

ANNÉE 2015

N° 044

**THÈSE**  
**pour le**  
**DIPLÔME D'ÉTAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

par

**AHKONG Cyrielle**

-----

*Présentée et soutenue publiquement le 23 octobre 2015*

**Venins de serpents : entre toxicité et intérêt en  
thérapeutique humaine**

**Président : Mr Alain PINEAU, Professeur des universités-Praticien hospitalier de  
Toxicologie, Faculté de pharmacie de Nantes**

**Membres du jury:**

**Mr Fabrice PAGNIEZ, Maître de conférence universitaire de Parasitologie,  
Faculté de pharmacie de Nantes**

**Mme Delphine ROI, Docteur en pharmacie**

## Remerciements

Je remercie en tout premier lieu, Monsieur Fabrice PAGNIEZ, Maître de conférence de parasitologie à la Faculté de pharmacie de Nantes, d'avoir accepté d'encadrer la réalisation de ce travail. Je le remercie pour son aide, ses conseils et sa disponibilité tout au long de la réalisation de cette thèse.

Je remercie Monsieur Alain PINEAU, Professeur de toxicologie à la Faculté de pharmacie de Nantes, de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury.

Je remercie Madame le Docteur Delphine ROI, pharmacien à Nantes, d'avoir fait l'honneur d'accepter d'être présente dans mon jury de thèse. Je la remercie ainsi que toute l'équipe de la pharmacie Gellusseau pour leur accueil, leur aide ainsi que leur soutien lors de mon stage de fin d'étude.

Je remercie, bien évidemment, mes parents et ma sœur pour leur soutien sans faille, leur confiance et leur précieuse aide tout au long de ces années études et sans qui je ne serais pas arrivée jusque là.

Je remercie également mes amis pour ces superbes années passées ensemble.

Je remercie toutes les personnes qui de près ou de loin, d'une manière ou d'une autre, m'ont aidé et soutenu durant ces années d'études.

# Table des matières

Liste des abréviations .....	6
Liste des figures .....	7
Liste des tableaux.....	8
Liste des cartes .....	9
Introduction .....	10
<b>PARTIE I Généralités sur les serpents venimeux .....</b>	<b>12</b>
A- La classification des serpents venimeux .....	13
B- Répartition géographique des serpents venimeux.....	13
1) Colubridés .....	13
2) Atractaspididés .....	14
3) Elapidés.....	14
a) Elapidés marins.....	15
b) Elapidés Terrestres .....	15
4) Vipéridés.....	17
a) Causinés.....	17
b) Crotalinés.....	17
c) Vipéridés.....	18
C- Anatomie des serpents venimeux .....	18
1) Caractéristiques générales des serpents .....	18
a) Squelette.....	18
b) Peau.....	19
c) Organes internes.....	20
ii) L'appareil respiratoire : les poumons .....	21
iii) L'appareil digestif .....	21
iv) L'appareil urinaire .....	22
v) L'appareil reproducteur .....	22
d) Organes sensoriels.....	22
i) Vision .....	22
ii) Ouïe.....	23
iii) Odorat .....	23
iv) Fossettes thermosensibles .....	24
2) Appareils venimeux.....	24
a) Appareil venimeux aglyphe.....	26
b) Appareil venimeux opisthoglyphe .....	27
c) Appareil venimeux protéroglyphe .....	28
d) Appareil venimeux solénoglyphe .....	28
<b>Partie II Venins et envenimation .....</b>	<b>29</b>
A- Composition du venin.....	30
1) Constituants non protéiques.....	30
2) Constituants protéiques.....	30
a) Enzymes.....	30
i) Acétylcholinestérase .....	31
ii) L-amino acide oxydase (LAAO).....	31
iii) Phospholipases .....	31
iv) Protéases.....	32
v) Hyaluronidase .....	32
vi) Phosphoestérases .....	33
b) Toxines.....	33
i) Neurotoxines .....	34
ii) Cytotoxines.....	37
iii) Myotoxines.....	37
iv) Sarafotoxines.....	37
v) Désintégrines.....	38
c) Autres protéines.....	38
i) Facteur de croissance des nerfs .....	38

