214–216, 2013, doi: 10.4103/2229-5151.119202.
- [280] P. v. Pradhan, “Snake venom habituation in heroin (brown sugar) addiction: (report of two cases).,” *J Postgrad Med*, vol. 36, no. 4, p. 233, 1990, Accessed: Jan. 11, 2023. [Online]. Available: <https://www.jpgmonline.com/article.asp?issn=0022-3859;year=1990;volume=36;issue=4;spage=233;epage=4;aulast=pradhan>
- [281] M. Z. U. H. Katshu, I. Dubey, C. R. J. Khess, and S. Sarkhel, “Snake Bite as a Novel Form of Substance Abuse: Personality Profiles and Cultural Perspectives,” *Subst Abus*, vol. 32, no. 1, pp. 43–46, 2011, doi: 10.1080/08897077.2011.540482.
- [282] M. K. Umate, P. Khot, R. Salukhe, and V. Kale, “Snake venom abuse in rave parties: A case report,” *Indian J Ment Health*, vol. 2, pp. 227–229, 2015.
- [283] W. Braganza and K. Krishnamurthy, “A unique case of substance abuse,” *Muller Journal of Medical Sciences and Research*, vol. 4, p. 23, 2013, doi: 10.4103/0975-9727.112269.
- [284] A. Mehra, D. Basu, and S. Grover, “Snake Venom Use as a Substitute for Opioids: A Case Report and Review of Literature,” *Indian J Psychol Med*, vol. 40, no. 3, pp. 269–271, 2018, doi: 10.4103/IJPSYM.IJPSYM_216_17.
- [285] Y. Xiong, W. Wang, X. Pu, J. Song, L. Liu, and J. Mao, “Using snake venom to substitute for addictive drugs,” *Toxicon*, 1992.
- [286] J. Longbottom *et al.*, “Vulnerability to snakebite envenoming: a global mapping of hotspots,” *The Lancet*, vol. 392, no. 10148, pp. 673–684, 2018, doi: 10.1016/S0140-6736(18)31224-8.
- [287] J.-P. Chippaux, “Ophidian envenomations and emergencies in Sub-Saharan Africa,” *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, vol. 98, no. 4, pp. 263–8, 2005, Accessed: Jan. 19, 2023. [Online]. Available: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.scd-rproxy.u-strasbg.fr/16402571/>
- [288] N. Sotelo-Cruz and N. Gómez-Rivera, “A retrospective review of rattlesnake bites in 100 children,” *Minerva Pediatr*, vol. 69, no. 2, pp. 121–128, 2017, doi: 10.23736/S0026-4946.16.04226-2.
- [289] C. Ochoa *et al.*, “Estimating and predicting snakebite risk in the Terai region of Nepal through a high-resolution geospatial and One Health approach,” *Sci Rep*, vol. 11, no. 1, p. 23868, 2021, doi: 10.1038/s41598-021-03301-z.
- [290] D. J. Williams, “Snake bite: a global failure to act costs thousands of lives each year,” *BMJ*, vol. 351, p. h5378, 2015, doi: 10.1136/bmj.h5378.
- [291] R. Adiwinata and E. J. Nelwan, “Snakebite in Indonesia,” *Acta Med Indones*, vol. 47, no. 4, pp. 358–365, 2015, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26932707>
- [292] J.-P. Chippaux, “Épidémiologie des morsures de serpent en République de Côte d’Ivoire,” *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 2002, [Online]. Available: <https://www.semanticscholar.org/paper/Epid%C3%A9miologie-des-morsures-de-serpent-en-R%C3%A9publique-Chippaux/3d9c24b7bf6d9ea9f9fa8d5cdf61061876e3b98>
- [293] R. N. Pugh and R. D. Theakston, “Incidence and mortality on snake bite in savanna Nigeria,” *Lancet*, vol. 2, no. 8205, pp. 1181–1183, 1980, doi: 10.1016/s0140-6736(80)92608-2.
- [294] J. F. Trape, G. Pison, E. Guyavarch, and Y. Mane, “High mortality from snakebite in south-eastern Senegal,” *Trans R Soc Trop Med Hyg*, vol. 95, no. 4, pp. 420–423, 2001, doi: 10.1016/s0035-9203(01)90202-0.
- [295] R. Mutricy *et al.*, “High mortality due to snakebites in French Guiana: Time has come to re-evaluate medical management protocols,” *PLoS Negl Trop Dis*, vol. 12, no. 7, p. e0006482, 2018, doi: 10.1371/journal.pntd.0006482.
- [296] D. Tchoffo, J. Kamgno, S. Kekeunou, C. Yadufashije, H. C. Nana Djeunga, and A. S. Nkwescheu, “High snakebite underreporting rate in the Centre Region of Cameroon: An observational study,” *BMC Public Health*, vol. 19, no. 1, pp. 1–7, Aug. 2019, doi: 10.1186/S12889-019-7363-3/TABLES/3.
- [297] J. Craig, E. Kalanxhi, and S. Hauck, “National estimates of critical care capacity in 54 African countries”, 2020. [Online]. Available: <files/1391/Craig et al. - 2020 - National estimates of critical care capacity in 54.pdf>
- [298] S. Karabuva, I. Vrkić, I. Brizić, I. Ivić, and B. Lukšić, “Venomous snakebites in children in southern Croatia,” *Toxicon*, vol. 112, pp. 8–15, 2016, doi: 10.1016/j.toxicon.2016.01.057.

- [299] C. Martín-Sierra, S. Nogué-Xarau, M. Á. Pinillos Echeverría, and J. M. Rey Pecharromán, “Snakebite poisoning in Spain,” *Emergencias*, vol. 30, no. 2, pp. 126–132, 2018, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29547237>
- [300] A. Plate, H. Kupferschmidt, and M. Schneemann, “Bites of venomous snakes in Switzerland,” *Praxis*, vol. 105, no. 12, pp. 679–685; quiz 684–685, 2016, doi: 10.1024/1661-8157/a002388.
- [301] S. F. V. Magalhães, H. M. Peixoto, N. Moura, W. M. Monteiro, and M. R. F. de Oliveira, “Snakebite envenomation in the Brazilian Amazon: a descriptive study,” *Trans R Soc Trop Med Hyg*, vol. 113, no. 3, pp. 143–151, 2019, doi: 10.1093/trstmh/try121.
- [302] A. da Silva Souza *et al.*, “Snakebites as cause of deaths in the Western Brazilian Amazon: Why and who dies? Deaths from snakebites in the Amazon,” *Toxicon*, vol. 145, pp. 15–24, Apr. 2018, doi: 10.1016/J.TOXICON.2018.02.041.
- [303] R. L. Langley and W. E. Morrow, “Deaths resulting from animal attacks in the United States,” *Wilderness Environ Med*, vol. 8, no. 1, pp. 8–16, 1997, doi: 10.1580/1080-6032(1997)008[0008:DRFAAI]2.3.CO;2.
- [304] C. Phillips, G. S. Lipman, H. Gugelmann, K. Doering, and D. Lung, “Snakebites and climate change in California, 1997-2017,” *Clin Toxicol (Phila)*, vol. 57, no. 3, pp. 168–174, 2019, doi: 10.1080/15563650.2018.1508690.
- [305] R. E. Welton, D. Liew, and G. Braitberg, “Incidence of fatal snake bite in Australia: A coronial based retrospective study (2000-2016),” *Toxicon*, vol. 131, pp. 11–15, 2017, doi: 10.1016/j.toxicon.2017.03.008.
- [306] J. White, “Snakebite: an Australian perspective,” *J Wilderness Med*, vol. 2, no. 3, pp. 219–244, 1991, doi: 10.1580/0953-9859-2.3.219.
- [307] C. I. Johnston *et al.*, “The Australian Snakebite Project, 2005-2015 (ASP-20),” *Med J Aust*, vol. 207, no. 3, pp. 119–125, 2017, doi: 10.5694/mja17.00094.
- [308] M. P. Jayakrishnan, M. G. Geeta, P. Krishnakumar, T. v Rajesh, and B. George, “Snake bite mortality in children: beyond bite to needle time,” *Arch Dis Child*, vol. 102, no. 5, pp. 445–449, 2017, doi: 10.1136/archdischild-2016-311142.
- [309] R. P. Stock, A. Massougbodji, A. Alagón, and J.-P. Chippaux, “Bringing antivenoms to Sub-Saharan Africa,” *Nat Biotechnol*, vol. 25, no. 2, pp. 173–177, Feb. 2007, doi: 10.1038/NBT0207-173.
- [310] E. L. Feitosa *et al.*, “Older Age and Time to Medical Assistance Are Associated with Severity and Mortality of Snakebites in the Brazilian Amazon: A Case-Control Study,” *PLoS One*, vol. 10, no. 7, p. e0132237, Jul. 2015, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0132237.
- [311] A. Kasturiratne *et al.*, “The socio-economic burden of snakebite in Sri Lanka,” *PLoS Negl Trop Dis*, vol. 11, no. 7, p. e0005647, 2017, doi: 10.1371/journal.pntd.0005647.
- [312] Editorial, “Snake bite-the neglected tropical disease,” *Lancet*, vol. 386, no. 9999, p. 1110, 2015, doi: 10.1016/S0140-6736(15)00247-0.
- [313] P. David and I. Ineich, “Les serpents venimeux du monde: Systématique et répartition,” *Dumerilia*, vol. 3, 1999, Accessed: Feb. 24, 2023. [Online]. Available: https://www.researchgate.net/publication/262917957_Les_serpents_venimeux_du_monde_Systematique_et_repartition
- [314] L. de Haro, “Management of snakebites in France,” *Toxicon*, vol. 60, no. 4, pp. 712–718, 2012, doi: 10.1016/j.toxicon.2012.03.013.
- [315] L. de Haro, M. Glaizal, L. Tichadou, I. Blanc-Brisset, and M. Hayek-Lanthois, “Asp Viper (*Vipera aspis*) envenomation: experience of the Marseille Poison Centre from 1996 to 2008,” *Toxins (Basel)*, vol. 1, no. 2, pp. 100–112, 2009, doi: 10.3390/toxins1020100.
- [316] L. de Haro, “Les envenimations par les serpents de France et leur traitement,” *Transplantation*, vol. 32, no. 24, 2003, [Online]. Available: <https://www.em-consulte.com/article/101441/les-envenimations-par-les-serpents-de-france-et-le>
- [317] J.-P. Chippaux, “Les morsures accidentelles de serpent en France métropolitaine,” *Presse Med*, vol. 18, no. 16, Apr. 1989.
- [318] P. Harry and L. de Haro, “Traitement des envenimations par les serpents en France,” *Réanimation*, vol. 11, no. 7, pp. 548–553, 2002, doi: 10.1016/S1624-0693(02)00292-X.
- [319] M. Ivanov, J.-C. Rage, Z. Szyndlar, and M. Venczel, “Histoire et Origine géographique des faunes de serpents en Europe,” *Bull. Soc. Herp. Fr., Paris*, vol. 96, pp. 15–24, 2000, [Online]. Available: <files/1602/Ivanov et al. - 2000 - Histoire et Origine géographique des faunes de ser.pdf>
- [320] S. J. Mullin and R. A. Seigel, “Snakes: Ecology and Conservation”, Cornell University Press, 2011. [Online]. Available: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.7591/9780801459092/html>
- [321] C. Caens-Daudin and M. Guerbet, “Le point sur le traitement des morsures de vipères,” *Lyon pharmaceutique*, vol. 52, pp. p182-188, 2001.
- [322] M. Sorkine, « Les morsures de serpents en France: aspects cliniques, biologiques et thérapeutiques », *Med. Intensive Reanim.*, 1996.
- [323] J.-P. Chippaux, D. Bry, and M. Goyffon, “Un type d’enquête sur les envenimations vipérines dans un département français: l’Yonne,” *Bull. Soc. Herp. Fr.*, vol. 75/76, p. p-57-61, 1995.
- [324] J. J. Bouquier, “Les piqûres de vipères chez l’enfant. Étude de 43 cas,” *Arch Fr Pediatr*, vol. 31, p. p.-285-296, 1974.
- [325] C. P. Holstege, M. B. Miller, M. Wermuth, B. Furbee, and S. C. Curry, “Crotalid snake envenomation,” *Crit Care Clin*, vol. 13, no. 4, pp. 889–921, 1997, doi: 10.1016/s0749-0704(05)70373-0.
- [326] “This \$153,000 rattlesnake bite is everything wrong with American health care - The Washington Post.” <https://www.washingtonpost.com/news/wonk/wp/2015/07/20/this-153000-rattlesnake-bite-is-everything-wrong-with-american-health-care/> (accessed Jan. 09, 2023).

- [327] H. M. Parrish, "Incidence of treated snakebites in the United States.," *Public Health Rep*, vol. 81, no. 3, pp. 269–276, 1966, [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1919692/>
- [328] B. J. Warrick, L. v. Boyer, and S. A. Seifert, "Non-Native (Exotic) Snake Envenomations in the U.S., 2005–2011," *Toxins* 2014, Vol. 6, Pages 2899–2911, vol. 6, no. 10, pp. 2899–2911, Sep. 2014, doi: 10.3390/TOXINS6102899.
- [329] J. McNally, K. Boesen, and L. Boyer, "Toxicologic Information Resources for Reptile Envenomations," *Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice*, vol. 11, no. 2, pp. 389–401, May 2008, doi: 10.1016/J.CVEX.2008.01.003.
- [330] D. A. Warrell, "Commissioned article: management of exotic snakebites," *QJM-Int. J. Med.*, vol. 102, no. 9, pp. 593–601, 2009, doi: 10.1093/qjmed/hcp075.
- [331] G. Habermehl, "The 'underground zoo'—the problem of exotic venomous snakes in private possession in the United States: Trestrail, JH (Western Michigan Poison Center, 1840 Wealthy SE, Grand Rapids, MI 49506, USA) Vet. Hum. Toxic. 24, Suppl., 144 (1982)," *Toxicon*, vol. 22, no. 2, pp. 324–325, 1984.
- [332] J. Schulte, K. C. Kleinschmidt, K. Domanski, E. A. Smith, A. Haynes, and B. Roth, "Differences Between Snakebites with Concomitant Use of Alcohol or Drugs and Single Snakebites," *South Med J*, vol. 111, no. 2, pp. 113–117, 2018, doi: 10.14423/SMJ.0000000000000760.
- [333] L. de Haro, "Envenimations par les nouveaux animaux de compagnie en France métropolitaine," *Réanimation*, vol. 18, no. 7, pp. 617–625, 2009, doi: 10.1016/j.reaurg.2009.06.003.
- [334] G. Mion, M. Goyffon, "Les envenimations graves," Arnette ed., Rueil-Malmaison, 2000 [Online]. Available: <https://www.decitre.fr/livres/les-envenimations-graves-9782718409948.html>
- [335] A. Darsonval *et al.*, "Creation and organization of an antivenomous serum bank in France," *Presse Med*, vol. 39, no. 9, pp. 865–870, 2010, doi: 10.1016/j.lpm.2010.05.018.
- [336] V. Jollivet *et al.*, "European viper envenomation recorded by French poison control centers: A clinical assessment and management study," *Toxicon*, vol. 108, pp. 97–103, Dec. 2015, doi: 10.1016/J.TOXICON.2015.09.039.
- [337] I. Bolon *et al.*, "Identifying the snake: First scoping review on practices of communities and healthcare providers confronted with snakebite across the world," *PLoS One*, vol. 15, no. 3, p. e0229989, 2020, doi: 10.1371/journal.pone.0229989.
- [338] C. Knudsen *et al.*, "Snakebite Envenoming Diagnosis and Diagnostics," *Front Immunol*, vol. 12, 2021, [Online]. Available: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2021.661457>
- [339] "The Reptile Database." <http://reptile-database.reptarium.cz/> (accessed Jan. 11, 2023).
- [340] "Venomous Snakes Of India - Wildlife SOS." <https://wildlifesos.org/animals/venomous-snakes-of-india/> (accessed Jan. 11, 2023).
- [341] E. PMC, "Immunodiagnosis of Snake Bite," *Br Med J*, vol. 4, no. 5947, p. 743, 1974, doi: 10.1136/bmj.4.5947.743.
- [342] C. A. Ariaratnam, M. H. R. Sheriff, C. Arambepola, R. D. G. Theakston, and D. A. Warrell, "Syndromic approach to treatment of snake bite in Sri Lanka based on results of a prospective national hospital-based survey of patients envenomed by identified snakes," *Am J Trop Med Hyg*, vol. 81, no. 4, pp. 725–731, 2009, doi: 10.4269/ajtmh.2009.09-0225.
- [343] A. Silva, F. Marikar, A. Murugananthan, and S. Agampodi, "Awareness and perceptions on prevention, first aid and treatment of snakebites among Sri Lankan farmers: a knowledge practice mismatch?," *J Occup Med Toxicol*, vol. 9, no. 1, p. 20, May 2014, doi: 10.1186/1745-6673-9-20.
- [344] B. L. Dhananjaya, J. C. Menon, J. K. Joseph, D. K. Raveendran, and O. v Oommen, "Snake Venom Detection Kit (SVDK): Update on Current Aspects and Challenges," in *Clinical Toxinology in Asia Pacific and Africa*, P. Gopalakrishnakone, A. Faiz, R. Fernando, C. A. Gnanathasan, A. G. Habib, and C.-C. Yang, Eds., Dordrecht: Springer Netherlands, 2015, pp. 379–400. [Online]. Available: http://link.springer.com/10.1007/978-94-007-6386-9_39
- [345] J. Tibballs, "Struan Sutherland-Doyen of envenomation in Australia," *Toxicon*, vol. 48, no. 7, pp. 860–871, 2006, doi: 10.1016/j.toxicon.2006.07.021.
- [346] R. D. G. Theakston, "The application of immunoassay techniques, including enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), to snake venom research," *Toxicon*, vol. 21, no. 3, pp. 341–352, 1983, doi: 10.1016/0041-0101(83)90090-9.
- [347] G. C. Michael *et al.*, "Knowledge of venomous snakes, snakebite first aid, treatment, and prevention among clinicians in northern Nigeria: a cross-sectional multicentre study," *Trans R Soc Trop Med Hyg*, vol. 112, no. 2, pp. 47–56, Feb. 2018, doi: 10.1093/TRSTMH/TRY028.
- [348] E. Schioldann *et al.*, "Why snakebite patients in Myanmar seek traditional healers despite availability of biomedical care at hospitals? Community perspectives on reasons," *PLoS Negl Trop Dis*, vol. 12, no. 2, Feb. 2018, doi: 10.1371/JOURNAL.PNTD.0006299.
- [349] C. J. Gerardo, J. R. N. Vissoci, C. S. Evans, D. L. Simel, and E. J. Lavonas, "Does This Patient Have a Severe Snake Envenomation?: The Rational Clinical Examination Systematic Review," *JAMA Surg*, vol. 154, no. 4, pp. 346–354, Apr. 2019, doi: 10.1001/JAMASURG.2018.5069.
- [350] D. S. Perera, "Primary Health Care Reforms in Sri Lanka: Aiming at Preserving Universal Access to Health," Orient Blackswan, 2015. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK316262/>
- [351] B. Lawson, S. O. Petrovan, and A. A. Cunningham, "Citizen Science and Wildlife Disease Surveillance," *Ecohealth*, vol. 12, no. 4, pp. 693–702, Dec. 2015, doi: 10.1007/S10393-015-1054-Z.
- [352] R. Ruiz de Castañeda, F. Grey, and D. J. Williams, "Citizen science could map snakebite risk," *Nature*, vol. 571, no. 7766, p. 478, 2019, doi: 10.1038/d41586-019-02247-7.

- [353] L. Zapponi *et al.*, “Citizen science data as an efficient tool for mapping protected saproxylic beetles,” *Biol Conserv*, vol. 208, pp. 139–145, Apr. 2017, doi: 10.1016/J.BIOCON.2016.04.035.
- [354] L. D. Geneviève *et al.*, “Participatory approaches and open data on venomous snakes: A neglected opportunity in the global snakebite crisis?,” *PLoS Negl Trop Dis*, vol. 12, no. 3, p. e0006162, Mar. 2018, doi: 10.1371/JOURNAL.PNTD.0006162.
- [355] A. Malhotra *et al.*, “Promoting co-existence between humans and venomous snakes through increasing the herpetological knowledge base,” *Toxicon X*, vol. 12, p. 100081, 2021, doi: 10.1016/j.toxcx.2021.100081.
- [356] C. A. Bravo-Vega, J. M. Cordovez, C. Renjifo-Ibáñez, M. Santosvega, and M. Sasa, “Estimating snakebite incidence from mathematical models: A test in Costa Rica,” *PLoS Negl Trop Dis*, vol. 13, no. 12, Dec. 2019, doi: 10.1371/JOURNAL.PNTD.0007914.
- [357] J. Fayrer, “Destruction of life in India by poisonous snakes,” *Nature*, vol. 27, no. 687, 1882, doi: 10.1038/027205a0.
- [358] A. Mari Saez *et al.*, “Rodent control to fight Lassa fever: Evaluation and lessons learned from a 4-year study in Upper Guinea,” *PLoS Negl Trop Dis*, vol. 12, no. 11, p. e0006829, 2018, doi: 10.1371/journal.pntd.0006829.
- [359] C. H. Campbell, “Dr. Mueller’s strychnine cure of snake-bite,” *Med J Aust*, vol. 2, no. 1, pp. 1–8, 1968, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4874561>
- [360] G. J. S. Julian, “What you wanted to know about all you ever heard concerning snake repellents,” 2 - *Second Eastern Wildlife Damage Control Conference (1985)*, Sep. 1985, Accessed: Feb. 15, 2023. [Online]. Available: <https://digitalcommons.unl.edu/ewdcc2/41>
- [361] M. Berger, “Antivenom Costs Show Need for Education and Collaborative Efforts,” *Am J Med*, vol. 129, no. 6, p. e29, 2016, doi: 10.1016/j.amjmed.2015.10.042.
- [362] “Guidelines for the Clinical Management of Snakebites in the South-East Asia Region,” World Health Organization Regional Office in South-East Asia: New Delhi, India, 2005.
- [363] E. Alirol, S. K. Sharma, H. S. Bawaskar, U. Kuch, and F. Chappuis, “Snake bite in South Asia: a review,” *PLoS Negl Trop Dis*, vol. 4, no. 1, Jan. 2010, doi: 10.1371/JOURNAL.PNTD.0000603.
- [364] C. A. Ariaratnam, M. H. R. Sheriff, R. D. G. Theakston, and D. A. Warrell, “Distinctive epidemiologic and clinical features of common krait (*Bungarus caeruleus*) bites in Sri Lanka,” *Am J Trop Med Hyg*, vol. 79, no. 3, pp. 458–462, 2008, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18784244>
- [365] F. Chappuis, S. K. Sharma, N. Jha, L. Loutan, and P. A. Bovier, “Protection against snake bites by sleeping under a bed net in southeastern Nepal,” *Am J Trop Med Hyg*, vol. 77, no. 1, pp. 197–199, 2007, [Online]. Available: [files/2135/Chappuis et al. - 2007 - Protection against Snake Bites by Sleeping under a pdf](files/2135/Chappuis%20et%20al.%20-%202007%20-%20Protection%20against%20Snake%20Bites%20by%20Sleeping%20under%20a%20pdf)
- [366] “Epidemiology and clinical picture of the Russell’s viper (*Daboia russelii russelii*) bite in Anuradhapura, Sri Lanka: A prospective study of 336 patients.” https://www.researchgate.net/publication/8590380_Epidemiology_and_clinical_picture_of_the_Russell's_viper_Daboia_russelii_russelii_bite_in_Anuradhapura_Sri_Lanka_A_prospective_study_of_336_patients (accessed Jan. 16, 2023).
- [367] P. Tun, M. Aya-Aye, K. Khin-Aye, and T. Maung-Maung, “Acceptability study of protective boots among farmers of Taungdwingyi township,” *Myanmar Health Sci. Res J.*, vol. 10, no. 2, 1998.
- [368] C. C. Snyder, J. E. Pickins, R. P. Knowles, J. L. Emerson, and W. A. Hines, “A definitive study of snakebite. 1968,” *Wilderness Environ Med*, vol. 12, no. 4, pp. 276–279, 2001, doi: 10.1580/1080-6032(2001)012[0276:adsos]2.0.co;2.
- [369] S. K. Sharma, P. Bovier, N. Jha, E. Alirol, L. Loutan, and F. Chappuis, “Effectiveness of Rapid Transport of Victims and Community Health Education on Snake Bite Fatalities in Rural Nepal,” *Am J Trop Med Hyg*, vol. 89, no. 1, pp. 145–150, 2013, doi: 10.4269/ajtmh.12-0750.
- [370] G. H. Rodda, “Problem snake management : the habu and the brown treesnake,” Comstock Pub. Associates, p. 534, 1999, Accessed: Jan. 11, 2023. [Online]. Available: <https://www.nhbs.com/problem-snake-management-book>
- [371] J.-P. Chippaux, M. H. Akaffou, B. K. Allali, M. Dosso, A. Massougbodji, and B. Barraviera, “The 6th international conference on envenomation by Snakebites and Scorpion Stings in Africa: a crucial step for the management of envenomation,” *J. Venom. Anim. Toxins Incl. Trop. Dis.*, vol. 22, no. 1, Apr. 2016, doi: 10.1186/S40409-016-0062-Y.
- [372] “WCH Clinical Toxinology Resources.” http://www.toxinology.com/fusebox.cfm?staticaction=generic_static_files/about_site.html (accessed Jan. 11, 2023).
- [373] N. K. Khaire, “Indian Snakes,” *Indian Herpetological Society*, Pune, 1996.
- [374] “Global Assessment of Reptile Distributions - Home.” <http://www.gardinitiative.org/> (accessed Jan. 15, 2023).
- [375] U. Roll *et al.*, “The global distribution of tetrapods reveals a need for targeted reptile conservation,” *Nat. Ecol. Evol.*, vol. 1, no. 11, pp. 1677–1682, Oct. 2017, doi: 10.1038/s41559-017-0332-2.
- [376] “Snakebite envenoming: an interactive data platform to support the 2030 targets.” <https://www.who.int/news/item/19-09-2021-snakebite-envenoming-an-interactive-data-platform-to-support-the-2030-targets> (accessed Jan. 19, 2023).
- [377] S. Bhaumik, S. Jagadesh, and Z. Lassi, “Quality of WHO guidelines on snakebite: the neglect continues,” *BMJ Glob Health*, vol. 3, no. 2, p. 783, Mar. 2018, doi: 10.1136/BMJGH-2018-000783.
- [378] L. E. Visser, S. Kyei-Faried, and D. W. Belcher, “Protocol and monitoring to improve snake bite outcomes in rural Ghana,” *Trans R Soc Trop Med Hyg*, vol. 98, no. 5, pp. 278–283, May 2004, doi: 10.1016/S0035-9203(03)00065-8.
- [379] U. v. Amazigo, S. G. A. Leak, H. G. M. Zoure, N. Njepuome, and P. S. Lusamba-Dikassa, “Community-driven interventions can revolutionise control of neglected tropical diseases,” *Trends Parasitol*, vol. 28, no. 6, pp. 231–238, 2012, doi: 10.1016/J.PT.2012.03.002.

- [380] D. J. Williams *et al.*, “Strategy for a globally coordinated response to a priority neglected tropical disease: Snakebite envenoming,” *PLoS Negl Trop Dis*, vol. 13, no. 2, Feb. 2019, doi: 10.1371/JOURNAL.PNTD.0007059.
- [381] “Expanding access to health services with self-care interventions.” <https://www.who.int/news/item/24-06-2019-expanding-access-to-health-services-with-self-care-interventions> (accessed Jan. 19, 2023).
- [382] S. Madon, M. N. Malecela, K. Mashoto, R. Donohue, G. Mubyazi, and E. Michael, “The role of community participation for sustainable integrated neglected tropical diseases and water, sanitation and hygiene intervention programs: A pilot project in Tanzania,” *Soc Sci Med*, vol. 202, pp. 28–37, Apr. 2018, doi: 10.1016/J.SOCSCIMED.2018.02.016.
- [383] K. Bardosh, “Global aspirations, local realities: the role of social science research in controlling neglected tropical diseases,” *Infect Dis Poverty*, vol. 3, no. 1, Oct. 2014, doi: 10.1186/2049-9957-3-35.
- [384] O. J. Olamiju *et al.*, “Public awareness and knowledge of neglected tropical diseases (NTDs) control activities in Abuja, Nigeria,” *PLoS Negl Trop Dis*, vol. 8, no. 9, Sep. 2014, doi: 10.1371/JOURNAL.PNTD.0003209.
- [385] Y. Sawai, “Vaccination Against Snake Bite Poisoning,” in Snake Venoms, C.-Y. Lee, Ed., in Handbook of Experimental Pharmacology. Berlin, Heidelberg: Springer, 1979, pp. 881–897. doi: 10.1007/978-3-642-66913-2_23.
- [386] H. Sewall, “Experiments on the Preventive Inoculation of Rattlesnake Venom,” *J Physiol*, vol. 8, no. 3–4, p. 203, Aug. 1887, doi: 10.1113/JPHYSIOL.1887.SP000253.
- [387] A. Calmette, “Le venin des serpents: Physiologie de l’envenimation, traitement des morsures venimeuses par le sérum des animaux vaccinés,” Société d’éditions scientifiques, Paris, 1896.
- [388] Herschel. H. Flowers, “Active Immunization of a Human Being against Cobra (*Naja naja*) Venom,” *Nature*, vol. 200, pp. 1017–1018, Dec. 1963, doi: 10.1038/2001017b0.
- [389] E. D. Canan and H. H. Flowers, “Cobra Bite Following Immunization Against Cobra Venom,” *JAMA*, vol. 193, no. 7, pp. 625–626, Aug. 1965, doi: 10.1001/jama.1965.03090070075034.
- [390] W. E. Haast and M. L. Winer, “Complete and spontaneous recovery from the bite of a blue krait snake (*Bungarus caeruleus*),” *Am J Trop Med Hyg*, vol. 4, no. 6, pp. 1135–1137, Nov. 1955, doi: 10.4269/ajtmh.1955.4.1135.
- [391] S. Wiener, “Active immunization of man against the venom of the Australian tiger snake (*Notechis scutatus*),” *Am J Trop Med Hyg*, vol. 9, pp. 284–292, May 1960, doi: 10.4269/ajtmh.1960.9.284.
- [392] Y. Sawai, Y. Kawamura, T. Fukuyama, T. Okonogi, and I. Ebisawa, “Studies on the improvement of treatment on habu (*Trimeresurus flavo viridis*) bites. 8. A field trial of the prophylactic inoculation of the habu venom toxoid,” *Jikken Igaku Zasshi = Jpn. J. Exp. Med.*, vol. 39, no. 3, pp. 197–203, 1969, [Online]. Available: <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/19702902665>
- [393] Y. Sawai, Y. Kawamura, T. Fukuyama, and H. L. Keegan, “Studies on the inactivation of snake venoms by dihydrothioctic acid,” *Jikken Igaku Zasshi Jpn. J. Exp. Med.*, vol. 37, no. 2, pp. 121–128, 1967, [Online]. Available: <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/19682901482>
- [394] Y. Sawai, Y. Kawamura, T. Fukuyama, and T. Okonogi, “Studies on the improvement of treatment of habu (*Trimeresurus flavoviridis*) bites. 7. Experimental studies on the habu venom toxoid by dihydrothioctic acid,” *Jpn. J. Exp. Med.*, vol. 39, no. 2, pp. 109–117, Apr. 1969.
- [395] M. Sato, “Experimental Studies on the Active Immunization of Guinée Pigs by Heated Habu Snake Venom,” *Kita Kanto Igaku*, vol. 15, no. 4, pp. 309–316, 1965, doi: 10.2974/kmj1951.15.309.
- [396] T. Okonogi and Z. Hattori, “Attenuation of Habu-snake (*Trimeresurus flavoviridis*) venom treated with alcohol and its effects as an immunizing antigen. 1. Toxicity of the alcohol-treated venom and the immunization test in mice,” *Nihon Saikingaku Zasshi*, vol. 23, no. 2, pp. 137–144, Feb. 1968.
- [397] S. Sadahiro, “Studies on toxoids from the venom of habu (*Trimeresurus flavoviridis*), a crotalid. I. Detoxification of habu venom with formalin,” *Nippon Saikingaku Zasshi*, vol. 26, no. 5/6, pp. 214–221, 1971, [Online]. Available: <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/19722901006>
- [398] S. Kondo, S. Sadahiro, K. Yamauchi, H. Kondo, and R. Murata, “Preparation and standardization of toxoid from the venom of *Trimeresurus flavoviridis* (Habu),” *Jpn J Med Sci Biol*, vol. 24, no. 5, pp. 281–294, Oct. 1971, doi: 10.7883/yoken1952.24.281.
- [399] Y. Sawai, H. Chinzei, Y. Kawamura, T. Fukuyama, and T. Okonogi, “Studies on the improvement of treatment of Habu (*Trimeresurus flavoviridis*) bites. 9. Studies on the immunogenicity of the purified Habu venom toxoid by alcohol precipitation,” *Jpn J Exp Med*, vol. 42, no. 2, pp. 155–164, Apr. 1972.
- [400] “Trial of Russell’s viper venom. I. Immunization of monkeys with venom,” *Trans R Soc Trop Med Hyg*, vol. 80, no. 3, pp. 420–422, Jan. 1986, doi: 10.1016/0035-9203(86)90331-7.
- [401] K. K. Gyi, H. Sein, and S. Maung Sein, “Preventive immunization against snake envenomation. I. Immunogenicity of formol detoxified snake venom,” *Union Burma J Life Sci*, vol. 2, no. 3, pp. 345–7, 1969.
- [402] L. Flores-Romo, L. G. D. Heneine, and I. F. Heneine, “Detoxified Venom from *Crotalus Durissus Terrificus* is Devoid of Cytotoxic Activity and Induces Mitogenesis,” *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* vol. 17, no. 4, pp. 783–789, 1995, doi: 10.3109/08923979509037196.
- [403] D. W. G. on C. T. of R. V. V. Burma, “Trial of Russell’s viper venom. II. Human immunization with venom,” *Trans R Soc Trop Med Hyg*, vol. 80, no. 3, pp. 423–425, Jan. 1986, doi: 10.1016/0035-9203(86)90332-9.
- [404] “About Us - Red Rock Biologics.” <https://redrockbiologics.com/about-us/> (accessed Feb. 08, 2023).
- [405] “Dogs - Red Rock Biologics.” <https://redrockbiologics.com/dogs/> (accessed Feb. 08, 2023).
- [406] “Horses - Red Rock Biologics.” <https://redrockbiologics.com/horses/> (accessed Feb. 08, 2023).
- [407] M. J. Leonard, C. Bresee, and A. Cruikshank, “Effects of the canine rattlesnake vaccine in moderate to severe cases of canine crotalid envenomation,” *Vet. Med. Res. Rep.*, vol. 5, p. 153, Oct. 2014, doi: 10.2147/VMRR.S69216.

- [408] C. A. Wijesinghe *et al.*, “A Randomized Controlled Trial of a Brief Intervention for Delayed Psychological Effects in Snakebite Victims,” *PLoS Negl Trop Dis*, vol. 9, no. 8, p. e0003989, 2015, doi: 10.1371/journal.pntd.0003989.
- [409] C. A. Wiiesinahe *et al.*, “Development and assessment of a psychological intervention for snakebite victims,” *Ceylon Med J*, vol. 59, no. 13, 2014, [Online]. Available: <http://repository.kln.ac.lk/handle/123456789/9669>
- [410] P. E. McKinney, “Out-of-hospital and interhospital management of crotaline snakebite,” *Ann Emerg Med*, vol. 37, no. 2, pp. 168–174, 2001, doi: 10.1067/MEM.2001.111574.
- [411] G. C. Michael, T. D. Thacher, and M. I. L. Shehu, “The effect of pre-hospital care for venomous snake bite on outcome in Nigeria,” *Trans R Soc Trop Med Hyg*, vol. 105, no. 2, pp. 95–101, Feb. 2011, doi: 10.1016/J.TRSTMH.2010.09.005.
- [412] E. E. Sánchez and A. Rodríguez-Acosta, “Inhibitors of Snake Venoms and Development of New Therapeutics,” *Immunopharmacol Immunotoxicol*, vol. 30, no. 4, pp. 647–678, 2008, doi: 10.1080/08923970802279019.
- [413] P. J. Houghton and I. M. Osibogun, “Flowering plants used against snakebite,” *J Ethnopharmacol*, vol. 39, no. 1, pp. 1–29, 1993, doi: 10.1016/0378-8741(93)90047-9.
- [414] C. F. Komives *et al.*, “Opossum peptide that can neutralize rattlesnake venom is expressed in *Escherichia coli*,” *Biotechnol Prog*, vol. 33, no. 1, pp. 81–86, 2017, doi: 10.1002/btpr.2386.
- [415] D. A. Warrell, “Clinical Toxicology of Snakebite In Africa and The Middle East / Arabian Peninsula”, in *Clinical toxicology of animal venoms and poisons*, CRC Press, 1st Ed., 2008. [Online]. Available: <https://www.taylorfrancis.com/chapters/edit/10.1201/9780203719442-26/clinical-toxicology-snakebite-africa-middle-east-arabian-peninsula-david-warrell>
- [416] W. Martz, “Plants with a reputation against snakebite,” *Toxicon*, vol. 30, no. 10, pp. 1131–1142, 1992, doi: 10.1016/0041-0101(92)90429-9.
- [417] A. Kasthuri, “Challenges to Healthcare in India - The Five A’s,” *Indian J Community Med*, vol. 43, no. 3, pp. 141–143, 2018, doi: 10.4103/ijcm.IJCM_194_18.
- [418] D. J. Sloan, M. J. Dedicoat, and D. G. Lalloo, “Healthcare-seeking behaviour and use of traditional healers after snakebite in Hlabisa sub-district, KwaZulu Natal,” *Trop Med Int Health*, vol. 12, no. 11, pp. 1386–1390, 2007, doi: 10.1111/j.1365-3156.2007.01924.x.
- [419] R. W. Snow, R. Bronzan, T. Roques, C. Nyamawi, S. Murphy, and K. Marsh, “The prevalence and morbidity of snake bite and treatment-seeking behaviour among a rural Kenyan population,” *Ann Trop Med Parasitol*, vol. 88, no. 6, pp. 665–671, 1994, doi: 10.1080/00034983.1994.11812919.
- [420] A. Chandio, P. Sandelo, A. Rahu, and S. Ahmed, “Treatment seeking behaviour among Sindh rural population,” *JAMC*, vol. 12, no. 3, 2000.
- [421] A. Trevett, “Learning from the puri puri man,” *Med J Aust*, vol. 159, no. 2, p. 132, 1993, doi: 10.5694/J.1326-5377.1993.TB137755.X.
- [422] D. S. Ediriweera *et al.*, “Health seeking behavior following snakebites in Sri Lanka: Results of an island wide community based survey,” *PLoS Negl Trop Dis*, vol. 11, no. 11, Nov. 2017, doi: 10.1371/JOURNAL.PNTD.0006073.
- [423] D. E. Keyler, I. Gawarammana, J. M. Gutiérrez, K. H. Sellahewa, K. McWhorter, and R. Malleappah, “Antivenom for snakebite envenoming in Sri Lanka: the need for geographically specific antivenom and improved efficacy,” *Toxicon*, vol. 69, pp. 90–97, 2013, doi: 10.1016/j.toxicon.2013.01.022.
- [424] L. Makita, “Investigation of beliefs regarding snakebites in rural Sri Lanka and the influence of those beliefs in health seeking behaviour,” MCommH Thesis, Liverpool School of Tropical Medicine, UK, 2002.
- [425] “Minutes to Die. Snakebite: the world’s ignored health crisis.” <https://minutestodie.com/> (accessed Jan. 11, 2023).
- [426] J. Madaki, R. Obilom, and B. Mandong, “Pattern of First-Aid Measures Used by Snake-bite Patients and Clinical Outcome at Zamko Comprehensive Health Centre, Langtang, Plateau State,” *Niger Med Pract*, 2005.
- [427] J.-P. Chippaux, A. Massougbodji, and A. G. Habib, “The WHO strategy for prevention and control of snakebite envenoming: a sub-Saharan Africa plan,” *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis*, vol. 25, 2019, doi: 10.1590/1678-9199-JVATITD-2019-0083.
- [428] S. Fox, “Improving knowledge and awareness of appropriate snakebite treatment in Monaragala District, Sri Lanka,” MCommH Thesis, Liverpool School of Tropical Medicine, UK, 2004.
- [429] D. A. Warrell, “Unscrupulous marketing of snake bite antivenoms in Africa and Papua New Guinea: choosing the right product--‘what’s in a name?’,” *Trans R Soc Trop Med Hyg*, vol. 102, no. 5, pp. 397–399, May 2008, doi: 10.1016/J.TRSTMH.2007.12.005.
- [430] G. Watt, L. Padre, M. L. Tuazon, R. D. G. Theakston, and L. W. Laughlin, “Tourniquet application after cobra bite: delay in the onset of neurotoxicity and the dangers of sudden release,” *Am J Trop Med Hyg*, vol. 38, no. 3, pp. 618–622, 1988, doi: 10.4269/AJTMH.1988.38.618.
- [431] F. O. S. França *et al.*, “Envenoming by *Bothrops jararaca* in Brazil: association between venom antigenaemia and severity at admission to hospital,” *Trans R Soc Trop Med Hyg*, vol. 97, no. 3, pp. 312–317, 2003, doi: 10.1016/s0035-9203(03)90158-1.
- [432] R. N. Pugh and R. D. Theakston, “Fatality following use of a tourniquet after viper bite envenoming,” *Ann Trop Med Parasitol*, vol. 81, no. 1, pp. 77–78, 1987, doi: 10.1080/00034983.1987.11812097.
- [433] “Guidelines for the Management of Snakebites, 2nd Ed.,” World Health Organization Regional Office for South-East Asia, 2016. [Online]. Available: https://www.who.int/docs/default-source/searo/india/health-topic-pdf/who-guidance-on-management-of-snakebites.pdf?sfvrsn=5528d0cf_2

- [434] C. A. Ariaratnam *et al.*, “An open, randomized comparative trial of two antivenoms for the treatment of envenoming by Sri Lankan Russell’s viper (*Daboia russelii russelii*),” *Trans R Soc Trop Med Hyg*, vol. 95, no. 1, pp. 74–80, 2001, doi: 10.1016/S0035-9203(01)90339-6.
- [435] Tun-Pe, null Aye-Aye-Myint, null Khin-Ei-Han, null Thi-Ha, and null Tin-Nu-Swe, “Local compression pads as a first-aid measure for victims of bites by Russell’s viper (*Daboia russelii siamensis*) in Myanmar,” *Trans R Soc Trop Med Hyg*, vol. 89, no. 3, pp. 293–295, 1995, doi: 10.1016/0035-9203(95)90547-2.
- [436] B. T. German, J. B. Hack, K. Brewer, and W. J. Meggs, “Pressure-immobilization bandages delay toxicity in a porcine model of Eastern coral snake (*Micrurus fulvius fulvius*) envenomation,” *Ann Emerg Med*, vol. 45, no. 6, pp. 603–608, Jun. 2005, doi: 10.1016/j.annemergmed.2004.11.025.
- [437] S. K. Sutherland, A. R. Coulter, and R. D. Harris, “Rationalisation of first-aid measures for elapid snakebite,” *Lancet*, vol. 1, no. 8109, pp. 183–185, 1979, doi: 10.1016/s0140-6736(79)90580-4.
- [438] S. Seifert, J. White, and B. J. Currie, “Pressure bandaging for North American snake bite? No!,” *Clin Toxicol (Phila)*, vol. 49, no. 10, pp. 883–885, 2011, doi: 10.3109/15563650.2011.626424.
- [439] E. Canale, G. K. Isbister, and B. J. Currie, “Investigating pressure bandaging for snakebite in a simulated setting: bandage type, training and the effect of transport,” *Emerg Med Australas*, vol. 21, no. 3, pp. 184–190, Jun. 2009, doi: 10.1111/J.1742-6723.2009.01180.X.
- [440] B. Currie, E. Canale, and G. Isbister, “Effectiveness of pressure-immobilization first aid for snakebite requires further study,” *Emerg Med Australas*, vol. 20, pp. 267–270, 2008, doi: 10.1111/j.1742-6723.2008.01093.x.
- [441] M. B. Alberts, M. Shalit, and F. LoGalbo, “Suction for Venomous Snakebite: A Study of ‘Mock Venom’ Extraction in a Human Model,” *Ann Emerg Med*, vol. 43, no. 2, pp. 181–186, 2004, doi: 10.1016/S0196-0644(03)00813-8.
- [442] S. P. Bush, K. G. Hegewald, S. M. Green, M. D. Cardwell, and W. K. Hayes, “Effects of a negative pressure venom extraction device (Extractor) on local tissue injury after artificial rattlesnake envenomation in a porcine model,” *Wilderness Environ Med*, vol. 11, no. 3, pp. 180–188, Sep. 2000, doi: 10.1580/1080-6032(2000)011[0180:eoanpv]2.3.co;2.
- [443] G. Juckett, “Snakebites,” Saunders.in Saunders Manual of medical practice, vol. 2nd Edition. New York, 2000, pp. 1525–1528. [Online]. Available: <https://www.slideshare.net/555888/snakebites>
- [444] “Snake-Venom and Insect-Venom Extractors: An Unproved Therapy,” *N Engl J Med*, vol. 327, no. 18, p. 1322, 1992, doi: 10.1056/NEJM199210293271820.
- [445] J. L. Parker-Cote *et al.*, “Efficacy of Trypsin in Treating Coral Snake Envenomation in the Porcine Model,” *J Med Toxicol*, vol. 11, no. 4, p. 430, Dec. 2015, doi: 10.1007/S13181-015-0468-X.
- [446] M. E. Saul *et al.*, “A pharmacological approach to first aid treatment for snakebite,” *Nat Med*, vol. 17, no. 7, pp. 809–811, Jul. 2011, doi: 10.1038/NM.2382.
- [447] R. H. Guderian, C. D. Mackenzie, and J. F. Williams, “High voltage shock treatment for snake bite,” *Lancet*, vol. 2, no. 8500, p. 229, Jul. 1986, doi: 10.1016/S0140-6736(86)92535-3.
- [448] N. R. Howe and J. L. Meisenheimer, “Electric shock does not save snakebitten rats,” *Ann Emerg Med*, vol. 17, no. 3, pp. 254–256, 1988, doi: 10.1016/S0196-0644(88)80118-5.
- [449] E. K. Johnson, K. v. Kardong, and S. P. Mackessy, “Electric shocks are ineffective in treatment of lethal effects of rattlesnake envenomation in mice,” *Toxicon*, vol. 25, no. 12, pp. 1347–1349, 1987, doi: 10.1016/0041-0101(87)90013-4.
- [450] R. C. Dart and R. A. Gustafson, “Failure of electric shock treatment for rattlesnake envenomation,” *Ann Emerg Med*, vol. 20, no. 6, pp. 659–661, 1991, doi: 10.1016/S0196-0644(05)82389-3.
- [451] R. N. Bhat, “Viperine snake bite poisoning in Jammu,” *J Indian Med Assoc*, 1974.
- [452] F. Zeng, C. Chen, X. Chen, L. Zhang, and M. Liu, “Small Incisions Combined with Negative-Pressure Wound Therapy for Treatment of *Protobothrops mucrosquamatus* Bite Envenomation: A New Treatment Strategy,” *Med Sci Monit*, vol. 25, p. 4495, 2019, doi: 10.12659/MSM.913579.
- [453] S. Barker, N. P. Charlton, and C. P. Holstege, “Accuracy of internet recommendations for prehospital care of venomous snake bites,” *Wilderness Environ Med*, vol. 21, no. 4, pp. 298–302, Dec. 2010, doi: 10.1016/J.WEM.2010.08.016.
- [454] E. R. Bregani, T. Maraffi, and T. van Tien, “Snake bites in Moyen Chari district, Chad: a five-year experience,” *Trop Doct*, vol. 41, no. 2, pp. 123–126, 2011, doi: 10.1258/TD.2010.100224.
- [455] B. G. Fry, “Venomous Reptiles and Their Toxins: Evolution, Pathophysiology and Biodiscovery,” Oxford University Press, 2015 (accessed Feb. 10, 2023).
- [456] N. Brown and J. Landon, “Antivenom: the most cost-effective treatment in the world?,” *Toxicon*, vol. 55, no. 7, pp. 1405–1407, 2010, doi: 10.1016/j.toxicon.2010.02.012.
- [457] V. E. Anderson *et al.*, “Early administration of Fab antivenom resulted in faster limb recovery in copperhead snake envenomation patients,” *Clin Toxicol (Phila)*, vol. 57, no. 1, pp. 25–30, 2019, doi: 10.1080/15563650.2018.1491982.
- [458] P.-C. Chuang *et al.*, “Benefits of Early In-Hospital Antivenom Administration to Patients with *Protobothrops mucrosquamatus* Envenomation,” *Am J Trop Med Hyg*, vol. 104, no. 1, pp. 323–328, 2021, doi: 10.4269/ajtmh.20-0659.
- [459] C. J. Gerardo *et al.*, “The Efficacy of Crotalidae Polyvalent Immune Fab (Ovine) Antivenom Versus Placebo Plus Optional Rescue Therapy on Recovery From Copperhead Snake Envenomation: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Clinical Trial,” *Ann Emerg Med*, vol. 70, no. 2, pp. 233-244.e3, Aug. 2017, doi: 10.1016/J.ANNEMERGEMED.2017.04.034.
- [460] C. E. Freiermuth *et al.*, “Antivenom Treatment Is Associated with Fewer Patients using Opioids after Copperhead Envenomation,” *West J Emerg Med*, vol. 20, no. 3, pp. 497–505, May 2019, doi: 10.5811/westjem.2019.3.42693.