ii) Inhibiteurs et activateurs enzymatiques .....	38
iii) Dendropeptine .....	39
3) Variabilité du venin de serpent .....	39
B- Toxicité du venin de serpent .....	39
1) Action sur l'hémostase .....	41
a) Rappel physiologique de l'hémostase .....	41
b) Action vasculaire .....	42
c) Action plaquettaire .....	43
d) Action sur la coagulation.....	43
2) Action sur le système nerveux.....	44
a) Rappel de la transmission de l'influx nerveux au niveau de la jonction neuromusculaire .....	45
b) Blocage de l'influx nerveux .....	46
c) Stimulation de l'influx nerveux.....	46
3) Action sur les cellules.....	47
4) Action sur le processus inflammatoire.....	47
5) Action sur le système cardiovasculaire.....	48
C- Envenimation : épidémiologie, répartition, symptomatologie et prise en charge .....	49
1) Epidémiologie et répartition géographique.....	50
2) Symptomatologie.....	50
a) Syndrome vipérin.....	51
b) Syndrome cobraïque.....	54
c) Syndrome muscarinique.....	55
d) Syndrome cardiotoxique.....	55
e) Atteintes oculaires .....	56
3) Prise en charge.....	56
a) Conduite à tenir sur le lieu de la morsure.....	56
b) Prise en charge hospitalière.....	57
c) Immunothérapie .....	58
i) Principe de l'immunothérapie .....	58
ii) Indication et bénéfice/risque de l'immunothérapie.....	58
iii) Banque de sérums antivenimeux.....	59
<b>Partie III Venins et outils de développement thérapeutique .....</b>	<b>61</b>
A- Utilisation thérapeutique des serpents venimeux dans l'histoire.....	62
B- Homéopathie .....	63
C- Allopathie .....	64
1) Cardiologie.....	65
a) Les peptides potentialisant l'effet de la bradykinine et développement du premier médicament mis sur le marché dérivé du venin de serpent : le captopril.....	65
i) Les peptides potentialisant l'effet de la bradykinine .....	66
ii) Le développement du captopril .....	67
b) Molécule en développement dérivée des peptides natriurétiques ophidiennes.....	69
i) Peptides natriurétiques humains .....	70
ii) Peptide natriurétique ophidien : le DNP .....	71
iii) CD-NP Cenderitide.....	72
2) Hématologie .....	73
a) Médicaments mis sur le marché dérivés des désintégrines de venin de serpent .....	74
i) Les désintégrines .....	74
ii) Eptifibatide.....	74
iii) Tirofiban .....	76
b) Molécules dérivées des enzymes protéolytiques ophidiennes .....	78
i) Les sérine-protéases .....	78
i. Enzymes thrombiniques ophidiennes (TLE).....	78
ii. Ancrod.....	79
ii) Les métallo-protéases .....	80
i. Les enzymes fibrinolytiques .....	80
ii. La fibrolase.....	81
iii. L'alfiméprase.....	82
3) Cancérologie.....	83
i) La contortrostatine .....	85
ii) La vicrostatine .....	85

4) Analgésie.....	86
i) Acid Sensing Ions Channels : ASICs.....	87
ii) Les mambalgines .....	89
<b>Conclusion .....</b>	<b>90</b>
<b>Bibliographie .....</b>	<b>92</b>

## Liste des abréviations

ALF : Alfiméprase  
ACC : American college of cardiology  
AHA : American heart association  
AMM : Autorisation de mise sur le marché  
ANP : Peptide auriculaire natriurétique  
ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé  
ATU : Autorisation temporaire d'utilisation  
ASICs : Acid sensing ion channels  
AVC : Accident vasculaire cérébral  
BPP : Peptides potentialisant l'effet de la bradykinine  
BNP : Peptide natriurétique cérébral ou de type B  
BSA : Banque de sérums antivenimeux  
CAP : Centre anti-poisons  
CNP : Peptide natriurétique de type C  
CNRS : Centre de recherche national de la recherche scientifique  
DNP : Dendroaspis natriuretic peptide  
ECA : Enzyme de conversion de l'angiotensine I  
EMA : Agence Européenne du médicament  
FAD : Flavine adénine dinucléotide  
FDA : Food and Drug administration  
IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion  
LAAO : L-amino acide oxydase  
NEP : Endopeptidase neutre  
NPR : Natriuretic peptide receptor  
OAP : Occlusions artérielles périphériques  
PLA<sub>2</sub> : Phospholipases A<sub>2</sub>  
TLE : Enzymes thrombiniques