- [461] R. Bochner, "Paths to the discovery of antivenom serotherapy in France," *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis*, vol. 22, p. 20, 2016, doi: 10.1186/s40409-016-0074-7.
- [462] B. J. Hawgood, "Albert Calmette 1863–1933 Fondateur de la sérothérapie antivenimeuse," *Ann Inst Pasteur Actual*, vol. 10, no. 2, pp. 139–146, 1999, doi: 10.1016/S0924-4204(99)80029-8.
- [463] B. J. Hawgood, "Doctor Albert Calmette 1863-1933: founder of antivenomous serotherapy and of antituberculous BCG vaccination," *Toxicon*, vol. 37, no. 9, pp. 1241–1258, 1999, doi: 10.1016/s0041-0101(99)00086-0.
- [464] S. E. McIntosh, T. A. Cushing, L. E. Keyes, and N. W. Pollock, "Bites, bugs, and blood," *Wilderness Environ Med*, vol. 26, no. 2, pp. 113–114, 2015, doi: 10.1016/j.wem.2015.03.026.
- [465] A. Calmette, "Contribution à l'étude du venin des serpents. Immunisation des animaux et traitement de l'envenimation," *Ann Inst Pasteur (Paris)*, pp. 275–291, 1894, Accessed: Feb. 10, 2023. [Online]. Available: <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-0001125244&origin=inward&txGid=1cfefdb6ac4403ad04ef1e64fdbd06c0>
- [466] C. Phisalix and G. Bertrand, "Sur la propriété antitoxique du sang des animaux vaccinés contre le venin de vipère," *C R Seances Soc Biol*, vol. 46, pp. 111–113, 1894, Accessed: Feb. 10, 2023. [Online]. Available: <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-0012630999&origin=inward&txGid=fc636ea0c462bcf4ddf8b31571a9548e>
- [467] D. J. Williams, A. G. Habib, and D. A. Warrell, "Clinical studies of the effectiveness and safety of antivenoms," *Toxicon*, vol. 150, pp. 1–10, Aug. 2018, doi: 10.1016/j.toxicon.2018.05.001.
- [468] C. Bon, "The serum-therapie was discovered 100 years ago.," *Toxicon*, vol. 2, no. 34, pp. 142–143, 1996, Accessed: Feb. 10, 2023. [Online]. Available: <https://www.infona.pl/resource/bwmeta1.element.elsevier-54c7ef0a-5a51-3ad4-bd3d-324d8e85cd12>
- [469] A. Calmette, "The Treatment of Animals Poisoned with Snake Venom by the Injection of Antivenomous Serum," *Br Med J*, vol. 2, no. 1859, p. 399, Aug. 1896, doi: 10.1136/BMJ.2.1859.399.
- [470] C. C. Squaiella-Baptistão, O. A. Sant'Anna, J. R. Marcelino, and D. v Tambourgi, "The history of antivenoms development: Beyond Calmette and Vital Brazil," *Toxicon*, vol. 150, pp. 86–95, 2018, doi: 10.1016/j.toxicon.2018.05.008.
- [471] K. S. Girish, G. D. Katkar, R. A. Harrison, and K. Kemparaju, "Research into the Causes of Venom-Induced Mortality and Morbidity Identifies New Therapeutic Opportunities," *Am J Trop Med Hyg*, vol. 100, no. 5, pp. 1043–1048, 2019, doi: 10.4269/ajtmh.17-0877.
- [472] G. León *et al.*, "Current technology for the industrial manufacture of snake antivenoms," *Toxicon*, vol. 151, pp. 63–73, 2018, doi: 10.1016/j.toxicon.2018.06.084.
- [473] J. M. Julve Parreño *et al.*, "A synthetic biology approach for consistent production of plant-made recombinant polyclonal antibodies against snake venom toxins," *Plant Biotechnol J*, vol. 16, no. 3, pp. 727–736, 2018, doi: 10.1111/pbi.12823.
- [474] "Latoxan," https://www.latoxan.com/about_us.php (accessed Feb. 01, 2023).
- [475] C. Arnold, "Synthetic biology tackles global antivenom shortage," *Nature*, vol. 532, no. 7599, p. 292, 2016, doi: 10.1038/nature.2016.19755.
- [476] J. Landon and D. S. Smith, "Merits of Sheep Antisera for Antivenom Manufacture," *J. Toxicol. Toxin Rev.*, vol. 22, no. 1, pp. 15–22, doi: 10.1081/TXR-120019017.
- [477] J. M. Gutiérrez, G. León, and T. Burnouf, "Antivenoms for the treatment of snakebite envenomings: the road ahead," *Biologicals*, vol. 39, no. 3, pp. 129–142, May 2011, doi: 10.1016/J.BIOLOGICALS.2011.02.005.
- [478] R. A. Harrison, S. S. Hasson, M. Harmsen, G. D. Laing, K. Conrath, and R. D. G. Theakston, "Neutralisation of venom-induced haemorrhage by IgG from camels and llamas immunised with viper venom and also by endogenous, non-IgG components in camelid sera," *Toxicon*, vol. 47, no. 3, pp. 364–368, 2006, doi: 10.1016/j.toxicon.2005.10.017.
- [479] S. Zielonka, M. Empting, J. Grzeschik, D. Könning, C. J. Barelle, and H. Kolmar, "Structural insights and biomedical potential of IgNAR scaffolds from sharks," *MAbs*, vol. 7, no. 1, pp. 15–25, 2015, doi: 10.4161/19420862.2015.989032.
- [480] A. S. Greenberg, D. Avila, M. Hughes, A. Hughes, E. C. McKinney, and M. F. Flajnik, "A new antigen receptor gene family that undergoes rearrangement and extensive somatic diversification in sharks," *Nature*, vol. 374, no. 6518, pp. 168–173, 1995, doi: 10.1038/374168a0.
- [481] D. A. N. Cook, C. L. Samarasekara, S. C. Wagstaff, J. Kinne, U. Wernery, and R. A. Harrison, "Analysis of camelid IgG for antivenom development: Immunoreactivity and preclinical neutralisation of venom-induced pathology by IgG subclasses, and the effect of heat treatment," *Toxicon*, vol. 56, no. 4, pp. 596–603, 2010, doi: 10.1016/j.toxicon.2010.06.004.
- [482] M. Goyffon, "La pénurie de sérums antivenimeux," *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, vol. 109, no. 1, pp. 1–3, 2016, doi: 10.1007/s13149-016-0470-9.
- [483] J. F. Morais, M. C. W. de Freitas, I. K. Yamaguchi, M. C. dos Santos, and W. D. da Silva, "Snake antivenoms from hyperimmunized horses: comparison of the antivenom activity and biological properties of their whole IgG and F(ab')₂ fragments," *Toxicon*, vol. 32, no. 6, pp. 725–734, 1994, doi: 10.1016/0041-0101(94)90341-7.
- [484] M. Ismail and M. A. Abd-Elsalam, "Pharmacokinetics of 125I-labelled IgG, F(ab')₂ and Fab fractions of scorpion and snake antivenins: merits and potential for therapeutic use," *Toxicon*, vol. 36, no. 11, pp. 1523–1528, 1998, doi: 10.1016/S0041-0101(98)00144-5.
- [485] M. Ismail, M. A. Abd-Elsalam, and M. S. Al-Ahaidib, "Pharmacokinetics of 125I-labelled Walterinnesia aegyptia venom and its specific antivenins: Flash absorption and distribution of the venom and its toxin versus slow absorption

- and distribution of IgG, F(ab')₂ and F(ab) of the antivenin," *Toxicon*, vol. 36, no. 1, pp. 93–114, Jan. 1998, doi: 10.1016/S0041-0101(97)00062-7.
- [486] G. León, M. Monge, E. Rojas, B. Lomonte, and J. M. Gutiérrez, "Comparison between IgG and F(ab')₂ polyvalent antivenoms: neutralization of systemic effects induced by *Bothrops asper* venom in mice, extravasation to muscle tissue, and potential for induction of adverse reactions," *Toxicon*, vol. 39, no. 6, pp. 793–801, 2001, doi: 10.1016/S0041-0101(00)00209-9.
- [487] G. Rojas, J. Jiménez, and J. Gutiérrez, "Caprylic acid fractionation of hyperimmune horse plasma: Description of a simple procedure for antivenom production," *Toxicon*, vol. 32, no. 3, pp. 351–363, Mar. 1994, doi: 10.1016/0041-0101(94)90087-6.
- [488] S. Eursakun, P. Simsiriwong, and K. Ratanabanangkoon, "Studies on the fractionation of equine antivenom IgG by combinations of ammonium sulfate and caprylic acid," *Toxicon*, vol. 60, no. 6, pp. 1022–1029, Nov. 2012, doi: 10.1016/J.TOXICON.2012.07.005.
- [489] I. Al-Abdulla, N. R. Casewell, and J. Landon, "Single-reagent one-step procedures for the purification of ovine IgG, F(ab')₂ and Fab antivenoms by caprylic acid," *J Immunol Methods*, vol. 402, no. 1–2, pp. 15–22, 2014, doi: 10.1016/J.JIM.2013.11.001.
- [490] Maciej Serda *et al.*, "Antivenom Research and Development: Evolution, Pathophysiology and Biodiscovery," *Uniwersytet śląski*, vol. 7, no. 1, pp. 61–72, 2015, doi: 10.2/JQUERY.MIN.JS.
- [491] S. A. Seifert and L. v. Boyer, "Recurrence phenomena after immunoglobulin therapy for snake envenomations: part 1. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of immunoglobulin antivenoms and related antibodies," *Ann Emerg Med*, vol. 37, no. 2, pp. 189–195, Feb. 2001, doi: 10.1067/MEM.2001.113135.
- [492] S. P. Bush *et al.*, "Comparison of F(ab')₂ versus Fab antivenom for pit viper envenomation: a prospective, blinded, multicenter, randomized clinical trial," *Clin Toxicol (Phila)*, vol. 53, no. 1, pp. 37–45, Jan. 2015, doi: 10.3109/15563650.2014.974263.
- [493] E. Ortiz-Prado *et al.*, "Snake antivenom production in Ecuador: Poor implementation, and an unplanned cessation leads to a call for a renaissance," *Toxicon*, vol. 202, pp. 90–97, Oct. 2021, doi: 10.1016/j.toxicon.2021.09.014.
- [494] "The Herpetarium | LSTM." <https://www.lstmed.ac.uk/the-herpetarium> (accessed Feb. 01, 2023).
- [495] M. Herrera *et al.*, "Physicochemical characterization of commercial freeze-dried snake antivenoms," *Toxicon*, vol. 126, pp. 32–37, Feb. 2017, doi: 10.1016/J.TOXICON.2016.12.004.
- [496] L. v. Boyer, S. A. Seifert, and J. S. Cain, "Recurrence phenomena after immunoglobulin therapy for snake envenomations: part 2. Guidelines for clinical management with crotaline fab antivenom," *Ann Emerg Med*, vol. 37, no. 2, pp. 196–201, Feb. 2001, doi: 10.1067/MEM.2001.113134.
- [497] R. C. Dart and J. McNally, "Efficacy, safety, and use of snake antivenoms in the United States," *Ann Emerg Med*, vol. 37, no. 2, pp. 181–188, 2001, doi: 10.1067/mem.2001.113372.
- [498] D. J. Williams *et al.*, "Ending the drought: new strategies for improving the flow of affordable, effective antivenoms in Asia and Africa," *J Proteomics*, vol. 74, no. 9, pp. 1735–1767, 2011, doi: 10.1016/j.jprot.2011.05.027.
- [499] J. M. Gutiérrez *et al.*, "Assessing the preclinical efficacy of antivenoms: From the lethality neutralization assay to antivenomics," *Toxicon*, vol. 69, pp. 168–179, Jul. 2013, doi: 10.1016/J.TOXICON.2012.11.016.
- [500] R. A. Harrison, D. A. Cook, C. Renjifo, N. R. Casewell, R. B. Currier, and S. C. Wagstaff, "Research strategies to improve snakebite treatment: challenges and progress," *J Proteomics*, vol. 74, no. 9, pp. 1768–1780, 2011, doi: 10.1016/j.jprot.2011.06.019.
- [501] "Final Report Summary - VENOMICS (High-throughput peptidomics and transcriptomics of animal venoms for discovery of novel therapeutic peptides and innovative drug development) | FP7 |CORDIS | European Commission." <https://cordis.europa.eu/project/id/278346/reporting> (accessed Feb. 24, 2023).
- [502] R. A. Harrison *et al.*, "Antibody from mice immunized with DNA encoding the carboxyl-disintegrin and cysteine-rich domain (JD9) of the haemorrhagic metalloprotease, Jararhagin, inhibits the main lethal component of viper venom," *Clin Exp Immunol*, vol. 121, no. 2, pp. 358–363, 2000, doi: 10.1046/j.1365-2249.2000.01287.x.
- [503] R. A. Harrison, "Development of venom toxin-specific antibodies by DNA immunisation: Rationale and strategies to improve therapy of viper envenoming," *Vaccine*, vol. 22, no. 13–14, pp. 1648–1655, Apr. 2004, doi: 10.1016/j.vaccine.2003.09.046.
- [504] S. C. Wagstaff and R. A. Harrison, "Venom gland EST analysis of the saw-scaled viper, *Echis ocellatus*, reveals novel alpha9beta1 integrin-binding motifs in venom metalloproteinases and a new group of putative toxins, renin-like aspartic proteases," *Gene*, vol. 377, pp. 21–32, 2006, doi: 10.1016/j.gene.2006.03.008.
- [505] N. R. Casewell, R. A. Harrison, W. Wüster, and S. C. Wagstaff, "Comparative venom gland transcriptome surveys of the saw-scaled vipers (Viperidae: Echis) reveal substantial intra-family gene diversity and novel venom transcripts," *BMC Genomics*, vol. 10, no. 1, pp. 1–12, Nov. 2009, doi: 10.1186/1471-2164-10-564/TABLES/1.
- [506] S. C. Wagstaff, G. D. Laing, R. D. G. Theakston, C. Pappaspyridis, and R. A. Harrison, "Bioinformatics and multipeptide DNA immunization to design rational snake antivenom," *PLoS Med*, vol. 3, no. 6, p. e184, 2006, doi: 10.1371/journal.pmed.0030184.
- [507] G. Juckett and J. G. Hancox, "Venomous snakebites in the United States: management review and update," *Am Fam Physician*, vol. 65, no. 7, pp. 1367–1374, 2002, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11996419>
- [508] J. Sankar, R. Nabeel, M. J. Sankar, L. Priyambada, and S. Mahadevan, "Factors affecting outcome in children with snake envenomation: a prospective observational study," *Arch Dis Child*, vol. 98, no. 8, pp. 596–601, Aug. 2013, doi: 10.1136/ARCHDISCHILD-2012-303025.
- [509] S. Bhaumik, "Problems with treating snake bite in India," *BMJ*, vol. 352, p. i103, 2016, doi: 10.1136/bmj.i103.

- [510] E. Alirol *et al.*, “Dose of antivenom for the treatment of snakebite with neurotoxic envenoming: Evidence from a randomised controlled trial in Nepal,” *PLoS Negl Trop Dis*, vol. 11, no. 5, May 2017, doi: 10.1371/JOURNAL.PNTD.0005612.
- [511] V. Paul, S. Pratibha, K. A. Prahlad, J. Earali, S. Francis, and F. Lewis, “High-dose anti-snake venom versus low-dose anti-snake venom in the treatment of poisonous snake bites - a critical study,” *J Assoc Physicians India*, vol. 52, no. JAN, pp. 14–17, Jan. 2004, Accessed: Feb. 11, 2023. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15633711/>
- [512] D. Tariang *et al.*, “Randomized controlled trial on the effective dose of anti-snake venom in cases of snake bite with systemic envenomation,” *J Assoc Physicians India*, 1999.
- [513] R. D. G. Theakston *et al.*, “Use of enzyme immunoassays to compare the effect and assess the dosage regimens of three Brazilian Bothrops antivenoms. The Butantan Institute Antivenom Study Group (BIASG),” *Am J Trop Med Hyg*, vol. 47, no. 5, pp. 593–604, 1992, doi: 10.4269/AJTMH.1992.47.593.
- [514] G. Jindal, V. Mahajan, and V. R. Parmar, “Antisnake venom in a neonate with snake bite,” *Indian Pediatr*, vol. 47, no. 4, pp. 349–350, 2010, doi: 10.1007/s13312-010-0050-1.
- [515] G. K. Isbister, S. Shahmy, F. Mohamed, C. Abeysinghe, H. Karunathilake, and A. Ariaratnam, “A randomised controlled trial of two infusion rates to decrease reactions to antivenom,” *PLoS One*, vol. 7, no. 6, Jun. 2012, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0038739.
- [516] J. Srimannarayana, T. K. Dutta, A. Sahai, and S. Badrinath, “Rational Use of Anti-snake Venom (ASV) : Trial of Various Regimens in Hemotoxic Snake Envenomation,” *JAPI*, vol. 52, pp. 788-793, Oct. 2004.
- [517] R. Padhiyar, S. Chavan, S. Dhampalwar, T. Trivedi, and N. Moulick, “Snake Bite Envenomation in a Tertiary Care Centre,” *J Assoc Physicians India*, vol. 66, no. 3, pp. 55–59, 2018, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30341870>
- [518] A. Singh and R. Agarwal, “Efficacy of low-dose snake antivenom in severe neurotoxic snake envenoming,” *Am J Emerg Med*, vol. 26, no. 9, pp. 1058–1059, Nov. 2008, doi: 10.1016/J.AJEM.2008.05.018.
- [519] R. A. Harrison *et al.*, “Preclinical antivenom-efficacy testing reveals potentially disturbing deficiencies of snakebite treatment capability in East Africa,” *PLoS Negl Trop Dis*, vol. 11, no. 10, Oct. 2017, doi: 10.1371/JOURNAL.PNTD.0005969.
- [520] H. A. de Silva, N. M. Ryan, and H. J. de Silva, “Adverse reactions to snake antivenom, and their prevention and treatment,” *Br J Clin Pharmacol*, vol. 81, no. 3, pp. 446–452, 2016, doi: 10.1111/bcp.12739.
- [521] I. D. Simpson and I. M. Jacobsen, “Antisnake venom production crisis - who told us it was uneconomic and unsustainable?,” *Wilderness Environ Med*, vol. 20, no. 2, pp. 144–155, 2009, doi: 10.1580/08-WEME-CON-273R1.1.
- [522] R. D. Theakston and D. A. Warrell, “Crisis in snake antivenom supply for Africa,” *Lancet*, vol. 356, no. 9247, p. 2104, 2000, doi: 10.1016/s0140-6736(05)74319-1.
- [523] A. C. of M. Toxicology and A. A. of C. Toxicology, “Antidote shortages in the USA: impact and response,” *J Med Toxicol*, vol. 11, no. 1, pp. 144–146, 2015, doi: 10.1007/s13181-013-0372-1.
- [524] H. W. Fan and W. M. Monteiro, “History and perspectives on how to ensure antivenom accessibility in the most remote areas in Brazil,” *Toxicon*, vol. 151, pp. 15–23, 2018, doi: 10.1016/j.toxicon.2018.06.070.
- [525] I. D. Simpson, “Time for an alternative perspective: the eternal problem of supply and quality of anti snake venom in the developing world--"it's the economy, stupid",” *Wilderness Environ Med*, vol. 19, no. 3, pp. 186–194, 2008, doi: 10.1580/08-WEME-CON-194.1.
- [526] J. M. Gutiérrez, “Improving antivenom availability and accessibility: science, technology, and beyond,” *Toxicon*, vol. 60, no. 4, pp. 676–687, 2012, doi: 10.1016/j.toxicon.2012.02.008.
- [527] Maciej Serda *et al.*, “Snake bites in South Chad. Comparison between three different polyvalent anti-snake venom immunotherapies,” *G Ital Med*, vol. 11, no. 1–2, pp. 25–28, 2006, doi: 10.2/JQUERY.MIN.JS.
- [528] L. E. Visser, S. Kyei-Faried, D. W. Belcher, D. W. Geelhoed, J. S. van Leeuwen, and J. van Roosmalen, “Failure of a new antivenom to treat *Echis ocellatus* snake bite in rural Ghana: the importance of quality surveillance,” *Trans R Soc Trop Med Hyg*, vol. 102, no. 5, pp. 445–450, May 2008, doi: 10.1016/J.TRSTMH.2007.11.006.
- [529] E. Alirol, P. Lechevalier, F. Zamatto, F. Chappuis, G. Alcoba, and J. Potet, “Antivenoms for Snakebite Envenoming: What Is in the Research Pipeline?,” *PLoS Negl Trop Dis*, vol. 9, no. 9, p. e0003896, 2015, doi: 10.1371/journal.pntd.0003896.
- [530] R. R. Das, J. Sankar, and N. Dev, “High-dose versus low-dose antivenom in the treatment of poisonous snake bites: A systematic review,” *Indian J Crit Care Med*, vol. 19, no. 6, p. 340, Jun. 2015, doi: 10.4103/0972-5229.158275.
- [531] J.-P. Chippaux and A. G. Habib, “Antivenom shortage is not circumstantial but structural,” *Trans R Soc Trop Med Hyg*, vol. 109, no. 12, pp. 747–748, 2015, doi: 10.1093/trstmh/trv088.
- [532] J. P. Chippaux, A. Massougbdji, A. Diouf, C. M. Baldé, and L. v. Boyer, “Snake bites and antivenom shortage in Africa,” *The Lancet*, vol. 386, no. 10010, pp. 2252–2253, Dec. 2015, doi: 10.1016/S0140-6736(15)01104-6.
- [533] A. G. Habib and D. A. Warrell, “Antivenom therapy of carpet viper (*Echis ocellatus*) envenoming: effectiveness and strategies for delivery in West Africa,” *Toxicon*, vol. 69, pp. 82–89, Jul. 2013, doi: 10.1016/J.TOXICON.2013.01.002.
- [534] J. M. Gutiérrez, “Understanding and confronting snakebite envenoming: The harvest of cooperation,” *Toxicon*, vol. 109, pp. 51–62, 2016, doi: 10.1016/j.toxicon.2015.11.013.
- [535] J.-P. Chippaux, R. P. Stock, and A. Massougbdji, “Methodology of clinical studies dealing with the treatment of envenomation,” *Toxicon*, vol. 55, no. 7, pp. 1195–1212, Jun. 2010, doi: 10.1016/J.TOXICON.2010.02.022.
- [536] “Antivenom Index.” <https://avi.pharmacy.arizona.edu/a/index#top> (accessed Jan. 12, 2023).

- [537] “Snakebite Data Information Portal.” <https://snbdatainfo.who.int/> (accessed Feb. 16, 2023).
- [538] I. Nuchprayoon and P. Garner, “Interventions for preventing reactions to snake antivenom,” *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 1999, no. 4, p. CD002153, 1999, doi: 10.1002/14651858.CD002153.
- [539] E. J. Caron *et al.*, “Apparent marked reduction in early antivenom reactions compared to historical controls: was it prophylaxis or method of administration?,” *Toxicon*, vol. 54, no. 6, pp. 779–783, Nov. 2009, doi: 10.1016/J.TOXICON.2009.06.001.
- [540] J. L. Cardoso *et al.*, “Randomized comparative trial of three antivenoms in the treatment of envenoming by lance-headed vipers (*Bothrops jararaca*) in São Paulo, Brazil,” *Q J Med*, vol. 86, no. 5, pp. 315–325, 1993, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8327649>
- [541] M. E. Mullins *et al.*, “Adverse Events in the Efficacy of Crotalidae Polyvalent Immune Fab Antivenom vs Placebo in Recovery from Copperhead Snakebite Trial,” *South Med J*, vol. 111, no. 12, pp. 716–720, Dec. 2018, doi: 10.14423/SMJ.0000000000000902.
- [542] J.-P. Chippaux, “The development and use of immunotherapy in Africa,” *Toxicon*, vol. 36, no. 11, pp. 1503–1506, 1998, doi: 10.1016/S0041-0101(98)00140-8.
- [543] M. Herrera *et al.*, “Factors associated with adverse reactions induced by caprylic acid-fractionated whole IgG preparations: comparison between horse, sheep and camel IgGs,” *Toxicon*, vol. 46, no. 7, pp. 775–781, Dec. 2005, doi: 10.1016/J.TOXICON.2005.08.004.
- [544] A. H. Laustsen, “Guiding recombinant antivenom development by omics technologies,” *N Biotechnol*, vol. 45, pp. 19–27, 2018, doi: 10.1016/j.nbt.2017.05.005.
- [545] P. Malasit *et al.*, “Prediction, prevention, and mechanism of early (anaphylactic) antivenom reactions in victims of snake bites,” *Br Med J (Clin Res Ed)*, vol. 292, no. 6512, pp. 17–20, 1986, doi: 10.1136/bmj.292.6512.17.
- [546] G. J. Jurkovich, A. Luterman, K. McCullar, M. L. Ramenofsky, and P. W. Curreri, “Complications of Crotalidae antivenin therapy,” *J Trauma*, vol. 28, no. 7, pp. 1032–1037, 1988, doi: 10.1097/00005373-198807000-00020.
- [547] R. A. Weber and R. R. White, “Crotalidae envenomation in children,” *Ann Plast Surg*, vol. 31, no. 2, pp. 141–145, 1993, doi: 10.1097/00000637-199308000-00009.
- [548] P. Cupo, M. M. Azevedo-Marques, J. B. de Menezes, and S. E. Hering, “Immediate hypersensitivity reactions after intravenous use of antivenin sera: prognostic value of intradermal sensitivity tests.,” *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 1991.
- [549] D. W. Spaite, R. C. Dart, K. Hurlbut, and J. T. McNally, “Skin testing: implications in the management of pit viper envenomation,” *Ann Emerg Med*, vol. 17, p. 389, 1988.
- [550] H. M. Parrish, *Poisonous snakebites in the United States*, Vantage Press. 1980.
- [551] A. G. Habib, “Effect of Pre-Medication on Early Adverse Reactions Following Antivenom Use in Snakebite,” *Drug Saf*, vol. 34, no. 10, pp. 869–880, 2011, doi: 10.2165/11592050-000000000-00000.
- [552] H. A. de Silva *et al.*, “Low-dose adrenaline, promethazine, and hydrocortisone in the prevention of acute adverse reactions to antivenom following snakebite: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial,” *PLoS Med*, vol. 8, no. 5, May 2011, doi: 10.1371/JOURNAL.PMED.1000435.
- [553] A. P. Premawardhena, C. E. de Silva, M. M. D. Fonseka, S. B. Gunatilake, and H. J. de Silva, “Low dose subcutaneous adrenaline to prevent acute adverse reactions to antivenom serum in people bitten by snakes: randomised, placebo controlled trial,” *BMJ*, vol. 318, no. 7190, pp. 1041–1043, Apr. 1999, doi: 10.1136/BMJ.318.7190.1041.
- [554] G. K. Isbister, S. G. Brown, E. MacDonald, J. White, B. J. Currie, and A. S. P. Investigators, “Current use of Australian snake antivenoms and frequency of immediate-type hypersensitivity reactions and anaphylaxis,” *Med J Aust*, vol. 188, no. 8, pp. 473–476, 2008, doi: 10.5694/j.1326-5377.2008.tb01721.x.
- [555] I. B. Gawarammana, S. A. Kularatne, W. P. Dissanayake, R. P. V. Kumarasiri, N. Senanayake, and H. Ariyasena, “Parallel infusion of hydrocortisone +/- chlorpheniramine bolus injection to prevent acute adverse reactions to antivenom for snakebites,” *Med J Aust*, vol. 180, no. 1, pp. 20–23, Jan. 2004, doi: 10.5694/J.1326-5377.2004.TB05768.X.
- [556] H. W. Fan *et al.*, “Sequential randomised and double blind trial of promethazine prophylaxis against early anaphylactic reactions to antivenom for bothrops snake bites,” *BMJ*, vol. 318, no. 7196, pp. 1451–1453, May 1999, doi: 10.1136/BMJ.318.7196.1451.
- [557] V. Morais, “Antivenom therapy: efficacy of premedication for the prevention of adverse reactions,” *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis*, vol. 24, p. 7, 2018, doi: 10.1186/s40409-018-0144-0.
- [558] J. White and J. Meier, “Handbook of clinical toxicology of animal venoms and poisons,” CRC Press, 1995.
- [559] C. J. Gerardo, A. W. Godfrey, and S. Greene, “Antivenom Does Not Cause Snakebite Complications, Withholding It Does,” *Am Surg*, vol. 88, no. 6, pp. 1381–1382, Mar. 2022, doi: 10.1177/00031348221082289.
- [560] A. G. Habib, B. M. Musa, G. Iliyasu, M. Hamza, A. Kuznik, and J.-P. Chippaux, “Challenges and prospects of snake antivenom supply in sub-Saharan Africa,” *PLoS Negl Trop Dis*, vol. 14, no. 8, p. e0008374, 2020, doi: 10.1371/journal.pntd.0008374.
- [561] N. I. Brown, “Consequences of neglect: analysis of the sub-Saharan African snake antivenom market and the global context,” *PLoS Negl Trop Dis*, vol. 6, no. 6, Jun. 2012, doi: 10.1371/JOURNAL.PNTD.0001670.
- [562] A. H. Laustsen, “Snakebites: costing recombinant antivenoms,” *Nature*, vol. 538, no. 7623, p. 41, 2016, doi: 10.1038/538041e.
- [563] L. Wade, “Drug industry. For Mexican antivenom maker, U.S. market is a snake pit,” *Science*, vol. 343, no. 6166, pp. 16–17, 2014, doi: 10.1126/science.343.6166.16.

- [564] M. N. Sambo, S. H. Idris, S. S. Bashir, and J. B. Muhamma, "Financial hardship in settling medical bills among households in a Semi-Urban Community in Northwest Nigeria," *West Afr J Med*, vol. 32, no. 1, pp. 14–18, Jan. 2013, Accessed: Jan. 17, 2023. [Online]. Available: <https://europepmc.org/article/med/23613289>
- [565] R. Ralph *et al.*, "The timing is right to end snakebite deaths in South Asia," *BMJ*, vol. 364, p. k5317, 2019, doi: 10.1136/bmj.k5317.
- [566] P. Saborío, M. González, and M. Cambrono, "Accidente ofídico en niños en Costa Rica: epidemiología y detección de factores de riesgo en el desarrollo de absceso y necrosis," *Toxicon*, vol. 36, no. 2, pp. 359–366, 1998, doi: 10.1016/S0041-0101(97)00076-7.
- [567] Y. F. Mise, R. M. Lira-da-Silva, and F. M. Carvalho, "Time to treatment and severity of snake envenoming in Brazil," *Rev. Panam. Salud Publica*, vol. 42, p. e52, 2018, doi: 10.26633/RPSP.2018.52.
- [568] W. P. Meyer *et al.*, "First clinical experiences with a new ovine Fab *Echis ocellatus* snake bite antivenom in Nigeria: randomized comparative trial with Institute Pasteur Serum (Ipser) Africa antivenom," *Am J Trop Med Hyg*, vol. 56, no. 3, pp. 291–300, 1997, doi: 10.4269/AJTMH.1997.56.291.
- [569] R. C. Dart, C. Duncan, and J. McNally, "Effect of inadequate antivenin stores on the medical treatment of crotalid envenomation," *Vet Hum Toxicol*, vol. 33, no. 3, pp. 267–269, 1991, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1858308>
- [570] J. M. Gutiérrez *et al.*, "A Call for Incorporating Social Research in the Global Struggle against Snakebite," *PLoS Negl Trop Dis*, vol. 9, no. 9, p. e0003960, 2015, doi: 10.1371/journal.pntd.0003960.
- [571] I. Simpson, "Global snakebite: India, south Asia and global issues in handling snakebite emergencies," *Indian j. trauma emerg. pediatrics*, 2009, Accessed: Feb. 15, 2023. [Online]. Available: https://rfppl.co.in/subscription/upload_pdf/tep3_130.pdf
- [572] "David Williams | LinkedIn." <https://www.linkedin.com/in/toxinologist/?originalSubdomain=ch> (accessed Jan. 12, 2023).
- [573] "Antivenom Market Size, Share, Trends, Growth Analysis To 2027." <https://www.marketdataforecast.com/market-reports/antivenom-market> (accessed Feb. 16, 2023).
- [574] J.-P. Chippaux and M. Goyffon, "Producers of antivenom sera," *Toxicon*, vol. 21, no. 6, pp. 739–752, 1983, doi: 10.1016/0041-0101(83)90063-6.
- [575] M. da G. Salomão, K. P. de Oliveira Luna, and C. Machado, "Epidemiology of accidents by venomous animals and distribution of antivenom: state of art and world status," *Rev Salud Publica (Bogota)*, vol. 20, no. 4, pp. 523–529, Jul. 2018, doi: 10.15446/RSAP.V20N4.70432.
- [576] H. S. Bawaskar and P. H. Bawaskar, "Call for global snake-bite control and procurement funding," *Lancet*, vol. 357, no. 9262, pp. 1132–1133, 2001, doi: 10.1016/s0140-6736(00)04286-0.
- [577] H. Qureshi, S. E. Alam, M. A. Mustufa, N. K. Nomani, J. L. Asnani, and M. Sharif, "Comparative cost and efficacy trial of Pakistani versus Indian anti snake venom," *J Pak Med Assoc*, vol. 63, no. 9, pp. 1129–1132, 2013, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24601191>
- [578] M. Hamza *et al.*, "Cost-Effectiveness of Antivenoms for Snakebite Envenoming in 16 Countries in West Africa," *PLoS Negl Trop Dis*, vol. 10, no. 3, p. e0004568, 2016, doi: 10.1371/journal.pntd.0004568.
- [579] K. A. Weant, R. C. Bowers, J. Reed, K. A. Braun, D. M. Dodd, and S. N. Baker, "Safety and cost-effectiveness of a clinical protocol implemented to standardize the use of Crotalidae polyvalent immune Fab antivenom at an academic medical center," *Pharmacotherapy*, vol. 32, no. 5, pp. 433–440, 2012, doi: 10.1002/j.1875-9114.2012.01026.x.
- [580] "Snakebite antidote is running out - BBC News." <https://www.bbc.com/news/health-34176581> (accessed Jan. 17, 2023).
- [581] "Snakes: Stocks of Vital Anti-Venom Running Low Says MSF | Time." <https://time.com/4024628/msf-anti-venom-fav-afrique-snakes-bite/> (accessed Jan. 17, 2023).
- [582] J.-P. Chippaux, M. C. Baldé, Sessinou, M. Yéro Boiro, and A. Massougboji, "Évaluation d'un nouvel antivenin polyvalent contre les envenimations ophidiennes (Inoserp® Panafricain) dans deux contextes épidémiologiques: Le Nord Bénin et la Guinée Maritime," *Med Sante Trop*, vol. 25, no. 1, pp. 56–64, 2015, doi: 10.1684/MST.2014.0413.
- [583] "ATU/RTU - Inoserp Pan-Africa - ANSM." <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/inoserp-pan-africa#> (accessed Jul. 02, 2023).
- [584] M. Grandgeorge *et al.*, "Preparation of improved F(ab)2 antivenoms. An example: new polyvalent anti-European vipers (equine).," *Toxicon*, vol. 2, no. 34, p. 148, 1996, Accessed: Jan. 15, 2023. [Online]. Available: <https://www.infona.pl/resource/bwmeta1.element.elsevier-22d25cfc-ee79-32ae-acc4-f327935cd566>
- [585] T. Burnouf, E. Griffiths, A. Padilla, S. Seddik, M. A. Stephano, and J. M. Gutiérrez, "Assessment of the viral safety of antivenoms fractionated from equine plasma," *Biologicals*, vol. 32, no. 3, pp. 115–128, 2004, doi: 10.1016/J.BIOLOGICALS.2004.07.001.
- [586] B. S. Thalley and S. B. Carroll, "Rattlesnake and scorpion antivenoms from the egg yolks of immunized hens," *Biotechnology (N Y)*, vol. 8, no. 10, pp. 934–938, 1990, doi: 10.1038/nbt1090-934.
- [587] M. Lewin, S. Samuel, J. Merkel, and P. Bickler, "Varespladib (LY315920) Appears to Be a Potent, Broad-Spectrum, Inhibitor of Snake Venom Phospholipase A2 and a Possible Pre-Referral Treatment for Envenomation," *Toxins (Basel)*, vol. 8, no. 9, p. 248, 2016, doi: 10.3390/toxins8090248.
- [588] S. J. Nicholls *et al.*, "Varespladib and cardiovascular events in patients with an acute coronary syndrome: The VISTA-16 randomized clinical trial," *JAMA*, vol. 311, no. 3, pp. 252–262, Jan. 2014, doi: 10.1001/JAMA.2013.282836.

- [589] “VISTA-16 Trial: Evaluation of Safety and Efficacy of Short-term A-002 Treatment in Subjects With Acute Coronary Syndrome - Full Text View - ClinicalTrials.gov.” <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01130246> (accessed Jan. 12, 2023).
- [590] Y. Wang, J. Zhang, D. Zhang, H. Xiao, S. Xiong, and C. Huang, “Exploration of the Inhibitory Potential of Varespladib for Snakebite Envenomation,” *Molecules*, vol. 23, no. 2, p. 391, 2018, doi: 10.3390/molecules23020391.
- [591] I. D. Simpson and R. L. Norris, “Snakes of medical importance in India: is the concept of the ‘Big 4’ still relevant and useful?,” *Wilderness Environ Med*, vol. 18, no. 1, pp. 2–9, 2007, doi: 10.1580/06-weme-co-023r1.1.
- [592] A. H. Laustsen *et al.*, “Exploration of immunoglobulin transcriptomes from mice immunized with three-finger toxins and phospholipases A2 from the Central American coral snake, *Micrurus nigrocinctus*,” *PeerJ*, vol. 5, p. e2924, 2017, doi: 10.7717/peerj.2924.
- [593] R. W. Carter *et al.*, “The BRAVO Clinical Study Protocol: Oral Varespladib for Inhibition of Secretory Phospholipase A2 in the Treatment of Snakebite Envenoming,” *Toxins (Basel)*, vol. 15, no. 1, p. 22, Dec. 2022, doi: 10.3390/toxins15010022.
- [594] “Broad-spectrum Rapid Antidote: Varespladib Oral for Snakebite - Tabular View - ClinicalTrials.gov.” [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04996264>
- [595] C. Knudsen and A. H. Laustsen, “Recent Advances in Next Generation Snakebite Antivenoms,” *Trop Med Infect Dis*, vol. 3, no. 2, p. 42, 2018, doi: 10.3390/tropicalmed3020042.
- [596] T. Escalante, A. Franceschi, A. Rucavado, and J. M. Gutiérrez, “Effectiveness of batimastat, a synthetic inhibitor of matrix metalloproteinases, in neutralizing local tissue damage induced by BaP1, a hemorrhagic metalloproteinase from the venom of the snake *Bothrops asper*,” *Biochem Pharmacol*, vol. 60, no. 2, pp. 269–274, 2000, doi: 10.1016/s0006-2952(00)00302-6.
- [597] F. Villalta-Romero *et al.*, “Identification of New Snake Venom Metalloproteinase Inhibitors Using Compound Screening and Rational Peptide Design,” *ACS Med Chem Lett*, vol. 3, no. 7, pp. 540–543, 2012, doi: 10.1021/ml300068r.
- [598] G. J. Beattie and J. F. Smyth, “Phase I study of intraperitoneal metalloproteinase inhibitor BB94 in patients with malignant ascites,” *Clin Cancer Res*, vol. 4, no. 8, pp. 1899–1902, 1998, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9717817>
- [599] A. S. Arias, A. Rucavado, and J. M. Gutiérrez, “Peptidomimetic hydroxamate metalloproteinase inhibitors abrogate local and systemic toxicity induced by *Echis ocellatus* (saw-scaled) snake venom,” *Toxicon*, vol. 132, pp. 40–49, 2017, doi: 10.1016/j.toxicon.2017.04.001.
- [600] T. K. Sharma, J. G. Bruno, and A. Dhiman, “ABCs of DNA aptamer and related assay development,” *Biotechnol Adv*, vol. 35, no. 2, pp. 275–301, 2017, doi: 10.1016/j.biotechadv.2017.01.003.
- [601] L. H. Lauridsen, H. A. Shamaileh, S. L. Edwards, E. Taran, and R. N. Veedu, “Rapid one-step selection method for generating nucleic acid aptamers: development of a DNA aptamer against α -bungarotoxin,” *PLoS One*, vol. 7, no. 7, Jul. 2012, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0041702.
- [602] T. M. A. El-Aziz *et al.*, “Efficient functional neutralization of lethal peptide toxins *in vivo* by oligonucleotides,” *Sci Rep*, vol. 7, no. 1, p. 7202, 2017, doi: 10.1038/s41598-017-07554-5.
- [603] S. Muyldermans, “Nanobodies: natural single-domain antibodies,” *Annu Rev Biochem*, vol. 82, pp. 775–797, 2013, doi: 10.1146/annurev-biochem-063011-092449.
- [604] G. P. Anderson, J. H. Liu, D. Zabetakis, J. L. Liu, and E. R. Goldman, “Thermal stabilization of anti- α -cobratoxin single domain antibodies,” *Toxicon*, vol. 129, pp. 68–73, 2017, doi: 10.1016/j.toxicon.2017.02.008.
- [605] G. Richard, A. J. Meyers, M. D. McLean, M. Arbabi-Ghahroudi, R. MacKenzie, and J. C. Hall, “*In vivo* neutralization of α -cobratoxin with high-affinity llama single-domain antibodies (VHHs) and a VHH-Fc antibody,” *PLoS One*, vol. 8, no. 7, p. e69495, 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0069495.
- [606] C. M. C. Almeida, M. M. Kanashiro, F. B. Rangel Filho, M. F. R. Mata, T. L. Kipnis, and W. Dias Da Silva, “Development of snake antivenom antibodies in chickens and their purification from yolk,” *Veterinary Record*, vol. 143, no. 21, pp. 579–584, Nov. 1998, doi: 10.1136/VR.143.21.579.
- [607] C. M. C. de Almeida *et al.*, “Development of process to produce polyvalent IgY antibodies anti-African snake venom,” *Toxicon*, vol. 52, no. 2, pp. 293–301, Aug. 2008, doi: 10.1016/J.TOXICON.2008.05.022.
- [608] A. H. Laustsen, K. H. Johansen, M. Engmark, and M. R. Andersen, “Recombinant snakebite antivenoms: A cost-competitive solution to a neglected tropical disease?,” *PLoS Negl Trop Dis*, vol. 11, no. 2, p. e0005361, 2017, doi: 10.1371/journal.pntd.0005361.
- [609] L. C. Silva *et al.*, “Discovery of human scFvs that cross-neutralize the toxic effects of *B. jararacussu* and *C. d. terrificus* venoms,” *Acta Trop*, vol. 177, pp. 66–73, 2018, doi: 10.1016/j.actatropica.2017.09.001.
- [610] F. Mirzaei, N. M. Dounighi, M. R. Avadi, and M. Rezayat, “A New Approach to Antivenom Preparation Using Chitosan Nanoparticles Containing *Echis carinatus* Venom as A Novel Antigen Delivery System,” *Iran J Pharm Res*, vol. 16, no. 3, p. 858, 2017, Accessed: Feb. 16, 2023. [Online]. Available: [/pmc/articles/PMC5610742/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35610742/)
- [611] W. Gao, C. Carpenter, H. Baigude, and W. Zhu, “Universal antivenom based on red blood cell mimicking nanosponges,” *Toxicon*, vol. 117, p. 104, Jul. 2016, doi: 10.1016/J.TOXICON.2016.04.007.
- [612] B. D. Gupta, M. Parakh, and A. Purohit, “Management of scorpion sting: prazosin or dobutamine,” *J Trop Pediatr*, vol. 56, no. 2, pp. 115–118, Aug. 2010, doi: 10.1093/TROPEJ/FMP070.
- [613] L. Venugopal, H. Anilkumar, D. M. R. Pure, L. S. Kumar, and G. Rajashekharappa, “Retrospective study of outcome in patients with scorpion sting using prazosin with/without dobutamine,” *Asian J Med Sci*, vol. 7, no. 2, pp. 61–63, Nov. 2016, doi: 10.3126/AJMS.V7I2.13051.