## Liste des figures

Figure 1 Photo du cobra royal <i>Ophiophagus hannah</i> (Wikimedia commons).....	17
Figure 2 Détermination des familles d'après la position des écailles; exemple chez les Colubridés et les Vipéridés (Pasquier J-L 2002).....	21
Figure 3 Schéma anatomique général d'une femelle couleuvre (Bauchot R et al 2005) ..	21
Figure 4 Schéma de l'oreille interne (Chippaux J-P. 2002).....	25
Figure 5 Tête de serpent: Fosses nasales et organe de Jacobson en transparence (Mattison C. 2008) .....	26
Figure 6 Appareil venimeux d'une espèce de la famille des Vipéridés <i>Daboia siamensis</i> ; (A) espèce disséqué et (B) schéma de l'appareil venimeux (Warell D. 2010).....	27
Figure 7 Denture des serpents (Chippaux J-P 2002).....	28
Figure 8 Photo de la couleuvre de Montpellier (Wikimedia commons) .....	29
Figure 9 Sites d'action des phospholipases (Chippaux J-P. 2002).....	33
Figure 10 Structure en "trois doigts" des neurotoxines alpha (Chippaux J-P 2002).....	37
Figure 11 Structures de l'endothéline et de la sarafotoxine (Mc Cleary R et al. 2013) .....	39
Figure 12 Schéma de l'hémostase (Sajevic T et al. 2011).....	44
Figure 13 Action des constituants du venin de serpent à différentes étapes du processus de l'hémostase (Chippaux J-P. 2002).....	46
Figure 14 Les différents sites d'action des neurotoxines ophidiennes (Larréché S et al. 2008) .....	47
Figure 15 Chronologie de l'apparition des symptômes lors d'une morsure par les vipéridés (Chippaux J-P. 2002) .....	53
Figure 16 Oedème, nécrose et inflammation suite à une morsure par <i>Bothrops atrox</i> (Warell D. 2010) .....	54
Figure 18 Amputation du bras suite au développement d'une gangrène après la morsure de <i>Bothrops atrox</i> (Gutiérrez J M et al. 2010) .....	53
Figure 17 Nécrose et gangrène après morsure par <i>Bitis arietans</i> (Chippaux J-P. 2006) ..	55
Figure 19 Saignement spontané de la gencive observé suite à une morsure par <i>Oxyuranus scutellatus canni</i> (Warell D. 2010) .....	56
Figure 20 Ptôse palpébrale bilatérale (A) et paralysie (B) caractéristique du syndrome cobraïque (Warell D. 2010)) .....	57
Figure 21 Alcool de vipère (Bauchot R et al 2005) .....	64
Figure 22 Photo de <i>Lachesis muta</i> (Wikimedia commons) .....	65
Figure 23 Photo de la Vipère brésilienne <i>Bothrops jararaca</i> (Wikimedia commons) .....	67
Figure 24 Structure du BPP 5a et du BPP 9a (Camargo A C et al. 2012) .....	68
Figure 25 Développement du captopril (Lewis R J et al. 2003).....	70
Figure 26 Photo du Mamba vert <i>Dendroaspis angusticeps</i> .....	71
Figure 27 Structure des peptides natriurétiques humains (Vink S et al. 2010).....	72
Figure 28 Structure du CNP, DNP et CD-NP (Lee C et al. 2009).....	74
Figure 29 Photo de <i>Sistrurus miliarius barbouri</i> .....	77
Figure 30 Photo de la vipère <i>Echis carinatus</i> .....	78
Figure 31 Structure de l'échistatine (Mion G et al. 2002) .....	78
Figure 32 Comparaison des sites catalytiques de la thrombine et des TLE (A,B et AB) au niveau du fibrinogène (Castro H et al. 2004).....	80
Figure 33 Photo de la vipère mocassin à tête cuivrée <i>Agkistrodon contortrix contortrix</i> ..	83
Figure 34 Structure tridimensionnelle de la fibrolase (Swenson S et al. 2005).....	83
Figure 35 Structure tridimensionnelle de la mambalgine 2 (Schroeder C et al. 2014).....	89
Figure 36 Photo de Mamba noir <i>Dendroaspis polylepsis polylepsis</i> (Wikimedia commons) .....	89
Figure 37 Répartition des canaux ASICs dans le système nerveux central et périphérique (Deval E et al 2010).....	90

## Liste des tableaux

Tableau 1 Principales toxines présentes dans les venins de serpents (Quinton L. 2006)	34
Tableau 2 Relation entre les composants protéiques du venin de serpent et leurs effets cliniques .....	40
Tableau 3 Gradation des signes cliniques d'une envenimation par les serpents (Mion G et al. 2002) .....	51
Tableau 4 Gradation clinico-biologique du syndrome vipérin et du syndrome cobraïque .....	57
Tableau 5 Gradation clinico-biologique et prise en charge d'une envenimation par les Vipères (Haro L. 2012) .....	59
Tableau 6 Sérums antivenimeux disponibles à la BSA (Darsonval A et al. 2010) .....	60
Tableau 7 Médicaments dérivés du venin de serpent mis sur le marché (Fox JW et al. 2007) .....	64
Tableau 8 Effets des désintégrines extraits du venin de serpent sur les cellules cancéreuses (Sarray S et al. 2013).....	85