- [614] H. Yeh, S. Y. Gao, and C. C. Lin, “Wound Infections from Taiwan Cobra (*Naja atra*) Bites: Determining Bacteriology, Antibiotic Susceptibility, and the Use of Antibiotics-A Cobra BITE Study,” *Toxins (Basel)*, vol. 13, no. 3, Mar. 2021, doi: 10.3390/TOXINS13030183.
- [615] J. A. G. Sachett *et al.*, “Poor efficacy of preemptive amoxicillin clavulanate for preventing secondary infection from Bothrops snakebites in the Brazilian Amazon: A randomized controlled clinical trial,” *PLoS Negl Trop Dis*, vol. 11, no. 7, Jul. 2017, doi: 10.1371/JOURNAL.PNTD.0005745.
- [616] K. R. Kerrigan, B. L. Mertz, S. J. Nelson, and J. D. Dye, “Antibiotic prophylaxis for pit viper envenomation: prospective, controlled trial,” *World J Surg*, vol. 21, no. 4, pp. 369–373, 1997, doi: 10.1007/PL00012255.
- [617] G. Watt *et al.*, “Comparison of Tensilon and antivenom for the treatment of cobra-bite paralysis,” *Trans R Soc Trop Med Hyg*, vol. 83, no. 4, pp. 570–573, 1989, doi: 10.1016/0035-9203(89)90301-5.
- [618] G. K. Isbister *et al.*, “A randomized controlled trial of fresh frozen plasma for treating venom-induced consumption coagulopathy in cases of Australian snakebite (ASP-18),” *J Thromb Haemost*, vol. 11, no. 7, pp. 1310–1318, Jul. 2013, doi: 10.1111/JTH.12218.
- [619] A. v. Silva-Neto, W. G. Santos, A. F. M. Botelho, G. M. L. Diamantino, B. Soto-Blanco, and M. M. Melo, “Use of EDTA in the treatment of local tissue damage caused by the Bothrops alternatus venom,” *Arq Bras Med Vet Zootec*, vol. 70, no. 5, pp. 1529–1538, Sep. 2018, doi: 10.1590/1678-4162-10158.
- [620] Joseph O. Fadare, “Management of snake bite in resource-challenged setting: A review of 18 months experience in a Nigerian hospital,” *J. Clin. Med. Res.*, vol. 4, no. 3, Mar. 2012, doi: 10.5897/JCMR11.044.
- [621] A. N. Aggarwal, R. Agarwal, and D. Gupta, “Automatic Tube Compensation as an Adjunct for Weaning in Patients With Severe Neuroparalytic Snake Envenomation Requiring Mechanical Ventilation: A Pilot Randomized Study,” *Respir Care*, vol. 54, no. 12, 2009.
- [622] J. M. Burch, R. Agarwal, K. L. Mattox, D. v Feliciano, and G. L. Jordan Jr, “The treatment of crotalid envenomation without antivenin,” *J Trauma*, vol. 28, no. 1, pp. 35–43, 1988, [Online]. Available: files/959/3339661.html
- [623] S. Dutertre and R. J. Lewis, “Use of Venom Peptides to Probe Ion Channel Structure and Function,” *J Biol Chem*, vol. 285, no. 18, p. 13315, Apr. 2010, doi: 10.1074/JBC.R109.076596.
- [624] S. Diochot *et al.*, “Black mamba venom peptides target acid-sensing ion channels to abolish pain,” *Nature*, vol. 490, no. 7421, pp. 552–555, Oct. 2012, doi: 10.1038/NATURE11494.
- [625] C. J. Bohlen *et al.*, “A heteromeric Texas coral snake toxin targets acid-sensing ion channels to produce pain,” *Nature* 2011 479:7373, vol. 479, no. 7373, pp. 410–414, Nov. 2011, doi: 10.1038/nature10607.
- [626] G. le Guyadec, “Venins de serpent et hémostasie : revue bibliographique et mesure de l’activité de protéases ophiidiennes,” Sciencespharmaceutiques, Université Grenoble Alpes, 2022, [Online]. Available: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03843985>
- [627] R. Joseph, S. Pahari, W. C. Hodgson, and R. Manjunatha Kini, “Hypotensive agents from snake venoms,” *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord*, vol. 4, no. 4, pp. 437–459, Dec. 2004, doi: 10.2174/1568006043335808.
- [628] C. Y. Koh and R. M. Kini, “From snake venom toxins to therapeutics--cardiovascular examples,” *Toxicon*, vol. 59, no. 4, pp. 497–506, 2012, doi: 10.1016/j.toxicon.2011.03.017.
- [629] G. King, “Venoms to Drugs: Venom as a Source for the Development of Human Therapeutics”, Royal Society of Chemistry, 2015.
- [630] “Captopril (the treatment for high blood pressure derived from snake venom).” <http://www.chm.bris.ac.uk/motm/captopril/captoprilh.htm> (accessed Mar. 01, 2023).
- [631] S. H. Ferreira, “A bradykinin-potentiating factor (bpf) present in the venom of *Bothrops jararaca*,” *Br J Pharmacol Chemother*, vol. 24, no. 1, p. 163, 1965, doi: 10.1111/J.1476-5381.1965.TB02091.X.
- [632] N. Veran, “Etude de stabilité de gélules de Captopril à usage pédiatrique,” 2018, Accessed: Mar. 01, 2023. [Online]. Available: <http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>
- [633] D. W. Cushman and M. A. Ondetti, “History of the design of captopril and related inhibitors of angiotensin converting enzyme,” *Hypertension*, vol. 17, no. 4, pp. 589–592, 1991, doi: 10.1161/01.HYP.17.4.589.
- [634] E. G. Erdős, “The ACE and I: how ACE inhibitors came to be,” *FASEB J*, vol. 20, no. 8, pp. 1034–1038, Jun. 2006, doi: 10.1096/FJ.06-0602UFM.
- [635] “Résumé des caractéristiques du produit - LOPRIL 50 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments.” <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61837197&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamie> (accessed Mar. 01, 2023).
- [636] “Résumé des caractéristiques du produit - RENITEC 20 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments.” <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68128273&typedoc=R> (accessed Mar. 10, 2023).
- [637] A. Patchett, “The chemistry of enalapril,” *Br J Clin Pharmacol*, vol. 18, no. Suppl 2, p. 201S, 1984, doi: 10.1111/J.1365-2125.1984.TB02599.X.
- [638] K. de C. F. Bordon *et al.*, “From Animal Poisons and Venoms to Medicines: Achievements, Challenges and Perspectives in Drug Discovery,” *Front Pharmacol*, vol. 11, p. 1132, Jul. 2020, doi: 10.3389/FPHAR.2020.01132/BIBTEX.
- [639] J.-P. Chippaux, “Animal venoms in biological research,” *Ethnol Fr*, vol. 34, no. 3, pp. 419–426, 2004, doi: 10.3917/ETHN.043.0419.
- [640] S. Vink, A. H. Jin, K. J. Poth, G. A. Head, and P. F. Alewood, “Natriuretic peptide drug leads from snake venom,” *Toxicon*, vol. 59, no. 4, pp. 434–445, Mar. 2012, doi: 10.1016/J.TOXICON.2010.12.001.

- [641] O. Lisy, B. K. Huntley, D. J. McCormick, P. A. Kurlansky, and J. C. Burnett, "Design, Synthesis, and Actions of a Novel Chimeric Natriuretic Peptide: CD-NP," *J Am Coll Cardiol*, vol. 52, no. 1, p. 60, Jul. 2008, doi: 10.1016/J.JACC.2008.02.077.
- [642] C. Y. W. Lee, H. Lieu, and J. C. Burnett, "Designer Natriuretic Peptides," *J Investig Med*, vol. 57, no. 1, pp. 18–21, Jan. 2009, doi: 10.2310/JIM.0B013E3181946FB2.
- [643] C. Y. W. Lee *et al.*, "Pharmacodynamics of a novel designer natriuretic peptide, CD-NP, in a first-in-human clinical trial in healthy subjects," *J Clin Pharmacol*, vol. 49, no. 6, pp. 668–673, Jun. 2009, doi: 10.1177/0091270009336233.
- [644] R. Kawakami *et al.*, "A Human Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Cyclic GMP Activating Properties of Cenderitide in Subjects With Stable Chronic Heart Failure," *Clin Pharmacol Ther*, vol. 104, no. 3, pp. 546–552, Sep. 2018, doi: 10.1002/CPT.974.
- [645] A. Perrimond, "Le serpent, son venin et ses applications thérapeutiques," Sciences pharmaceutiques, Université d'Aix-Marseille, 2019. Accessed: Feb. 24, 2023. [Online]. Available: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02023095/document>
- [646] S. Larréché, G. Mion, P. Clapson, B. Debien, D. Wybrecht, and M. Goyffon, "Neurotoxines ophidiennes Neurotoxins from snake venom", *Ann Fr Anesth Réanim*, vol. 27, no. 4, pp. 310-316, Avr. 2008, doi: 10.1016/j.annfar.2008.02.010.
- [647] T. X. Watanabe, Y. Itahara, H. Kuroda, Y. N. Chen, T. Kimura, and S. Sakakibara, "Smooth muscle relaxing and hypotensive activities of synthetic calciseptine and the homologous snake venom peptide FS2," *Jpn J Pharmacol*, vol. 68, no. 3, pp. 305–313, 1995, doi: 10.1254/JJP.68.305.
- [648] N. Teramoto *et al.*, "Effects of calciseptine on unitary barium channel currents in guinea-pig portal vein," *Pflugers Arch*, vol. 432, no. 3, pp. 462–470, 1996, doi: 10.1007/S004240050158.
- [649] R. M. Kini, "Molecular moulds with multiple missions: functional sites in three-finger toxins," *Clin Exp Pharmacol Physiol*, vol. 29, no. 9, pp. 815–822, 2002, doi: 10.1046/J.1440-1681.2002.03725.X.
- [650] B. Das, C. Sarkar, and P. R. Shankar, "Pretreatment with sarafotoxin 6c prior to coronary occlusion protects against infarction and arrhythmias via cardiomyocyte mitochondrial K(ATP) channel activation in the intact rabbit heart during ischemia/reperfusion," *Cardiovasc Drugs Ther*, vol. 21, no. 4, pp. 243–251, Aug. 2007, doi: 10.1007/S10557-007-6031-5.
- [651] T. Sajevic, A. Leonardi, and I. Krizaj, "Haemostatically active proteins in snake venoms," *Toxicon*, vol. 57, no. 5, pp. 627–645, Apr. 2011, doi: 10.1016/J.TOXICON.2011.01.006.
- [652] P. Bhattacharjee and D. Bhattacharyya, "Therapeutic Use of Snake Venom Components: A Voyage from Ancient to Modern India," *Mini Rev Org Chem*, vol. 11, no. 1, pp. 45–54, Apr. 2014, doi: 10.2174/1570193X1101140402101043.
- [653] N. A. Marsh, "Diagnostic uses of snake venom," *Haemostasis*, vol. 31, no. 3–6, pp. 211–217, 2001, doi: 10.1159/000048065.
- [654] C. Renard, "L'action des venins ophidiens sur l'hémostase," Sciences pharmaceutiques, Université Henri Poincaré - Nancy 1, 2006.
- [655] R. M. Kini, V. S. Rao, and J. S. Joseph, "Procoagulant proteins from snake venoms," *Haemostasis*, vol. 31, no. 3–6, pp. 218–224, 2001, doi: 10.1159/000048066.
- [656] "Résumé des caractéristiques du produit - AGRASTAT 50 microgrammes/ml, solution pour perfusion - Base de données publique des médicaments." <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65024764&typedoc=R#RcpIndicTherap> (accessed Mar. 06, 2023).
- [657] G. D. Hartman *et al.*, "Non-peptide fibrinogen receptor antagonists. 1. Discovery and design of exosite inhibitors," *J Med Chem*, vol. 35, no. 24, pp. 4640–4642, Nov. 1992, doi: 10.1021/JM00102A020.
- [658] J. Collet, R. Choussat, and G. Montalescot, "L'agrégation plaquettaire et ses inhibiteurs dans les syndromes coronariens aigus," *MS-medicine Sciences*, 2004, doi: 10.7202/007848AR.
- [659] A. L. Oliveira, M. F. Viegas, S. L. da Silva, A. M. Soares, M. J. Ramos, and P. A. Fernandes, "The chemistry of snake venom and its medicinal potential," *Nat Rev Chem*, vol. 6, no. 7, pp. 451–469, Jun. 2022, doi: 10.1038/s41570-022-00393-7.
- [660] R. M. Scarborough *et al.*, "Barbourin. A GPIIb-IIIa-specific integrin antagonist from the venom of *Sistrurus m. barbouri*," *J Biol Chem*, vol. 266, no. 15, pp. 9359–9362, May 1991, doi: 10.1016/S0021-9258(18)92826-7.
- [661] R. M. Scarborough *et al.*, "Design of potent and specific integrin antagonists. Peptide antagonists with high specificity for glycoprotein IIb-IIIa," *J Biol Chem*, vol. 268, no. 2, pp. 1066–1073, Jan. 1993, doi: 10.1016/s0021-9258(18)54042-4.
- [662] CHMP, "Résumé des caractéristiques du produit - INTEGRILIN 0,75 mg/ml solution pour perfusion - European Medicines Agency".
- [663] R. M. Scarborough, "Development of eptifibatide," *Am Heart J*, vol. 138, no. 6 Pt 1, pp. 1093–1104, 1999, doi: 10.1016/S0002-8703(99)70075-X.
- [664] Y. Gao *et al.*, "Crystal structure of agkisacucetin, a GpIb-binding snake C-type lectin that inhibits platelet adhesion and aggregation," *Proteins*, vol. 80, no. 6, pp. 1707–1711, Jun. 2012, doi: 10.1002/PROT.24060.
- [665] B. X. Li *et al.*, "In vitro assessment and phase I randomized clinical trial of anfibatide a snake venom derived anti-thrombotic agent targeting human platelet GPIIb," *Sci Rep*, vol. 11, no. 1, Dec. 2021, doi: 10.1038/S41598-021-91165-8.
- [666] A. K. Shenoy, K. V. Ramesh, M. N. Chowta, P. M. Adhikari, and U. P. Rathnakar, "Effects of botropase on clotting factors in healthy human volunteers," *Perspect Clin Res*, vol. 5, no. 2, p. 71, 2014, doi: 10.4103/2229-3485.128024.

- [667] B. J. Hawgood, "Hugh Alistair Reid OBE MD: investigation and treatment of snake bite," *Toxicon*, vol. 36, no. 3, pp. 431–446, 1998, doi: 10.1016/s0041-0101(97)00082-2.
- [668] "Ancrod." <https://www.bionity.com/en/encyclopedia/Ancrod.html> (accessed Mar. 09, 2023).
- [669] D. G. Sherman *et al.*, "Intravenous ancrod for treatment of acute ischemic stroke: the STAT study: a randomized controlled trial. Stroke Treatment with Ancrod Trial," *JAMA*, vol. 283, no. 18, pp. 2395–403, May 2000, doi: 10.1001/jama.283.18.2395.
- [670] M. G. Hennerici, R. Kay, J. Bogousslavsky, G. L. Lenzi, M. Verstraete, and J. M. Orgogozo, "Intravenous ancrod for acute ischaemic stroke in the European Stroke Treatment with Ancrod Trial: a randomised controlled trial," *Lancet*, vol. 368, no. 9550, pp. 1871–8, Nov. 2006, doi: 10.1016/S0140-6736(06)69776-6.
- [671] D. G. Sherman, "Ancrod for the treatment of acute ischemic brain infarction. The Ancrod Stroke Study Investigators," *Stroke*, vol. 25, no. 9, pp. 1755–9, 1994, doi: 10.1161/01.STR.25.9.1755.
- [672] V. J. Zulys *et al.*, "Ancrod (Arvin) as an alternative to heparin anticoagulation for cardiopulmonary bypass," *Anesthesiology*, vol. 71, no. 6, pp. 870–877, 1989, doi: 10.1097/0000542-198912000-00010.
- [673] S. P. Gawade, "Therapeutic alternatives from venoms and toxins," *Indian J. Pharmacol.*, vol. 39, no. 6, pp. 260-264, Dec. 2007, Accessed: Mar. 09, 2023. [Online]. Available: <https://tspace.library.utoronto.ca/handle/1807/59443>
- [674] G. Mion, F. Olive, E. Hernandez, Y.-N. Martin, A.-S. Vieillefosse, and M. Goyffon, "Action des venins sur la coagulation sanguine: diagnostic des syndromes hémorragiques.," *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, vol. 95, no. 3, pp. 132–138, 2002, Accessed: Mar. 09, 2023. [Online]. Available: <https://pathexo.societe-mtsi.fr/documents/articles-bull/T95-3-Env1.pdf>
- [675] R. R. Kanagasabay *et al.*, "Cardiopulmonary bypass with danaparoid sodium and ancrod in heparin-induced thrombocytopenia," *Ann Thorac Surg*, vol. 66, no. 2, pp. 567–569, Aug. 1998, doi: 10.1016/S0003-4975(98)00511-6.
- [676] W. H. Holleman and L. J. Weiss, "The thrombin-like enzyme from *Bothrops atrox* snake venom. Properties of the enzyme purified by affinity chromatography on p-aminobenzamidine-substituted agarose.," *J Biol Chem*, vol. 251, no. 6, pp. 1663–1669, Mar. 1976, doi: 10.1016/S0021-9258(17)33700-6.
- [677] F. Souley, "Contribution à l'étude ethnotoxicologique d'un Gecko communément appelé Salamandre: le genre hemidactylus. Légende, mythe ou réalité?," Sciences Pharmaceutiques, Université de Bamako, 2005.
- [678] "Defibrase® - Batroxobin - Pentapharm," <https://www.pentapharm.com/>, (accessed: Mar. 09, 2023). [Online]. Available: <https://www.pentapharm.com/defibrase-batroxobin/>
- [679] M. Verstraete, "Report on a preparation of snake venom (from *Bothrops atrox*): Reptilase®," *Haemostatic Drugs*, pp. 100–105, 1977, doi: 10.1007/978-94-010-1106-8_24.
- [680] V. Michelard, "Les agents hémostatiques locaux", Sciences pharmaceutiques, Université Grenoble Alpes, 1993 [Online]. Available: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02415340/document>
- [681] H. Yang, L. Yang, D. W. Wang, J. F. Wei, and S. He, "Anaphylactic shock caused by haemocoagulase injection in China," *Exp Ther Med*, vol. 13, no. 4, p. 1547, Apr. 2017, doi: 10.3892/ETM.2017.4121.
- [682] A. H. Henschen-Edman, I. Theodor, B. F. P. Edwards, and H. Pirkle, "Crotalase, a Fibrinogen-Clotting Snake Venom Enzyme: Primary Structure and Evidence for a Fibrinogen Recognition Exosite Different from Thrombin," *Thromb Haemost*, vol. 81, no. 1, pp. 81-86, Jan. 1999, doi: 10.1055/s-0037-1614423
- [683] F. S. Markland *et al.*, "Kallikrein-like activity of crotalase, a snake venom enzyme that clots fibrinogen," *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 79, no. 6 I, pp. 1688–1692, 1982, doi: 10.1073/PNAS.79.6.1688.
- [684] S. Niewiarowski, E. P. Kirby, T. M. Brudzynski, and K. Stocker, "Thrombocytin, a serine protease from *Bothrops atrox* venom. 2. Interaction with platelets and plasma-clotting factors," *Biochemistry*, vol. 18, no. 16, pp. 3570–3577, 1979, doi: 10.1021/BI00583A021.
- [685] E. P. Kirby, S. Niewiarowski, K. Stocker, C. Kettner, E. Shaw, and T. M. Brudzynski, "Thrombocytin, a serine protease from *Bothrops atrox* venom. 1. Purification and characterization of the enzyme," *Biochemistry*, vol. 18, no. 16, pp. 3564–3570, 1979, doi: 10.1021/BI00583A020.
- [686] P. Kubisz, A. Arabi, F. Seghier, and S. Cronberg, "Investigations on the effect of thrombocytin on platelets," *Thromb Res*, vol. 33, no. 2, pp. 225–227, Jan. 1984, doi: 10.1016/0049-3848(84)90183-X.
- [687] J. A. Alves da Silva, K. C. Oliveira, and M. A. P. Camillo, "Gyroxin increases blood-brain barrier permeability to Evans blue dye in mice," *Toxicon*, vol. 57, no. 1, pp. 162–167, 2011, doi: 10.1016/J.TOXICON.2010.06.027.
- [688] J. A.A. da Silva, P. Spencer, M. A. Camillo, and V. M.F. de Lima, "Gyroxin and its biological activity: effects on CNS basement membranes and endothelium and protease-activated receptors," *Curr Med Chem*, vol. 19, no. 2, pp. 281–291, Oct. 2012, doi: 10.2174/092986712803414123.
- [689] C. M. Yonamine *et al.*, "Enzyme specificity and effects of gyroxin, a serine protease from the venom of the South American rattlesnake *Crotalus durissus terrificus*, on protease-activated receptors," *Toxicon*, vol. 79, pp. 64–71, Mar. 2014, doi: 10.1016/J.TOXICON.2013.12.002.
- [690] L. C. Barros *et al.*, "Biochemical and biological evaluation of gyroxin isolated from *Crotalus durissus terrificus* venom," *J. Venom. Anim. Toxins Incl. Trop. Dis.*, vol. 17, no. 1, pp. 23–33, 2011, doi: 10.1590/S1678-91992011000100004.
- [691] M. C. Chang and T. F. Huang, "Characterization of a thrombin-like enzyme, grambin, from the venom of *Trimeresurus gramineus* and its *in vivo* antithrombotic effect," *Toxicon*, vol. 33, no. 8, pp. 1087–1098, Aug. 1995, doi: 10.1016/0041-0101(95)00035-K.
- [692] HAS Haute Autorité de Santé, "Synthèse du rapport d'évaluation technologique : Hémostatiques chirurgicaux," juin 2011, Accessed: Mar. 10, 2023, [Online]. Available: <https://docplayer.fr/15549017-Hemostatiques-chirurgicaux.html>

- [693] H. K. Kjaergard and H. R. Trumbull, “Vivostat system autologous fibrin sealant: preliminary study in elective coronary bypass grafting,” *Ann Thorac Surg*, vol. 66, no. 2, pp. 482–486, Aug. 1998, doi: 10.1016/S0003-4975(98)00470-6.
- [694] C. Buchta, H. C. Hedrich, M. Macher, P. Höcker, and H. Redl, “Biochemical characterization of autologous fibrin sealants produced by CryoSeal and Vivostat in comparison to the homologous fibrin sealant product Tissucol/Tisseel,” *Biomaterials*, vol. 26, no. 31, pp. 6233–6241, Nov. 2005, doi: 10.1016/J.BIOMATERIALS.2005.04.014.
- [695] A. Barna, E. Charpentier, B. Fahlgren, V. Looten, and P. Loïc Guillevin, “Intérêt de l’hémostatique chirurgicale autologue Vivostat® Avis du CEDIT Décembre 2014”, Accessed: Mar. 10, 2023, [Online]. Available: <https://recherche.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/85/files/2015/01/Vivostat-avis-CEDIT.pdf>
- [696] “Vivostat® – colle de fibrine autologue | Cedit.” <http://cedit.aphp.fr/hospital-based-hita-levaluation-de-technologies-de-sante-a-lhopital/vivostat-colle-de-fibrine-autologue/> (accessed Mar. 10, 2023).
- [697] V. A. Kumar, N. C. Wickremasinghe, S. Shi, and J. D. Hartgerink, “Nanofibrous Snake Venom Hemostat,” *ACS Biomater Sci Eng*, vol. 1, no. 12, pp. 1300–1305, Dec. 2015, doi: 10.1021/ACSBIOMATERIALS.5B00356/SUPPL_FILE/AB5B00356_SI_001.AVI.
- [698] “Snake venom helps hydrogels stop the bleeding: Clotting powers of viper-derived drug demonstrated, even in presence of anti-coagulants - ScienceDaily.” <https://www.sciencedaily.com/releases/2015/10/151026111913.htm> (accessed Mar. 10, 2023).
- [699] S. Nimesh, N. Gupta, and R. Chandra, “Nanomaterials: Evolution and Advancement towards Therapeutic Drug Delivery (Part II)”, Bentham Science Publishers, Jun. 2021.
- [700] Y. T. Yao, X. Yuan, and N. X. Fang, “Hemocoagulase reduces postoperative bleeding and blood transfusion in cardiac surgical patients: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis,” *Medicine*, vol. 98, no. 52, Dec. 2019, doi: 10.1097/MD.00000000000018534.
- [701] H. Li *et al.*, “Effects of hemocoagulase agkistrodon on the coagulation factors and its procoagulant activities,” *Drug Des Devel Ther*, vol. 12, pp. 1385–1398, May 2018, doi: 10.2147/DDDT.S159210.
- [702] M. Zhu *et al.*, “Hemocoagulase in abdominal operation and its effect on hemoagglutination,” *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*, vol. 40, no. 8, pp. 581–584, Aug. 2002, Accessed: Mar. 10, 2023. [Online]. Available: <https://europepmc.org/article/med/12417069>
- [703] R. L. Warner, S. D. McClintock, A. G. Barron, and F. de la Iglesia, “Hemostatic properties of a venom protein in rodent dermal injuries,” *Exp Mol Pathol*, vol. 83, no. 2, pp. 241–248, Oct. 2007, doi: 10.1016/J.YEXMP.2007.05.001.
- [704] R. L. Warner, S. D. McClintock, A. G. Barron, and F. A. de la Iglesia, “Hemostatic properties of a venom protein in rat organ trauma,” *Exp Mol Pathol*, vol. 87, no. 3, pp. 204–211, Dec. 2009, doi: 10.1016/J.YEXMP.2009.09.004.
- [705] I. Filippovich *et al.*, “Cloning and functional expression of venom prothrombin activator protease from *Pseudonaja textilis* with whole blood procoagulant activity,” *Br J Haematol*, vol. 131, no. 2, pp. 237–246, Oct. 2005, doi: 10.1111/J.1365-2141.2005.05744.X.
- [706] S. T. H. Earl, P. P. Masci, J. de Jersey, M. F. Lavin, and J. Dixon, “Drug development from Australian elapid snake venoms and the Venomics pipeline of candidates for haemostasis: Textilinin-1 (Q8008), Haempatch™ (Q8009) and CoVase™ (V0801),” *Toxicon*, vol. 59, no. 4, pp. 456–463, Mar. 2012, doi: 10.1016/J.TOXICON.2010.12.010.
- [707] No authors listed, “A better way to prevent blood clots? A drug derived from cobra venom offers an alternative to warfarin, although liver problems temper its benefits,” *Harv Heart Lett*, vol. 15, no. 9, 2005, Accessed: Mar. 10, 2023. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15898148/>
- [708] F. S. Markland and S. D. Swenson, “Applications of Snake Toxins in Biomedicine Applications of Snake Toxins in Biomedicine 19,” in: Gopalakrishnakone, P., Calvete, J. (eds) *Toxinology*. Springer, Dordrecht, 2014, doi: 10.1007/978-94-007-6649-5_37-2.
- [709] M. P. Gulseth, “Ximelagatran: an orally active direct thrombin inhibitor,” *Am J Health Syst Pharm*, vol. 62, no. 14, pp. 1451–1467, Jul. 2005, doi: 10.2146/AJHP040534.
- [710] “Retrait du marché de l’anticoagulant melagatran/ximelagatran - ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.” <https://archiveansm.integra.fr/S-informer/Communiques-Communiques-Points-presse/Retrait-du-marche-de-l-anticoagulant-melagatran-ximelagatran> (accessed Mar. 10, 2023).
- [711] T. B. Andersson and M. Keisu, “Drug-induced liver injury in humans: the case of ximelagatran,” *Handb Exp Pharmacol*, vol. 196, pp. 407–418, 2010, doi: 10.1007/978-3-642-00663-0_13.
- [712] R. B. Zingali, M. Jandrot-Perrus, M. C. Guillin, and C. Bon, “Bothrojaracin, a new thrombin inhibitor isolated from *Bothrops jararaca* venom: characterization and mechanism of thrombin inhibition,” *Biochemistry*, vol. 32, no. 40, pp. 10794–10802, 1993, doi: 10.1021/BI00091A034.
- [713] R. Q. Monteiro, J. G. Rapôso, A. Wisner, J. A. Guimarães, C. Bon, and R. B. Zingali, “Allosteric changes of thrombin catalytic site induced by interaction of bothrojaracin with anion-binding exosites I and II,” *Biochem Biophys Res Commun*, vol. 262, no. 3, pp. 819–822, Sep. 1999, doi: 10.1006/BBRC.1999.1297.
- [714] R. B. Zingali, M. S. Ferreira, M. Assafim, F. S. Frattani, and R. Q. Monteiro, “Bothrojaracin, a *Bothrops jararaca* snake venom-derived (pro)thrombin inhibitor, as an anti-thrombotic molecule,” *Pathophysiol Haemost Thromb*, vol. 34, no. 4–5, pp. 160–163, May 2005, doi: 10.1159/000092416.
- [715] C. F. Toombs, “Alfimeprase: pharmacology of a novel fibrinolytic metalloproteinase for thrombolysis,” *Haemostasis*, vol. 31, no. 3–6, pp. 141–147, 2001, doi: 10.1159/000048057.
- [716] F. S. Markland and S. Swenson, “Fibrolase: trials and tribulations,” *Toxins (Basel)*, vol. 2, no. 4, pp. 793–808, Apr. 2010, doi: 10.3390/TOXINS2040793.

- [717] A. L. Guan, A. D. Retzios, G. N. Henderson, and F. S. Markland, "Purification and characterization of a fibrinolytic enzyme from venom of the southern copperhead snake (*Agkistrodon contortrix contortrix*)," *Arch Biochem Biophys*, vol. 289, no. 2, pp. 197–207, Aug. 1991, doi: 10.1016/0003-9861(91)90462-R.
- [718] No authors listed, "Alfimeprase," *Drugs R D*, vol. 9, no. 3, pp. 185–190, 2008, doi: 10.2165/00126839-200809030-00006.
- [719] A. Mukherjee, D. Saikia, and R. Thakur, "Medical and diagnostic applications of snake venom proteomes," *J Proteins Proteom*, vol. 2, no. 1, pp. 31–40, 2013, doi: unknown
- [720] F. S. Markland, G. S. Friedrichs, S. R. Pewitt, and B. R. Lucchesi, "Thrombolytic effects of recombinant fibrolase or APSAC in a canine model of carotid artery thrombosis," *Circulation*, vol. 90, no. 5, pp. 2448–2456, 1994, doi: 10.1161/01.CIR.90.5.2448.
- [721] T. Boone, L. Huimin, and M. Mann, "United States Patent - Methods for the treatment of thrombosis," United States Patent, US 7,195,903 B2, Mar. 27, 2007
- [722] G. Maity, S. Mandal, P. Bhattacharjee, and D. Bhattacharyya, "Thermal detoxification of the venom from *Daboia russelli russelli* of Eastern India with restoration of fibrinolytic activity," *Toxicon*, vol. 57, no. 5, pp. 747–754, Apr. 2011, doi: 10.1016/J.TOXICON.2011.02.008.
- [723] A. Gomes and P. De, "Hannahpep: A Novel Fibrinolytic Peptide from the Indian King Cobra (*Ophiophagus hannah*) Venom," *Biochem Biophys Res Commun*, vol. 266, no. 2, pp. 488–491, Dec. 1999, doi: 10.1006/BBRC.1999.1818.
- [724] J. S. Kim, S. S. Yoon, S. U. Kwon, J. H. Ha, E. J. Suh, and H. S. Chi, "Treatment of Acute Cerebral Infarction with Arginine Esterase: A Controlled Study with Heparin," *Cerebrovasc Dis*, vol. 11, no. 3, pp. 251–256, 2001, doi: 10.1159/000047647.
- [725] E. K. I. Millers *et al.*, "The structure of Human Microplasmin in Complex with Textilinin-1, an Aprotinin-like Inhibitor from the Australian Brown Snake," *PLoS One*, vol. 8, no. 1, p. e54104, Jan. 2013, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0054104.
- [726] R. Yegappan, J. Lauko, Z. Wang, M. F. Lavin, A. W. Kijas, and A. E. Rowan, "Snake Venom Hydrogels as a Rapid Hemostatic Agent for Uncontrolled Bleeding," *Adv Healthc Mater*, vol. 11, no. 15, Aug. 2022, doi: 10.1002/ADHM.202200574.
- [727] S. Flight *et al.*, "Comparison of textilinin-1 with aprotinin as serine protease inhibitors and as antifibrinolytic agents," *Pathophysiol Haemost Thromb*, vol. 34, no. 4–5, pp. 188–193, May 2005, doi: 10.1159/000092421.
- [728] S. M. Flight *et al.*, "Textilinin-1, an alternative anti-bleeding agent to aprotinin: Importance of plasmin inhibition in controlling blood loss," *Br J Haematol*, vol. 145, no. 2, pp. 207–211, Apr. 2009, doi: 10.1111/J.1365-2141.2009.07605.X.
- [729] H. Karapetian, "Reptilase time (RT)," *Methods Mol Biol*, vol. 992, pp. 273–277, 2013, doi: 10.1007/978-1-62703-339-8_20.
- [730] "Temps de Reptilase - IBC - ULB %." <https://www.ulb-ibc.be/temps-de-reptilase/> (accessed Mar. 11, 2023).
- [731] "Temps de reptilase - EM consulte." <https://www.em-consulte.com/article/61209/resume/temps-de-reptilase> (accessed Mar. 11, 2023).
- [732] T. T. Vu, A. R. Stafford, B. A. Leslie, P. Y. Kim, J. C. Fredenburgh, and J. I. Weitz, "Batroxobin binds fibrin with higher affinity and promotes clot expansion to a greater extent than thrombin," *J Biol Chem*, vol. 288, no. 23, pp. 16862–16871, Jun. 2013, doi: 10.1074/JBC.M113.464750.
- [733] I. M. B. Francischetti and M. Reyes Gil, "Diagnostic Use of Venoms," in *Transfusion Medicine and Hemostasis*, Elsevier Science, pp. 969–975, Jan. 2019, doi: 10.1016/B978-0-12-813726-0.00164-1.
- [734] A. M. Perchuc and M. Wilmer, "Diagnostic use of snake venom components in the coagulation laboratory," in *Toxins and Hemostasis: From Bench to Bedside*, pp. 747–766, 2011, doi: 10.1007/978-90-481-9295-3_43/COVER.
- [735] J.-P. Chippaux, "Les venins du diagnostic," *Recherche*, vol. 408, May 2007.
- [736] P. Toulon *et al.*, "Screening for abnormalities of the protein C anticoagulant pathway using the ProC Global assay. Results of a European multicenter evaluation," *Blood Coagul Fibrinolysis*, vol. 11, no. 5, pp. 447–454, 2000, doi: 10.1097/00001721-200007000-00008.
- [737] P. Quehenberger, S. Handler, C. Mannhalter, I. Pabinger-Fasching, and W. Speiser, "Evaluation of a highly specific functional test for the detection of factor V Leiden," *Int J Clin Lab Res*, vol. 30, no. 3, pp. 113–117, 2000, doi: 10.1007/S005990070009.
- [738] E. Oger *et al.*, "Assessment of activated protein C resistance using a new and rapid venom-based test: STA Staclot APC-R," *Blood Coagul Fibrinolysis*, vol. 9, no. 4, pp. 355–359, 1998, doi: 10.1097/00001721-199806000-00008.
- [739] "Ecarin Clotting Time [ECT]." https://practical-haemostasis.com/Miscellaneous/ecarin_ct.html (accessed Mar. 13, 2023).
- [740] A. Kher, I. Gouin, and M. Samama, "Surveillance du traitement par les inhibiteurs directs de la thrombine : temps de céphaline avec activateur ou temps d'écarine," *Ann Biol Clin (Paris)*, 2000.
- [741] U. Lange, G. Nowak, and E. Bucha, "Ecarin chromogenic assay - A new method for quantitative determination of direct thrombin inhibitors like hirudin," *Pathophysiol Haemost Thromb*, vol. 33, no. 4, pp. 184–191, 2003, doi: 10.1159/000081506.
- [742] M. Martinuzzo, R. Forastiero, and L. Carreras, "Diagnostic des anticoagulants circulants de type lupique," *Hématologie*, vol. 2, no. 3, pp. 211–6, Jun. 1996, Accessed: Mar. 13, 2023. [Online]. Available: https://www.jle-com.scd-rproxy.u-strasbg.fr/fr/revues/hma/e-docs/diagnostic_des_anticoagulants_circulants_de_type_lupique_140501/article.phtml?tab=texte
- [743] L. R. Wolgast, "Laboratory Diagnosis of Lupus Anticoagulant and Antiphospholipid Antibodies," in *Transfusion Medicine and Hemostasis*, Elsevier Science, pp. 925–931, Jan. 2019, doi: 10.1016/B978-0-12-813726-0.00158-6.

- [744] “Staclot® DRVV Screen - Staclot® DRVV Confirm.” https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/K061805.pdf (accessed Mar. 13, 2023).
- [745] “Stago - Diagnostica Stago, Inc. Introduces STA-Staclot DRVV Lupus Anticoagulant Assays.” <https://www.stago-us.com/products-services/product-service-news/detail/article/diagnostica-stago-inc-introduces-sta-staclot-drvv-lupus-anticoagulant-assays/> (accessed Mar. 13, 2023).
- [746] L. J. Smith, “Laboratory Diagnosis of the Lupus Anticoagulant,” *CLS*, vol. 30, no. 1, pp. 7–14, Jan. 2017, doi: 10.29074/ASCLS.30.1.7.
- [747] D. A. Triplett, K. F. Stocker, G. A. Unger, and L. K. Barna, “The Textarin/Ecarin ratio: A confirmatory test for lupus anticoagulants,” *Thromb Haemost*, vol. 70, no. 6, pp. 925–931, 1993, doi: 10.1055/S-0038-1649701/ID/JR_6.
- [748] J. L. Francis, “A new chromogenic assay for the specific determination of prothrombin,” *J Clin Pathol*, vol. 32, no. 7, p. 651, 1979, doi: 10.1136/JCP.32.7.651.
- [749] N. Marsh and V. Williams, “Practical applications of snake venom toxins in haemostasis,” *Toxicon*, vol. 45, no. 8, pp. 1171–1181, Jun. 2005, doi: 10.1016/J.TOXICON.2005.02.016.
- [750] T. Matsui and J. Hamako, “Structure and function of snake venom toxins interacting with human von Willebrand factor,” *Toxicon*, vol. 45, no. 8, pp. 1075–1087, Jun. 2005, doi: 10.1016/J.TOXICON.2005.02.023.
- [751] “Maladie de Willebrand - Encyclopédie médicale - Medix.” <http://www.medix.free.fr/sim/willebrand-hematologie.php> (accessed Mar. 16, 2023).
- [752] J. P. Girma, Y. Takahashi, A. Yoshioka, J. Diaz, and D. Meyer, “Ristocetin and botrocetin involve two distinct domains of von Willebrand Factor for binding to platelet membrane glycoprotein Ib,” *Thromb Haemost*, vol. 64, no. 2, pp. 326–332, 1990, doi: 10.1055/S-0038-1647310/ID/JR_10.
- [753] V. H. Flood *et al.*, “Limitations of the ristocetin cofactor assay in measurement of von Willebrand factor function,” *J Thromb Haemost*, vol. 7, no. 11, pp. 1832–1839, Nov. 2009, doi: 10.1111/J.1538-7836.2009.03594.X.
- [754] D. Dörmann, J. M. Clemetson, A. Navdaev, B. E. Kehrel, and K. J. Clemetson, “Alboaggregin A activates platelets by a mechanism involving glycoprotein VI as well as glycoprotein Ib,” *Blood*, vol. 97, no. 4, pp. 929–936, Feb. 2001, doi: 10.1182/BLOOD.V97.4.929.
- [755] M. Peng, E. P. Kirby, and W. Lu, “Alboaggregin-B: a new platelet agonist that binds to platelet membrane glycoprotein Ib,” *Biochemistry*, vol. 30, no. 49, pp. 11529–11536, Dec. 1991, doi: 10.1021/BI00113A007.
- [756] E. Yoshida *et al.*, “Alboaggregin-B and botrocetin, two snake venom proteins with highly homologous amino acid sequences but totally distinct functions on von Willebrand factor binding to platelets,” *Biochem Biophys Res Commun*, vol. 191, no. 3, pp. 1386–1392, Mar. 1993, doi: 10.1006/BBRC.1993.1371.
- [757] E. Yoshida *et al.*, “Impaired high-shear-stress-induced platelet aggregation in patients with chronic renal failure undergoing haemodialysis,” *Br J Haematol*, vol. 89, no. 4, pp. 861–867, 1995, doi: 10.1111/J.1365-2141.1995.TB08425.X.
- [758] “Convulxin” <https://www.cryopep.com/catalogue/research/venom-proteases/venom-proteases-crotalus-durissus-terrificus-venom-snake/convulxin/> (accessed Mar. 16, 2023).
- [759] J. Polgár *et al.*, “Platelet activation and signal transduction by convulxin, a C-type lectin from *Crotalus durissus terrificus* (tropical rattlesnake) venom via the p62/GPVI collagen receptor,” *J Biol Chem*, vol. 272, no. 21, pp. 13576–13583, May 1997, doi: 10.1074/JBC.272.21.13576.
- [760] A. B. Herr, “Charming the Snake: Venom-Derived Peptides Show Surprising Efficacy as Glycoprotein VI-Targeting Antithrombotic Agents,” *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, vol. 37, no. 7, pp. 1266–1268, Jul. 2017, doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309627.
- [761] A. T. Nurden and P. Nurden, “Inherited defects of platelet function,” *Rev Clin Exp Hematol*, vol. 5, no. 4, pp. 314–334, Dec. 2001, doi: 10.1046/J.1468-0734.2001.00052.X.
- [762] “Convulxine pour les fonctions plaquettaires par GPVI récepteur.” https://www.endotell.ch/shop/5-ENZYME-Convulxin_1 (accessed Mar. 16, 2023).
- [763] S. Larréché, G. Mion, and M. Goyffon, “Troubles de l’hémostase induits par les venins de serpents,” *Ann Fr Anesth Reanim*, vol. 27, no. 4, pp. 302–309, Apr. 2008, doi: 10.1016/J.ANNFAR.2008.02.009.
- [764] S. Sarray, J. Luis, M. El Ayeb, and N. Marrakchi, “Les lectines de type c de venins de serpents et leurs récepteurs sur les plaquettes et les cellules cancéreuses,” *Archs. Inst. Pasteur Tunis*, vol. 85, no. 1-4, pp. 85–86, 2008.
- [765] J.-P. Chippaux, M. Goyffon, “Les envenimations et leur traitement en Afrique = Envenomation and its treatment in Africa,” *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, vol. 95, no. 3, 2002, Accessed: Mar. 16, 2023. [Online]. Available: www.pasteur.fr/socpatex
- [766] L. C. Knight, A. H. Maurer, and J. E. Romano, “Comparison of Iodine-123-Disintegrins for Imaging Thrombi and Emboli in a Canine Model,” *J Nuc Med*, vol. 37, pp. 476–482, 1996.
- [767] C. Chanda, A. Sarkar, S. Sistla, and D. Chakrabarty, “Anti-platelet activity of a three-finger toxin (3FTx) from Indian monocled cobra (*Naja kaouthia*) venom,” *Biochem Biophys Res Commun*, vol. 441, no. 3, pp. 550–554, Nov. 2013, doi: 10.1016/J.BBRC.2013.10.125.
- [768] Y. N. Utkin, “Last decade update for three-finger toxins: Newly emerging structures and biological activities,” *World J Biol Chem*, vol. 10, no. 1, p. 17, Jan. 2019, doi: 10.4331/WJBC.V10.I1.17.
- [769] V. K. Vyas, K. Brahmabhatt, H. Bhatt, and U. Parmar, “Therapeutic potential of snake venom in cancer therapy: current perspectives,” *Asian Pac J Trop Biomed*, vol. 3, no. 2, pp. 156–162, Feb. 2013, doi: 10.1016/S2221-1691(13)60042-8.
- [770] L. A. Calderon *et al.*, “Antitumoral activity of snake venom proteins: new trends in cancer therapy,” *Biomed Res Int*, vol. 2014, 2014, doi: 10.1155/2014/203639.

- [771] V. Kumar and L. Shanbhag, "Applications of snake venoms in treatment of cancer Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine," *Asian Pac J Trop Biomed*, vol. 5, no. 4, pp. 275–276, 2015, doi: 10.1155/2014/203639.
- [772] K. Ebrahim, H. Vatanpour, A. Zare, F. H. Shirazi, and M. Nakhjavani, "Anticancer Activity a of Caspian Cobra (*Naja naja oxiana*) snake Venom in Human Cancer Cell Lines Via Induction of Apoptosis," *Iran J Pharm Res*, vol. 15, no. Suppl, p. 101, Dec. 2016, Accessed: Mar. 18, 2023. [Online]. Available: /pmc/articles/PMC5242357/
- [773] D. Jain and S. Kumar, "Snake venom: a potent anticancer agent," *Asian Pac J Cancer Prev*, vol. 13, no. 10, pp. 4855–4860, 2012, doi: 10.7314/APJCP.2012.13.10.4855.
- [774] H. S. Selistre-de-Araujo, C. L. S. Pontes, C. F. Montenegro, and A. C. B. M. Martin, "Snake venom disintegrins and cell migration," *Toxins (Basel)*, vol. 2, no. 11, pp. 2606–2621, Nov. 2010, doi: 10.3390/TOXINS2112606.
- [775] J. Arruda Macedo, J. Fox, and M. Souza Castro, "Disintegrins from snake venoms and their applications in cancer research and therapy," *Curr Protein Pept Sci*, vol. 16, no. 6, pp. 532–548, Jul. 2015, doi: 10.2174/1389203716666150515125002.
- [776] J. R. Sheu, C. H. Lin, J. L. Chung, C. M. Teng, and T. F. Huang, "Triflavin, an Arg-Gly-Asp-containing antiplatelet peptide inhibits cell-substratum adhesion and melanoma cell-induced lung colonization," *Jpn J Cancer Res*, vol. 83, no. 8, pp. 885–893, 1992, doi: 10.1111/J.1349-7006.1992.TB01995.X.
- [777] T. F. Huang, J. R. Sheu, and C. M. Teng, "A potent antiplatelet peptide, triflavin, from *Trimeresurus flavoviridis* snake venom," *Biochem J*, vol. 277 (Pt 2), no. Pt 2, pp. 351–357, 1991, doi: 10.1042/BJ2770351.
- [778] J. R. Sheu and T. F. Huang, "Triflavin, an Arg-Gly-Asp-Containing Peptide, Inhibits B16-F10 Mouse Melanoma Cell Adhesion to Matrix Proteins via Direct Binding to Tumor Cells," *J Biomed Sci*, vol. 3, no. 5, pp. 359–364, 1996, doi: 10.1007/BF02257966.
- [779] S. Swenson, F. Costa, W. Ernst, G. Fujii, and F. S. Markland, "Contortrostatin, a snake venom disintegrin with anti-angiogenic and anti-tumor activity," *Pathophysiol Haemost Thromb*, vol. 34, no. 4–5, pp. 169–176, May 2006, doi: 10.1159/000092418.
- [780] S. Swenson *et al.*, "Intravenous liposomal delivery of the snake venom disintegrin contortrostatin limits breast cancer progression.," *Mol Cancer Ther*, vol. 3, no. 4, pp. 499–511, Apr. 2004, doi: 10.1158/1535-7163.499.3.4.
- [781] S. Schmitmeier, F. S. Markland, and T. C. Chen, "Anti-invasive effect of contortrostatin, a snake venom disintegrin, and TNF-alpha on malignant glioma cells.," *Anticancer Res*, vol. 20, no. 6B, pp. 4227–4233, Nov. 2000, Accessed: Apr. 10, 2023. [Online]. Available: <https://europepmc.org/article/med/11205252>
- [782] Q. Zhou *et al.*, "Contortrostatin, a dimeric disintegrin from *Agkistrodon contortrix contortrix*, inhibits breast cancer progression," *Breast Cancer Res Treat*, vol. 61, no. 3, pp. 249–259, 2000, doi: 10.1023/A:1006457903545.
- [783] F. S. Markland *et al.*, "A novel snake venom disintegrin that inhibits human ovarian cancer dissemination and angiogenesis in an orthotopic nude mouse model," *Haemostasis*, vol. 31, no. 3–6, pp. 183–191, 2001, doi: 10.1159/000048062.
- [784] R. Minea, C. Helchowski, B. Rubino, K. Brodmann, S. Swenson, and F. Markland, "Development of a chimeric recombinant disintegrin as a cost-effective anti-cancer agent with promising translational potential," *Toxicon*, vol. 59, no. 4, pp. 472–486, Mar. 2012, doi: 10.1016/J.TOXICON.2011.02.020.
- [785] R. Minea, S. Swenson, F. Costa, T. C. Chen, and F. S. Markland, "Development of a novel recombinant disintegrin, contortrostatin, as an effective anti-tumor and anti-angiogenic agent," *Pathophysiol Haemost Thromb*, vol. 34, no. 4–5, pp. 177–183, May 2005, doi: 10.1159/000092419.
- [786] J. Tian *et al.*, "Inhibition of melanoma cell motility by the snake venom disintegrin eristostatin," *Toxicon*, vol. 49, no. 7, pp. 899–908, Jun. 2007, doi: 10.1016/J.TOXICON.2006.12.013.
- [787] J. Tian, X. Zhang, C. Paquette-Straub, and M. McLane, "Eristostatin, an RGD-containing disintegrin, inhibits melanoma cell migration," *Cancer Res*, vol. 66, no. 8, Apr. 2006, Accessed: Apr. 11, 2023. [Online]. Available: https://aacrjournals.org/cancerres/article/66/8_Supplement/800/529718
- [788] S. Hailey, E. Adams, R. Penn, A. Wong, and M. A. McLane, "Effect of the disintegrin eristostatin on melanoma–natural killer cell interactions," *Toxicon*, vol. 61, no. 1, pp. 83–93, Jan. 2013, doi: 10.1016/J.TOXICON.2012.10.011.
- [789] I.-C. Kang, Lee Young-Don, and D.-S. Kim, "A Novel Disintegrin Salmosin Inhibits Tumor Angiogenesis," *Cancer Res*, vol. 59, no. 15, pp. 3754–3760, Aug. 1999, Accessed: Apr. 13, 2023. [Online]. Available: <https://aacrjournals.org/cancerres/article/59/15/3754/505354/A-Novel-Disintegrin-Salmosin-Inhibits-Tumor>
- [790] S. I. Kim *et al.*, "Inhibition of Angiogenesis by Salmosin Expressed *in Vitro*," *Oncol Res*, vol. 14, no. 4–5, pp. 227–233, 2003, doi: 10.3727/000000003772505353.
- [791] I. C. Kang, D. S. Kim, Y. Jang, and K. H. Chung, "Suppressive mechanism of salmosin, a novel disintegrin in B16 melanoma cell metastasis," *Biochem Biophys Res Commun*, vol. 275, no. 1, pp. 169–173, Aug. 2000, doi: 10.1006/BBRC.2000.3130.
- [792] C. H. Yeh, H. C. Peng, R. S. Yang, and T. F. Huang, "Rhodostomin, a snake venom disintegrin, inhibits angiogenesis elicited by basic fibroblast growth factor and suppresses tumor growth by a selective alpha(v)beta(3) blockade of endothelial cells," *Mol Pharmacol*, vol. 59, no. 5, pp. 1333–1342, 2001, doi: 10.1124/MOL.59.5.1333.
- [793] R. Sen Yang, H. S. Chiang, C. H. Tang, C. S. Yeh, and T. F. Huang, "Rhodostomin inhibits thrombin-enhanced adhesion of ROS 17/2.8 cells through the blockade of alphavbeta3 integrin," *Toxicon*, vol. 46, no. 4, pp. 387–393, Sep. 2005, doi: 10.1016/J.TOXICON.2005.05.002.
- [794] A. A. Maria, L. G. L. da Silva, C. C. Correia, and G. R. G. Ruiz, "Antiproliferative effect of the jararhagin toxin on B16F10 murine melanoma," *BMC Complement Altern Med*, vol. 14, no. 1, Nov. 2014, doi: 10.1186/1472-6882-14-446.