## Liste des cartes

Carte 1 Répartition géographique des Colubridés (Mattison C. 2008) .....	14
Carte 2 Répartition géographique des Elapidés terrestres (Mattison C. 2008) .....	15
Carte 3 Répartition géographique des Vipéridés (Mattison C. 2008) .....	17
Carte 4 Epidémiologie et répartition des envenimations (Gutiérrez J Met al. 2010).....	49

## **Introduction**

De tous les temps, les serpents ont toujours été l'objet de crainte, de fascination et de vénération pour de nombreuses civilisations, cultures et religions. Les mythes, les légendes et les croyances relatifs aux serpents sont très nombreux. Le serpent fait partie des animaux qui est le plus souvent redouté par les Hommes. Néanmoins, il n'est pas toujours associé à un côté négatif mais peut aussi être associé dans certaines civilisations à une image positive comme la santé, la connaissance, la fécondité. Dans l'Antiquité, le serpent est associé au dieu de la médecine et à l'art de guérir. Il est aujourd'hui emblème de nombreuses professions de santé dont notamment la pharmacie. Le caducée pharmaceutique représente un serpent qui s'enroule autour de la coupe d'Hygie déesse de la santé, de la propreté et de l'hygiène.

Parmi les 3000 espèces actuelles de serpents réparties sur l'ensemble des continents, à l'exception de l'Antarctique, environ 600 d'entre elles sont des espèces venimeuses et donc potentiellement dangereuses pour l'Homme.

Le venin de serpent est un mélange complexe de composants, biologiquement et pharmacologiquement, actifs comprenant des composés protéiques ainsi que des molécules non protéiques. Le rôle de ce venin, qui est connu pour varier en fonction de la famille de serpents, de l'espèce et de l'âge, a non pas pour rôle principal l'auto-défense mais l'immobilisation et la digestion des proies.

La complexité et la variabilité des venins de serpents expliquent l'extrême diversité de leurs effets biologiques et des symptômes qui en découlent lors d'une envenimation. Les morsures de serpents constituent un véritable problème de santé publique qui reste encore méconnu à ce jour. Les serpents causent de nombreux accidents dans beaucoup de régions du globe et ce préférentiellement dans les zones tropicales rurales. Cependant dans les pays occidentaux comme la France, les serpents deviennent de plus en plus fréquemment des animaux de compagnie et sont ainsi potentiellement une source d'envenimation. La prise en charge de cette dernière, constitue une réelle urgence médicale. Cette prise en charge, symptomatologique et/ou spécifique est principalement basée sur la connaissance de la composition des venins ainsi que sur son mode d'action.

Au delà de l'intérêt de la connaissance de la composition et du mode d'action des venins pour la prise en charge des morsures et pour le développement de l'immunothérapie, de nombreux chercheurs se sont intéressés au venin dans la perspective intéressante de développer de nouveaux médicaments.

Dans un premier temps, nous décrirons de façon générale les serpents venimeux, en exposant leur classification, leur répartition géographique, leurs caractéristiques anatomiques générales ainsi que les différents types d'appareil venimeux.

Ensuite dans un deuxième temps, nous étudierons les composants des venins et leurs effets toxicologiques. Nous présenterons également au cours de cette partie les envenimations et leur prise en charge.

Et enfin dans un troisième temps, nous évoquerons la place du venin de serpent dans l'histoire, la place du venin de serpent en homéopathie ainsi que la place qu'a le venin de serpent dans la thérapeutique humaine en prenant l'exemple de différents composants du venin utilisés comme modèle de développement de nouveaux médicaments.

**PARTIE I**  
**Généralités sur les serpents venimeux**

## **A- La classification des serpents venimeux.**

La rareté des fossiles des serpents, fait que les origines et les relations évolutives des serpents sont controversées. Les serpents appartiennent à la classe des Reptiles et constituent avec les lézards et les amphibènes (« lézard-vers » d'apparence proche des vers de terre) l'ordre des Squamates. Le sous-ordre des serpents comprend environ 3000 espèces actuelles. De nombreuses années de recherche sur la phylogénie des serpents ont permis de décrire deux grands infra-ordres : l'infra-ordre des Scolécophidiens et l'infra-ordre des Aléthinothidiens (Vidal N et al. 2002). Les Scolécophidiens regroupent les serpents les plus primitifs qui sont des serpents fousseurs de petites tailles, présentant une ouverture de bouche limitée et se nourrissant de petites proies (termites et fourmis). L'infra-ordre des Aléthinothidiens regroupe les serpents dits typiques, qui sont caractérisés par leur capacité à ingérer des proies plus grosses que le diamètre de leur corps. Au sein de l'infra-ordre des Aléthinothidiens nous nous intéresserons à la super famille des Caenophidia. Les Caenophidia, qui représentent 80% des 3000 espèces de serpents (Vidal N et al. 2007), sont des serpents avancés qui regroupent les familles des serpents venimeux qui injectent de la salive toxique au sein de leurs proies. Les familles de serpents venimeux sont aux nombres de quatre : les Colubridés, les Atractaspididés, les Elapidés et les Vipéridés. Ces quatre familles sont réparties sur différentes régions du globe.