- [795] A. Klein, J. S. Capitanio, D. A. Maria, and I. R. G. Ruiz, "Gene expression in SK-Mel-28 human melanoma cells treated with the snake venom jararhagin," *Toxicon*, vol. 57, no. 1, pp. 1–8, Jan. 2011, doi: 10.1016/J.TOXICON.2010.09.001.
- [796] M. A. Aranda-Souza *et al.*, "A lectin from *Bothrops leucurus* snake venom raises cytosolic calcium levels and promotes B16-F10 melanoma necrotic cell death via mitochondrial permeability transition," *Toxicon*, vol. 82, pp. 97–103, 2014, doi: 10.1016/J.TOXICON.2014.02.018.
- [797] F. T. Arlinghaus and J. A. Eble, "C-type lectin-like proteins from snake venoms," *Toxicon*, vol. 60, no. 4, pp. 512–519, Sep. 2012, doi: 10.1016/J.TOXICON.2012.03.001.
- [798] S. Khunsap, O. Khaw, S. Buranapraditkun, S. Suntrarachun, S. Puthong, and S. Boonchang, "Anticancer properties of phospholipase A2 from *Daboia siamensis* venom on human skin melanoma cells," *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis*, vol. 22, no. 1, Feb. 2016, doi: 10.1186/S40409-016-0061-Z.
- [799] A. V. Osipov and Y. N. Utkin, "Antiproliferative Effects of Snake Venom Phospholipases A2 and Their Perspectives for Cancer Treatment," in *Toxins and Drug Discovery*, P. Gopalakrishnakone, Springer Netherlands, 1st Ed., pp. 1–15, 2015, doi: 10.1007/978-94-007-6726-3_13-1.
- [800] S. Khunsap *et al.*, "Purification of a phospholipase A2 from *Daboia russelii siamensis* venom with anticancer effects," *J Venom Res*, vol. 2, p. 42, 2011, Accessed: Apr. 17, 2023. [Online]. Available: /pmc/articles/PMC3210966/
- [801] R. Kessentini-Zouari *et al.*, "CC-PLA2-1 and CC-PLA2-2, two *Cerastes cerastes* venom-derived phospholipases A2, inhibit angiogenesis both *in vitro* and *in vivo*," *Lab Invest*, vol. 90, no. 4, pp. 510–519, 2010, doi: 10.1038/LABINVEST.2009.137.
- [802] A. Bazaia *et al.*, "MVL-PLA2, a snake venom phospholipase A2, inhibits angiogenesis through an increase in microtubule dynamics and disorganization of focal adhesions," *PLoS One*, vol. 5, no. 4, 2010, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0010124.
- [803] A. Bazaia *et al.*, "MVL-PLA2, a phospholipase A2 from *Macrovipera lebetina transmediterranea* venom, inhibits tumor cells adhesion and migration," *Matrix Biol*, vol. 28, no. 4, pp. 188–193, 2009, doi: 10.1016/J.MATBIO.2009.03.007.
- [804] F. S. Markland, "Antitumor action of crotalase, a defibrinogenating snake venom enzyme," *Semin Thromb Hemost*, vol. 12, no. 4, pp. 284–290, 1986, doi: 10.1055/S-2007-1003568.
- [805] R. J. Da Silva, D. Fecchio, and B. Barraviera, "Antitumor effect of snake venoms," *J. Venom. Anim. Toxins*, vol. 2, no. 2, pp. 79–90, 1996, doi: 10.1590/S0104-79301996000200002.
- [806] J. Chmielewska, A. Poggi, P. Janik, Z. S. Latallo, and M. B. Donati, "Effect of defibrination with batroxobin on growth and metastasis of JW sarcoma in mice," *European Journal of Cancer (1965)*, vol. 16, no. 7, pp. 919–923, Jul. 1980, doi: 10.1016/0014-2964(80)90330-8.
- [807] T. R. Costa, S. M. Burin, D. L. Menaldo, F. A. de Castro, and S. V. Sampaio, "Snake venom L-amino acid oxidases: an overview on their antitumor effects," *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis*, vol. 20, no. 1, p. 23, Jun. 2014, doi: 10.1186/1678-9199-20-23.
- [808] L. F. M. Izidoro *et al.*, "Snake venom L-amino acid oxidases: trends in pharmacology and biochemistry," *Biomed Res Int*, vol. 2014, 2014, doi: 10.1155/2014/196754.
- [809] S. Kumar, A. Nath, M. Kumar Sethi, T. Nadeem, and P. Das, "A novel biochemical and pharmacological agent: L-amino acid oxidase with correlation to cancer management: an overview," *IOSR J Pharm*, vol. 4, no. 10, pp. 33–38, 2014, Accessed: Apr. 18, 2023. [Online]. Available: www.iosrphr.org
- [810] M. L. Lee, S. Y. Fung, I. Chung, J. Pailoor, S. H. Cheah, and N. H. Tan, "King Cobra (*Ophiophagus hannah*) Venom L-Amino Acid Oxidase Induces Apoptosis in PC-3 Cells and Suppresses PC-3 Solid Tumor Growth in a Tumor Xenograft Mouse Model," *Int J Med Sci*, vol. 11, no. 6, p. 593, Apr. 2014, doi: 10.7150/IJMS.8096.
- [811] M. Y. Ahn, B. M. Lee, and Y. S. Kim, "Characterization and cytotoxicity of L-amino acid oxidase from the venom of king cobra (*Ophiophagus hannah*)," *Int J Biochem Cell Biol*, vol. 29, no. 6, pp. 911–919, Jun. 1997, doi: 10.1016/S1357-2725(97)00024-1.
- [812] J. Shen, Y. Xie, M. L. Sun, R. Han, Z. H. Qin, and J. K. He, "Antitumor activity of cobrotoxin in human lung adenocarcinoma A549 cells and following transplantation in nude mice," *Oncol Lett*, vol. 8, no. 5, pp. 1961–1965, Nov. 2014, doi: 10.3892/OL.2014.2467.
- [813] M.A. Soares, P.B. Pujatti, C.L. Fortes-Dias, L. Antonelli, and RG Santos, "*Crotalus durissus terrificus* venom as a source of antitumoral agents," *J. Venom. Anim. Toxins Incl. Trop. Dis*, vol. 16, no. 3, pp. 480–492, 2010, doi: 10.1590/S1678-91992010000300015.
- [814] R. Han, H. Liang, Z. hong Qin, and C. yu Liu, "Crototoxin induces apoptosis and autophagy in human lung carcinoma cells *in vitro* via activation of the p38MAPK signaling pathway," *Acta Pharmacol Sin*, vol. 35, no. 10, pp. 1323–1332, Oct. 2014, doi: 10.1038/APS.2014.62.
- [815] R. A. Newman, J. C. Vidal, L. J. Viskatis, J. Johnson, and M. A. Etcheverry, "VRCTC-310--a novel compound of purified animal toxins separates antitumor efficacy from neurotoxicity," *Invest New Drugs*, vol. 11, no. 2–3, pp. 151–159, Jun. 1993, doi: 10.1007/BF00874149.
- [816] J. E. Cura *et al.*, "Phase I and pharmacokinetics study of crototoxin (cytotoxic PLA(2), NSC-624244) in patients with advanced cancer.," *Clin Cancer Res*, 2002.
- [817] C. H. Yan, Z. Q. Liang, Z. L. Gu, Y. P. Yang, P. Reid, and Z. H. Qin, "Contributions of autophagic and apoptotic mechanisms to CrTX-induced death of K562 cells," *Toxicon*, vol. 47, no. 5, pp. 521–530, Apr. 2006, doi: 10.1016/J.TOXICON.2006.01.010.

- [818] J. K. He, X. S. Wu, Y. Wang, R. Han, Z. H. Qin, and Y. Xie, "Growth inhibitory effects and molecular mechanisms of crotoxin treatment in esophageal Eca-109 cells and transplanted tumors in nude mice," *Acta Pharmacologica Sinica* 2013 34:2, vol. 34, no. 2, pp. 295–300, Dec. 2012, doi: 10.1038/APS.2012.156.
- [819] J. Carlos Vidal, L. Alberto Costa, G. Jose Hernandez Plata, and C. Maria Coni Molina, "Use of compositions based on crotoxin, for the manufacture of a medicament for the treatment of carcinomas," European Patent, EP87304427A3, May 19, 1987, Accessed: Apr. 18, 2023. [Online]. Available: <https://www.mysciencework.com/patent/show/use-compositions-based-crotoxin-manufacture-medicament-treatment-carcinomas-EP0246861A3>
- [820] G. Radis-Baptista and I. Kerkis, "Crotamine, a small basic polypeptide myotoxin from rattlesnake venom with cell-penetrating properties," *Curr Pharm Des*, vol. 17, no. 38, pp. 4351–4361, Feb. 2011, doi: 10.2174/138161211798999429.
- [821] G. Rádís-Baptista, B. G. de la Torre, and D. Andreu, "Insights into the uptake mechanism of NrTP, a cell-penetrating peptide preferentially targeting the nucleolus of tumour cells," *Chem Biol Drug Des*, vol. 79, no. 6, pp. 907–915, Jun. 2012, doi: 10.1111/J.1747-0285.2012.01377.X.
- [822] A. Kerkis *et al.*, "Crotamine is a novel cell-penetrating protein from the venom of rattlesnake *Crotalus durissus terrificus*," *FASEB J*, vol. 18, no. 12, pp. 1407–1409, Sep. 2004, doi: 10.1096/FJ.03-1459FJE.
- [823] I. Kerkis *et al.*, "State of the art in the studies on crotamine, a cell penetrating peptide from South American rattlesnake," *Biomed Res Int*, vol. 2014, 2014, doi: 10.1155/2014/675985.
- [824] N. C. Mambelli, P. L. De-Sá-Júnior, A. K. Ferreira, R. A. Azevedo, D. A. Câmara, and I. Kerkis, "Abstract A50: Crotamine derived fusion short-peptides and their effect on melanoma and breast cancer cells cultured *in vitro*," *Clin. Cancer Res.*, vol. 21, no. 4 Supplement, pp. A50–A50, Feb. 2015, doi: 10.1158/1557-3265.PMS14-A50.
- [825] Tetsuo Y. *et al.*, "Use of Crotamine and Composition," European Patent, EP 1866332 B1 20140917, March 2006, Accessed: Apr. 19, 2023. [Online]. Available: <https://data.epo.org/gpi/EP1866332B1-Use-of-Crotamine-and-Composition>.
- [826] "Spotlight Innovation Subsidiary Celtic Biotech Retains Exclusive License For Use Of Crotamine As Cancer Imaging, Gene Therapy Technology From Instituto Butantan | BioSpace." <https://www.biospace.com/article/releases/-b-spotlight-innovation-b-subsidiary-b-celtic-biotech-b-retains-exclusive-license-for-use-of-crotamine-as-cancer-imaging-gene-therapy-technology/> (accessed Apr. 19, 2023).
- [827] "Research programme: crotamine - Celtic Biotech Iowa - AdisInsight." <https://adisinsight.springer.com/drugs/800043368#disabled> (accessed Apr. 19, 2023).
- [828] A. I. Smith *et al.*, "N-terminal domain of *Bothrops asper* Myotoxin II Enhances the Activity of Endothelin Converting Enzyme-1 and Neprilysin," *Sci Rep*, vol. 6, Mar. 2016, doi: 10.1038/SREP22413.
- [829] C. P. Bernardes *et al.*, "A Synthetic Snake-Venom-Based Tripeptide Protects PC12 Cells from the Neurotoxicity of Acrolein by Improving Axonal Plasticity and Bioenergetics," *Neurotox Res*, vol. 37, no. 1, pp. 227–237, Jan. 2020, doi: 10.1007/S12640-019-00111-0/METRICS.
- [830] P. Bhattacharjee and D. Bhattacharyya, "Factor V activator from *Daboia russelli russelli* venom destabilizes β -amyloid aggregate, the hallmark of Alzheimer disease," *J Biol Chem*, vol. 288, no. 42, pp. 30559–30570, Oct. 2013, doi: 10.1074/JBC.M113.511410.
- [831] A. Roy *et al.*, "Structural and Functional Characterization of a Novel Homodimeric Three-finger Neurotoxin from the Venom of *Ophiophagus hannah* (King Cobra)," *J Biol Chem*, vol. 285, no. 11, p. 8302, Mar. 2010, doi: 10.1074/JBC.M109.074161.
- [832] "Déremboursement des médicaments dits « anti-Alzheimer »: le Conseil d'Etat saisi! | France Alzheimer." <https://www.francealzheimer.org/deremboursement-des-medicaments-dits-anti-alzheimer-le-conseil-detat-saisi/> (accessed Apr. 19, 2023).
- [833] T. Kostiza and J. Meier, "Nerve growth factors from snake venoms: Chemical properties, mode of action and biological significance," *Toxicon*, vol. 34, no. 7, pp. 787–806, Jul. 1996, doi: 10.1016/0041-0101(96)00023-2.
- [834] L. Aloe, M. L. Rocco, P. Bianchi, and L. Manni, "Nerve growth factor: From the early discoveries to the potential clinical use," *J Transl Med*, vol. 10, no. 1, pp. 1–15, Nov. 2012, doi: 10.1186/1479-5876-10-239/TABLES/4.
- [835] L. Aloe and G. N. Chaldakov, "The Multiple Life of Nerve Growth Factor: Tribute to Rita Levi-Montalcini (1909–2012)," *Balkan Med J*, vol. 30, no. 1, p. 4, 2013, doi: 10.5152/BALKANMEDJ.2013.003.
- [836] P. F. Reid, "Alpha-cobratoxin as a possible therapy for multiple sclerosis: a review of the literature leading to its development for this application," *Crit Rev Immunol*, vol. 27, no. 4, pp. 291–302, 2007, doi: 10.1615/CRITREVIMMUNOL.V27.I4.10.
- [837] A. Mohamed, P. F. Reid, L. Raymond, and T. Dufan, "Amelioration of acute and relapsing stages of the experimental allergic encephalomyelitis by cobra toxins," *Biomed Sci Instrum*, vol. 42, pp. 399–404, Jan. 2006, Accessed: Apr. 20, 2023. [Online]. Available: <https://europepmc.org/article/med/16817641>
- [838] A. Coulter-Parkhill, S. McClean, V. A. Gault, and N. Irwin, "Therapeutic Potential of Peptides Derived from Animal Venoms: Current Views and Emerging Drugs for Diabetes," *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*, vol. 14, Mar. 2021, doi: 10.1177/11795514211006071
- [839] A. L. Harvey, "Toxins and drug discovery," *Toxicon*, vol. 92, pp. 193–200, Dec. 2014, doi: 10.1016/J.TOXICON.2014.10.020.
- [840] V. O. Zambelli, K. F. M. Pasqualoto, G. Picolo, A. M. Chudzinski-Tavassi, and Y. Cury, "Harnessing the knowledge of animal toxins to generate drugs," *Pharmacol Res*, vol. 112, pp. 30–36, Oct. 2016, doi: 10.1016/J.PHRS.2016.01.009.

- [841] “RPI-78M for Multiple Sclerosis | Multiple Sclerosis News Today.” <https://multiplesclerosisnewstoday.com/rpi-78m-multiple-sclerosis/> (accessed Apr. 20, 2023).
- [842] P.F. Reid, L. N. Raymond, “Modified elapid venoms as stimulators of the immune reaction,” United States Patent, US7758894B2, Jul. 2010, Accessed: Apr. 20, 2023. [Online]. Available: <https://patents.google.com/patent/US7758894B2/en>
- [843] “Myasthénie grave - Troubles du cerveau, de la moelle épinière et des nerfs - Manuels MSD pour le grand public.” <https://www.msdsmanuals.com/fr/accueil/troubles-du-cerveau,-de-la-moelle-%C3%A9pini%C3%A8re-et-des-nerfs/maladies-des-nerfs-p-%C3%A9riph%C3%A9riques-et-maladies-apparent%C3%A9es/myasth%C3%A9nie-grave> (accessed Apr. 20, 2023).
- [844] N. S. Chu, “Contribution of a snake venom toxin to myasthenia gravis: the discovery of alpha-bungarotoxin in Taiwan,” *J Hist Neurosci*, vol. 14, no. 2, pp. 138–148, Jun. 2005, doi: 10.1080/096470490881770.
- [845] K. Senior, “Taking the bite out of snake venoms.,” *Lancet*, vol. 353, no. 9168, p. 1946, Jun. 1999, doi: 10.1016/S0140-6736(05)77162-2.
- [846] S. Dadgar *et al.*, “Asynchronous remodeling is a driver of failed regeneration in Duchenne muscular dystrophy,” *J Cell Biol*, vol. 207, no. 1, pp. 139–158, 2014, doi: 10.1083/JCB.201402079.
- [847] “Résumé des caractéristiques du produit - PROSTIGMINE 0,5 mg/1 ml, solution injectable - Base de données publique des médicaments.” <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61601542&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques> (accessed Apr. 20, 2023).
- [848] S. Hernandez-Oliveira e Silva *et al.*, “Beneficial effect of crostamine in the treatment of myasthenic rats,” *Muscle Nerve*, vol. 47, no. 4, pp. 591–593, Apr. 2013, doi: 10.1002/MUS.23714.
- [849] J. P. Rosso *et al.*, “MmTX1 and MmTX2 from coral snake venom potently modulate receptor activity modulate GABA_A receptor activity,” *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 112, no. 8, pp. E891–E900, Feb. 2015, doi: 10.1073/PNAS.1415488112.
- [850] “Un venin de serpent pour traiter l’épilepsie et la schizophrénie ? - AlloDocteurs.” <https://www.allodocteurs.fr/se-soigner-recherche-un-venin-de-serpent-pour-traiter-lepilepsie-et-la-schizophrenie-15538.html> (accessed Apr. 20, 2023).
- [851] “Des benzodiazépines dans les venins de serpent ! | CNRS - Archives des actualités de l’INSB.” <https://archives.cnrs.fr/insb/article/2015/pe-bougis> (accessed Apr. 20, 2023).
- [852] S. Gawade, “Pharmaco-photodynamics of photo-oxidised snake venom products: Comparative evaluation.,” *RGUHS J Pharm Sci*, vol. 1, no. 3, pp. 180–185, Nov. 2011, doi: 10.5530/RJPS.2011.3.2.
- [853] A. Shulov, N. Primor, “Analgesic from snake venom,” United States Patent, US6555109B1, Apr. 2003, Accessed Apr. 21, 2023. [Online]. Available: <https://patents.google.com/patent/US6555109B1/en>
- [854] B. C. Cheng *et al.*, “Cobrotoxin inhibits pain-evoked discharge of neurons in thalamic parafascicular nucleus in rats: involvement of cholinergic and serotonergic systems,” *Toxicon*, vol. 54, no. 3, pp. 224–232, Sep. 2009, doi: 10.1016/J.TOXICON.2009.04.007.
- [855] D. I. Macht, “Experimental and Clinical Study of Cobra Venom as an Analgesic,” *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 22, no. 1, pp. 61–71, Jan. 1936, doi: 10.1073/PNAS.22.1.61.
- [856] P. Bevan and P. Hiestand, “β-RTX: A receptor-active protein from Russell’s viper (*Vipera russelli russelli*) venom,” *J Biol Chem*, vol. 258, no. 8, pp. 5319–5326, Apr. 1983, doi: 10.1016/s0021-9258(18)32574-2.
- [857] M. Metzger, “Potential Therapeutic Effects of Snake Venom Components on Pain Management in Rheumatoid Arthritis Patients”, Biology, Portland State University, 2021.
- [858] D. C. I. Koh, A. Armugam, and K. Jeyaseelan, “Snake venom components and their applications in biomedicine,” *Cell. Mol. Life Sci.*, vol. 63, no. 24, pp. 3030–3041, Dec. 2006, doi: 10.1007/S00018-006-6315-0/METRICS.
- [859] E. Y. WILLIAMS, “Treatment of Trigeminal Neuralgia with Cobra Venom,” *J Natl Med Assoc*, vol. 52, no. 5, p. 327, Sep. 1960, Accessed: Apr. 21, 2023. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2641760/>
- [860] J. M. Xu *et al.*, “Cobrotoxin-containing analgesic compound to treat chronic moderate to severe cancer pain: results from a randomized, double-blind, cross-over study and from an open-label study,” *Oncol Rep*, vol. 16, no. 5, pp. 1077–1084, 2006, doi: 10.3892/OR.16.5.1077.
- [861] E. Lingueglia, “Les canaux ioniques ASIC dans la douleur,” *Biol Aujourd’hui*, vol. 208, no. 1, pp. 13–20, 2014, doi: 10.1051/JBIO/2014001.
- [862] S. Marra *et al.*, “Non-acidic activation of pain-related Acid-Sensing Ion Channel 3 by lipids,” *EMBO J*, vol. 35, no. 4, pp. 414–428, Feb. 2016, doi: 10.15252/EMBJ.201592335.
- [863] G. Mourier *et al.*, “Mambalgin-1 pain-relieving peptide, stepwise solid-phase synthesis, crystal structure, and functional domain for acid-sensing ion channel 1a inhibition,” *J Biol Chem*, vol. 291, no. 6, pp. 2616–2629, Feb. 2016, doi: 10.1074/jbc.M115.702373.
- [864] H. Shen, “Deadly snake venom delivers pain relief,” *Nature*, Oct. 2012, doi: 10.1038/NATURE.2012.11526.
- [865] “The dark side and the bright one of Black Mamba venom.” <http://flipper.diff.org/app/items/5369> (accessed Apr. 21, 2023).
- [866] S. Diochot *et al.*, “Analgesic effects of mambalgin peptide inhibitors of acid-sensing ion channels in inflammatory and neuropathic pain,” *Pain*, vol. 157, no. 3, p. 552, Mar. 2016, doi: 10.1097/J.PAIN.0000000000000397.
- [867] X. C. Pu, P. T. H. Wong, and P. Gopalakrishnakone, “A novel analgesic toxin (hannalgesin) from the venom of king cobra (*Ophiophagus hannah*),” *Toxicon*, vol. 33, no. 11, pp. 1425–1431, 1995, doi: 10.1016/0041-0101(95)00096-5.

- [868] M. Lazdunski, “Analgesic Composition for Transbuccal Administration,” United States Patent, US20120183580A1, Jul. 2012, Accessed: Apr. 23, 2023. [Online]. Available: <https://patents.google.com/patent/US20120183580A1/en>
- [869] F. Li, J. Feng, Q. Cheng, W. Zhu, and Y. Jin, “Delivery of 125I-cobrotoxin after intranasal administration to the brain: a microdialysis study in freely moving rats,” *Int J Pharm*, vol. 328, no. 2, pp. 161–167, Jan. 2007, doi: 10.1016/J.IJPHARM.2006.08.011.
- [870] Z. Qin, Y. Liu, R. Zou, “Use of cobrotoxin for manufacturing a medicament for the treatment of arthritis,” Chinese Patent, WO2011026362, Mar. 2011, Accessed: Apr. 23, 2023. [Online]. Available: <https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2011026362>.
- [871] F. Navarro, “Les toxines d’origine animale possédant des propriétés analgésiques : mode d’action et application médicale humaine,” Médecine vétérinaire, École national vétérinaire d’Alfort, 2012.
- [872] Z. X. Chen *et al.*, “A long-form alpha-neurotoxin from cobra venom produces potent opioid-independent analgesia,” *Acta Pharmacol Sin*, vol. 27, no. 4, pp. 402–408, Apr. 2006, doi: 10.1111/J.1745-7254.2006.00293.X.
- [873] P. F. Reid *et al.*, “Analgesic effects of receptin, a chemically modified cobrotoxin from Thailand cobra venom,” *Neurosci Bull*, vol. 22, no. 5, pp. 267–273, 2006, Accessed: Apr. 23, 2023. [Online]. Available: <http://www.neurosci.cn>
- [874] P. F. Reid, Z. H. Qin, “Use of cobrotoxin as an analgesic,” United States Patent, US7902152B2, Mar. 2011, Accessed: Apr. 23, 2023. [Online]. Available: <https://patents.google.com/patent/US7902152B2/en?q=US+7902152+B2>.
- [875] E. C. Bueno do Prado Guirro, Henrique Perotta J, Yara Cury MdP, and Araujo Valadao C A, “Clinical, behavioral and antinociceptive effects of crotalphine in horses,” *Ciencia Rural*, vol. 46, no. 4, pp. 694–699, 2016, doi: 10.1590/0103-8478cr20140498.
- [876] K. Konno *et al.*, “Crotalphine, a novel potent analgesic peptide from the venom of the South American rattlesnake *Crotalus durissus terrificus*,” *Peptides (N.Y.)*, vol. 29, no. 8, pp. 1293–1304, Aug. 2008, doi: 10.1016/J.PEPTIDES.2008.04.003.
- [877] G. Picolo, A. C. Cassola, and Y. Cury, “Activation of peripheral ATP-sensitive K⁺ channels mediates the antinociceptive effect of *Crotalus durissus terrificus* snake venom,” *Eur J Pharmacol*, vol. 469, no. 1–3, pp. 57–64, May 2003, doi: 10.1016/S0014-2999(03)01676-5.
- [878] G. Picolo and Y. Cury, “Peripheral neuronal nitric oxide synthase activity mediates the antinociceptive effect of *Crotalus durissus terrificus* snake venom, a δ - and κ -opioid receptor agonist,” *Life Sci*, vol. 75, no. 5, pp. 559–573, Jun. 2004, doi: 10.1016/j.lfs.2003.12.024.
- [879] G. Picolo, R. Giorgi, M. M. Bernardi, and Y. Cury, “The antinociceptive effect of *Crotalus durissus terrificus* snake venom is mainly due to a supraspinal integrated response,” *Toxicon*, vol. 36, no. 1, pp. 223–227, Jan. 1998, doi: 10.1016/S0041-0101(97)00048-2.
- [880] P. Brigatte *et al.*, “Tolerance to the antinociceptive effect of *Crotalus durissus terrificus* snake venom in mice is mediated by pharmacodynamic mechanisms,” *Toxicon*, vol. 39, no. 9, pp. 1399–1410, 2001, doi: 10.1016/S0041-0101(01)00099-X.
- [881] R. Giorgi, M. M. Bernardi, and Y. Cury, “Analgesic effect evoked by low molecular weight substances extracted from *Crotalus durissus terrificus* venom,” *Toxicon*, vol. 31, no. 10, pp. 1257–1265, Oct. 1993, doi: 10.1016/0041-0101(93)90399-4.
- [882] V. P. Gutierrez *et al.*, “Crotalphine induces potent antinociception in neuropathic pain by acting at peripheral opioid receptors,” *Eur J Pharmacol*, vol. 594, no. 1–3, pp. 84–92, Oct. 2008, doi: 10.1016/J.EJPHAR.2008.07.053.
- [883] V. P. Gutierrez *et al.*, “The peripheral L-arginine-nitric oxide-cyclic GMP pathway and ATP-sensitive K⁺ channels are involved in the antinociceptive effect of crotalphine on neuropathic pain in rats,” *Behav. Pharmacol.*, vol. 23, no. 1, pp. 14–24, Feb. 2012, doi: 10.1097/FBP.0B013E32834EAFBC.
- [884] E. Bressan *et al.*, “Crotalphine desensitizes TRPA1 ion channels to alleviate inflammatory hyperalgesia,” *Pain*, vol. 157, no. 11, pp. 2504–2516, Nov. 2016, doi: 10.1097/J.PAIN.0000000000000669.
- [885] H. L. Zhang *et al.*, “Opiate and acetylcholine-independent analgesic actions of crotoxin isolated from *Crotalus durissus terrificus* venom,” *Toxicon*, vol. 48, no. 2, pp. 175–182, Aug. 2006, doi: 10.1016/J.TOXICON.2006.04.008.
- [886] Q. Zhu *et al.*, “Inhibitory effect of crotoxin on the pain-evoked discharge of neurons in thalamic parafascicular nucleus in rats,” *Toxicon*, vol. 51, no. 1, pp. 102–111, Jan. 2008, doi: 10.1016/J.TOXICON.2007.08.009.
- [887] F. de S. Nogueira-Neto *et al.*, “The analgesic effect of crotoxin on neuropathic pain is mediated by central muscarinic receptors and 5-lipoxygenase-derived mediators,” *Pharmacol Biochem Behav*, vol. 91, no. 2, pp. 252–260, Dec. 2008, doi: 10.1016/J.PBB.2008.08.016.
- [888] A. C. Mancin *et al.*, “The analgesic activity of crotamine, a neurotoxin from *Crotalus durissus terrificus* (South American rattlesnake) venom: A biochemical and pharmacological study,” *Toxicon*, vol. 36, no. 12, pp. 1927–1937, Dec. 1998, doi: 10.1016/S0041-0101(98)00117-2.
- [889] J. O’Neill, “Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations”, Government of the United Kingdom, May 19, 2016.
- [890] “Antimicrobial resistance.” <https://www.who.int/health-topics/antimicrobial-resistance> (accessed Jul. 18, 2023).
- [891] D. Lebeaux, J.-M. Ghigo, and C. Beloin, “Biofilm-related infections: bridging the gap between clinical management and fundamental aspects of recalcitrance toward antibiotics,” *Microbiol Mol Biol Rev*, vol. 78, no. 3, pp. 510–543, Sep. 2014, doi: 10.1128/MMBR.00013-14.
- [892] X. H. Li and J. H. Lee, “Antibiofilm agents: A new perspective for antimicrobial strategy,” *J Microbiol*, vol. 55, no. 10, pp. 753–766, Oct. 2017, doi: 10.1007/S12275-017-7274-X.
- [893] N. A. Khan *et al.*, “Inhibition of Bacterial Biofilms by the Snake Venom Proteome”, Natural Sciences, University of Galway, Mar. 2023, doi: 10.2139/SSRN.4385184.

- [894] C. R. Arciola, D. Campoccia, and L. Montanaro, "Implant infections: adhesion, biofilm formation and immune evasion," *Nat Rev Microbiol*, vol. 16, no. 7, pp. 397–409, Jul. 2018, doi: 10.1038/S41579-018-0019-Y.
- [895] A. Bocian *et al.*, "Antimicrobial Activity of Protein Fraction from *Naja ashei* Venom against *Staphylococcus epidermidis*," *Molecules*, vol. 25, no. 2, p. 293, Jan. 2020, doi: 10.3390/MOLECULES25020293.
- [896] E. Nunes *et al.*, "Antibiofilm Activity of Acidic Phospholipase Isoform Isolated from *Bothrops erythromelas* Snake Venom," *Toxins (Basel)*, vol. 12, no. 9, p. 606, Sep. 2020, doi: 10.3390/TOXINS12090606.
- [897] A. F. Costa Torres *et al.*, "Antibacterial and antiparasitic effects of *Bothrops marajoensis* venom and its fractions: Phospholipase A2 and L-amino acid oxidase," *Toxicon*, vol. 55, no. 4, pp. 795–804, Apr. 2010, doi: 10.1016/J.TOXICON.2009.11.013.
- [898] M. L. Lee, N. H. Tan, S. Y. Fung, and S. D. Sekaran, "Antibacterial action of a heat-stable form of L-amino acid oxidase isolated from king cobra (*Ophiophagus hannah*) venom," *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*, vol. 153, no. 2, pp. 237–242, 2011, doi: 10.1016/J.CBPC.2010.11.001.
- [899] L. W. Chen, P. H. Kao, Y. S. Fu, S. R. Lin, and L. Sen Chang, "Membrane-damaging activity of Taiwan cobra cardiotoxin 3 is responsible for its bactericidal activity," *Toxicon*, vol. 58, no. 1, pp. 46–53, Jul. 2011, doi: 10.1016/J.TOXICON.2011.04.021.
- [900] R. C. Klein, M. H. Fabres-Klein, L. Licursi De Oliveira, R. N. Feio, F. Malouin, and A. De Oliveira Barros Ribon, "A C-Type Lectin from *Bothrops jararacussu* Venom Disrupts Staphylococcal Biofilms," *PLoS One*, vol. 10, no. 3, p. e0120514, Mar. 2015, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0120514.
- [901] A. P. Aguilar *et al.*, "Carbohydrate-independent antibiofilm effect of *Bothrops jararacussu* lectin BJcuL on *Staphylococcus aureus*," *Microb Pathog*, vol. 137, Dec. 2019, doi: 10.1016/J.MICPATH.2019.103745.
- [902] A. Khan, N. Khan, and A. Boyd Olivier Thomas Grace McCormack, "Virulence mechanisms as targets for biodiscovery in combatting antimicrobial resistance: Identification and characterization of antibacterial and anti-virulence molecules from marine sponges and snake venom," Jun. 2022, Accessed: Jul. 19, 2023. [Online]. Available: <https://aran.library.nuigalway.ie/handle/10379/17208>
- [903] D. Friedrich, "Les souches d'origine animale," in *Le potentiel thérapeutique des règnes naturels. Médicaments homéopathiques issus des connaissances de la médecine et de la pharmacie anthroposophiques*, Huningue: Laboratoires Weleda France, pp. 17-31.
- [904] M. Tetau, "Lachesis mutus," *Cahiers bioth*, pp. 31–33, 2003, [Online]. Available: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/hom-7265>
- [905] "Vipera redi - Charles Julius Hempel" <https://homeopathybooks.in/manual-of-the-homeopathic-practice-by-charles-julius-hempel/vipera-redi/> (accessed Jan. 12, 2023).
- [906] "Vipera torva Medicine - Willard Ide Pierce" <https://homeopathybooks.in/materia-medica-comparisons/vipera-torva-medicine/> (accessed Jan. 12, 2023).
- [907] "Vipera Berus - Homeopathic Materia Medica" <https://homeopathybooks.in/boericke-materia-medica/vipera-berus/> (accessed Jan. 12, 2023).
- [908] A. C. G. Ross, "Five of our snake remedies," *Br Horn J*, vol. 71, no. 2, pp. 73–75, 1982, doi: 10.1016/S0007-0785(82)80042-2.
- [909] A. Arendt, M. Karutz, A. Kuck, K. Karl-Reinhard, R. Schwarz, and S. Ludger, "Vademecum des médicaments anthroposophiques," 1ère Ed française, Section médicale de l'université libre de science spirituelle, Dornach, Suisse, 2012.
- [910] "Cobra Venom Pain Relief, Snake Venom Pain Reliever | Neuropeptides | Nyloxin." <https://nyloxin.com/pages/cobra-venom> (accessed Apr. 23, 2023).
- [911] A. Gomes, S. Bhattacharya, M. Chakraborty, P. Bhattacharjee, R. Mishra, and A. Gomes, "Anti-arthritis activity of Indian monocellate cobra (*Naja kaouthia*) venom on adjuvant induced arthritis," *Toxicon*, vol. 55, no. 2–3, pp. 670–673, 2010, doi: 10.1016/j.toxicon.2009.10.007.
- [912] P. Gaillardseux, "Le serpent, source de santé: le corps des serpents dans la thérapeutique gréco-romaine," *Anthropozoologica*, vol. 47, no. 1, pp. 263–290, 2012, doi: 10.5252/AZ2012N1A7.
- [913] D. Parojcic, D. Stupar, and M. Mirica, "Theriac: medicine and antidote," *Vesalius*, vol. 9, no. 1, pp. 28–32, Jun. 2003, Accessed: Feb. 22, 2023. [Online]. Available: <https://europepmc.org/article/med/15125416>
- [914] D. L. Blanchard, "Bartsch on theriac," *Arch Ophthalmol*, vol. 119, no. 9, pp. 1360–1363, 2001, doi: 10.1001/archophth.119.9.1360.
- [915] "Alcool vipérine - Wikipédia." https://fr.wikipedia.org/wiki/Alcool_vip%C3%A9rine (accessed Feb. 03, 2023).
- [916] "Bouteille De Boisson Alcoolisée De Vipère ." <https://fr.dreamstime.com/image-libre-droits-bouteille-boisson-alcoolis%C3%A9e-vip%C3%A8re-image1021736> (accessed Feb. 03, 2023).
- [917] M. Yousefi, A. Kafash, A. Khani, and N. Nabati, "Applying species distribution models in public health research by predicting snakebite risk using venomous snakes' habitat suitability as an indicating factor," *Scientific Reports 2020 10:1*, vol. 10, no. 1, pp. 1–11, Oct. 2020, doi: 10.1038/s41598-020-74682-w.926
- [918] D. S. Ediriweera *et al.*, "Evaluating temporal patterns of snakebite in Sri Lanka: the potential for higher snakebite burdens with climate change," *Int J Epidemiol*, vol. 47, no. 6, pp. 2049–2058, Dec. 2018, doi: 10.1093/IJE/DYY188.
- [919] J.-P. Chippaux, "Snakebite envenomation turns again into a neglected tropical disease!," *J. Venom. Anim. Toxins Incl. Trop. Dis.*, vol. 23, no. 1, p. 38, 2017, doi: 10.1186/s40409-017-0127-6.
- [920] "Global Snakebite Initiative." <https://www.snakebiteinitiative.org/> (accessed Jan. 19, 2023).
- [921] Republic of Costa Rica and 17 additional member states, "Recommendation for adoption of an additional disease as a neglected tropical disease. The case for snakebite envenoming." 2017. [Online]. Available:

https://cdn.who.int/media/docs/default-source/ntds/snakebite-envenoming/recommendation-for-snakebite-envenoming-for-adoption-of-additional-ntd.pdf?sfvrsn=c5c37234_4

- [922] L. Rågo, A. M. P. Marroquin, C. M. Nübling, and J. Sawyer, “Treating snake bites—a call for partnership,” *The Lancet*, vol. 386, no. 10010, p. 2252, 2015, doi: 10.1016/S0140-6736(15)01103-4.
- [923] J. Alger *et al.*, “A multi-sectorial approach for addressing the problem of snakebite envenoming in Honduras,” *Toxicon*, vol. 159, pp. 61–62, 2019, doi: 10.1016/j.toxicon.2019.01.005.
- [924] WHO, “Rabies and envenomings: a neglected public health issue : report of a Consultative Meeting,” *Who*, no. January, p. 32, 2007, Accessed: Feb. 14, 2023. [Online]. Available: http://www.who.int/bloodproducts/animal_sera/Rabies.pdf
- [925] T. Burki, “Resolution on snakebite envenoming adopted at the WHA,” *Lancet*, vol. 391, no. 10137, p. 2311, 2018, doi: 10.1016/S0140-6736(18)31314-X.
- [926] “WHO Executive Board recommends resolution on snakebite envenoming to World Health Assembly.” <https://www.who.int/news/item/26-01-2018-who-executive-board-recommends-resolution-on-snakebite-envenoming-to-world-health-assembly> (accessed Jan. 12, 2023).
- [927] “Webinar – Implementing the WHO Strategy for Prevention and Control of Snakebite Envenoming: Progress and plans.” <https://www.who.int/news-room/events/detail/2022/09/19/default-calendar/webinar-progress-and-plans-implementing-who-strategy-prevention-and-control-of-snakebite-envenoming> (accessed Jan. 12, 2023).
- [928] R. Minghui, M. N. Malecela, E. Cooke, and B. Abela-Ridder, “WHO’s Snakebite Envenoming Strategy for prevention and control,” *Lancet Glob Health*, vol. 7, no. 7, pp. e837–e838, 2019, doi: 10.1016/S2214-109X(19)30225-6.
- [929] J. Shiffman, “Donor funding priorities for communicable disease control in the developing world,” *Health Policy Plan*, vol. 21, no. 6, pp. 411–420, 2006, doi: 10.1093/heapol/czl028.
- [930] “Snakebite | Our Work | Wellcome.” <https://wellcome.org/what-we-do/our-work/snakebite> (accessed Jan. 12, 2023).
- [931] “Health - United Nations Sustainable Development.” <https://www.un.org/sustainabledevelopment/health/> (accessed Jan. 12, 2023).
- [932] C. Fitzpatrick and D. Engels, “Leaving no one behind: a neglected tropical disease indicator and tracers for the Sustainable Development Goals,” *Int Health*, vol. 8 Suppl 1, no. Suppl 1, pp. i15-18, 2016, doi: 10.1093/inthealth/ihw002.
- [933] “Global Health Observatory.” <https://www.who.int/data/gho> (accessed Jan. 18, 2023).
- [934] E. Tambo *et al.*, “Surveillance-response systems: the key to elimination of tropical diseases,” *Infect Dis Poverty*, vol. 3, no. 1, 2014, doi: 10.1186/2049-9957-3-17.
- [935] S. Bagcchi, “Experts call for snakebite to be re-established as a neglected tropical disease,” *BMJ*, vol. 351, p. h5313, 2015, doi: 10.1136/bmj.h5313.
- [936] I. D. Simpson and R. L. Norris, “The global snakebite crisis - a public health issue misunderstood, not neglected,” *Wilderness Environ Med*, vol. 20, no. 1, pp. 43–56, 2009, doi: 10.1580/08-WEME-CON-263.1.
- [937] “Kofi Annan: « La morsure de serpent est une grande crise de santé publique ignorée ».” https://www.lemonde.fr/idees/article/2018/06/26/kofi-annan-la-morsure-de-serpent-est-une-grande-crise-de-sante-publique-ignoree_5321260_3232.html (accessed Jan. 18, 2023).
- [938] “Remarks of Bill Gates, Harvard Commencement 2007 – Harvard Gazette.” <https://news.harvard.edu/gazette/story/2007/06/remarks-of-bill-gates-harvard-commencement-2007/> (accessed Feb. 14, 2023).
- [939] Trim Steve, “The Promising Emergence Of Venom-Derived Compounds.” Accessed: Aug. 29, 2023. [Online]. Available: <https://www.drugdiscoveryonline.com/doc/the-promising-emergence-of-venom-derived-compounds-0001>
- [940] M. Greener, “The next generation of venom-based drugs,” *Prescriber*, vol. 31, no. 4, pp. 28–32, Apr. 2020, doi: 10.1002/PSB.1837.
- [941] A. McDermott, “Venom back in vogue as a wellspring for drug candidates: How a new wave of research on venoms from an array of creatures could seed future pharma development,” *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 117, no. 19, pp. 10100–10104, May 2020, doi: 10.1073/PNAS.2004486117/ASSET/DD776D8B-D9A8-4028-8DF5-EFBE5132224D/ASSETS/GRAPHIC/PNAS.2004486117FIG03.JPEG.
- [942] K. A. Murray, G. Martin, and T. Iwamura, “Focus on snake ecology to fight snakebite,” *Lancet*, vol. 395, no. 10220, p. e14, 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(19)32510-3.
- [943] “Arrêté du 8 octobre 2018 fixant les règles générales de détention d’animaux d’espèces non domestiques - Légifrance.” <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000037491137/> (accessed Feb. 04, 2023).
- [944] “Faune sauvage captive | Ministères Écologie Énergie Territoires.” https://www.ecologie.gouv.fr/faune-sauvage-captive#scroll-nav__2 (accessed Feb. 04, 2023).
- [945] “Comment survivre à une morsure de serpent” <https://www.quebecpreppers.com/comment-survivre-a-une-morsure-de-serpent/> (accessed Feb. 04, 2023).
- [946] G. K. Isbister *et al.*, “Diagnostic 20-min whole blood clotting test in Russell’s viper envenoming delays antivenom administration,” *QJM: An International Journal of Medicine*, vol. 106, no. 10, pp. 925–932, 2013, doi: 10.1093/qjmed/hct102.

LES VENINS OPHIDIENS : UNE DUALITÉ. ENVENIMATIONS ET POTENTIEL THERAPEUTIQUE

Résumé

Le venin de serpent est source de fascination aux yeux de l'humanité par la dualité qui lui incombe. D'une part, le venin ophidien est dangereux. Plus de 200 espèces de serpents venimeux représentent une menace pour la santé publique ; les syndromes cliniques engendrés par leurs envenimations peuvent tuer en quelques heures. Elles sont responsables de 125 000 décès annuels dans le monde et de plus de 300 000 séquelles graves ; physiques, mentales et sociales. Prévenir et traiter les envenimations est un défi dans des pays à faibles ressources, où l'hôpital, souvent dépourvu de thérapeutiques, se situe à des heures de route. Le seul traitement étiologique efficace est l'antivenin ; il pourrait prévenir au moins 75 % des décès dus aux envenimations. Le succès de sa production repose sur trois éléments ; un produit sûr, efficace et à un prix abordable. Néanmoins, ces conditions sont rarement remplies et la crise dans la fourniture d'antivenins de qualité se détériore davantage chaque année.

D'autre part, le venin ophidien est extraordinairement intéressant d'un point de vue pharmacologique. Les toxines présentes en son sein ciblent la plupart des principales voies physiologiques. Ainsi, elles sont un puits inépuisable d'agents thérapeutiques potentiels contre des pathologies d'incidence planétaire. Le venin ophidien présente un intérêt contre les affections du système cardiovasculaire, de l'hémostase, de l'oncologie, de l'analgésie, de la neurologie et de la microbiologie. Par surcroît, ces toxines sont de remarquables outils pour la mise au point de dispositifs médicaux et de tests diagnostiques. Quatre médicaments à base de venin de serpent sont actuellement commercialisés en France.

Malgré leur importance, les envenimations ophidiennes ont été jusqu'ici largement ignorées par la science médicale. Elles n'ont bénéficié que de peu de soutien, de financement ou de programmes politiques visant à en réduire le fardeau. Seules des approches globales intégrées, pourront définitivement réduire la souffrance humaine liée aux envenimations, et révéleront aussi toute l'étendue du potentiel thérapeutique des venins ophidiens.

Mots-clés : Venin ; Serpents ; Envenimations ; Agents thérapeutiques ; Toxines

SNAKE VENOM: ENVENOMING AND THERAPEUTIC POTENTIAL

Abstract

Snake venom has fascinated Humankind because of its duality, at the same time deadly, and source of compounds with therapeutic potential. More than 200 species of venomous snakes pose a major threat to public health; the clinical syndromes resulting from their envenomations can kill within a few hours. Every year, Snakebite is responsible for 125,000 deaths worldwide and over 300,000 survivors presenting with serious physical, mental, and social sequelae. Preventing and treating envenoming is a challenge in developing nations, where hospitals, often devoid of adequate therapeutics, are located hours away from the victims. The only effective etiological treatment is antivenom, which could prevent at least 75 % of snakebite-related deaths. The success of antivenom therapy is based on three basic requirements: a safe, effective, and affordable product. Nevertheless, these conditions are rarely met and the supply chain of quality antivenoms deteriorates further each year.

Paradoxically, snake venom is also extraordinarily interesting from a pharmacological point of view. It is made of toxins that target most of the major physiological pathways. Thus, venom is an inexhaustible source of potential therapeutic agents against pathologies of global incidence. Snake venom is of interest in a wide array of medical fields: pathologies of the cardiovascular system, hemostasis, oncology, analgesia, neurology, and microbiology. Moreover, venom toxins are remarkable tools for the development of medical devices and diagnostic tests. Four drugs based on snake venom are currently marketed in France.

Despite its importance, Snakebite has so far been largely ignored by medical science. Impacted communities have received little support, funding, or policy programs to reduce their burden. Only integrated global approaches could reduce the human suffering linked to envenoming, and reveal the full extent of the therapeutic potential of snake venoms.

Keywords: Venom ; Snakes ; Envenomations ; Therapeutic agents ; Toxins