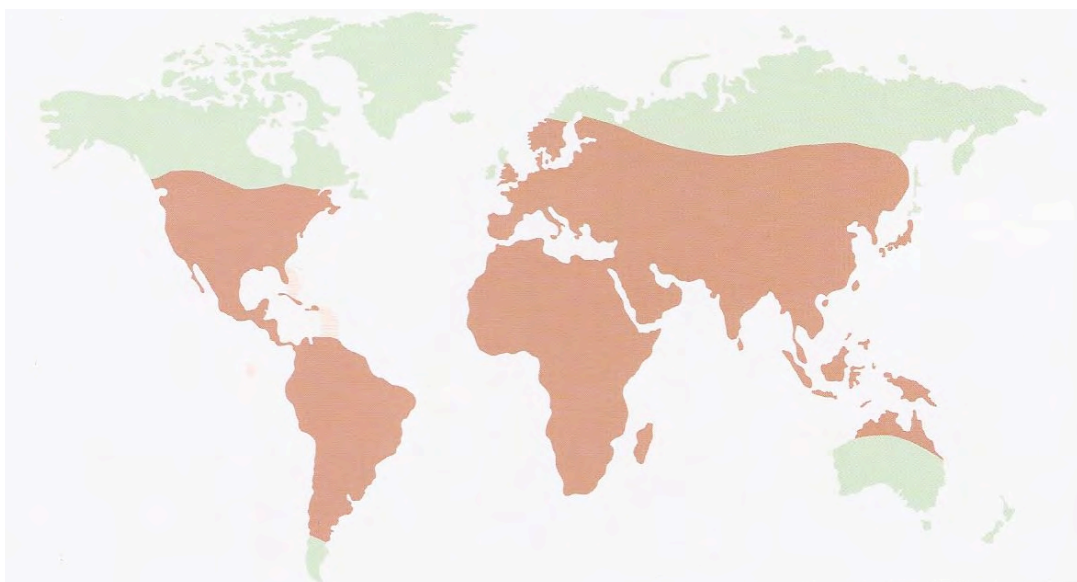
## **B- Répartition géographique des serpents venimeux**

Les serpents se retrouvent sous toutes les latitudes entre les deux cercles polaires. Cependant, c'est surtout dans la zone tropicale que se trouvent les espèces les plus dangereuses et les peuplements les plus importants.

### **1) Colubridés**

Les Colubridés, plus connus sous le nom de couleuvres, représentent de nos jours la famille qui regroupe la majorité des serpents soit 250 genres et 1400 espèces. Cependant parmi toutes ces espèces, peu de serpents sont venimeux et ne présentent donc pas un grand danger pour l'Homme. Ce sont des serpents cosmopolites qui sont présents sur la plupart des continents (Carte 1). Les serpents venimeux appartenant aux Colubridés sont présents de façon plus restreinte en Europe, Amérique du Nord et Australie. Sur le continent africain les Colubridés venimeux sont représentés par trois

genres principaux : *Dispholidus*, *Thelotornis*, et *Toxicodryas*. Sur le continent Sud Américain les genres retrouvés sont *Tachymenis*, *Philodryas*, *Oxybelis* et *Clelia*. Les genres *Rhabdophis* sont retrouvés en Asie. Le genre *Boiga* est quant à lui un genre qui est présent à la fois en Asie et en Australie. Et pour terminer un genre venimeux retrouvé dans la région méditerranéenne : le *Malpolon* (Chippaux J-P. 2002).



**Carte 1 Répartition géographique des Colubridés (Mattison C. 2008)**

## 2) Atractaspididés

Les espèces de la famille des Atractaspididés sont retrouvées en Afrique subsaharienne et au Moyen-Orient. Cette famille constitue un cas particulier de famille de serpents venimeux car un seul genre est venimeux et a la capacité d'inoculer du venin dans leur proie. Ce genre est *Atractaspis* communément appelé vipère taupe ou vipère fouisseuse (Chippaux J-P. 2002).

## 3) Elapidés

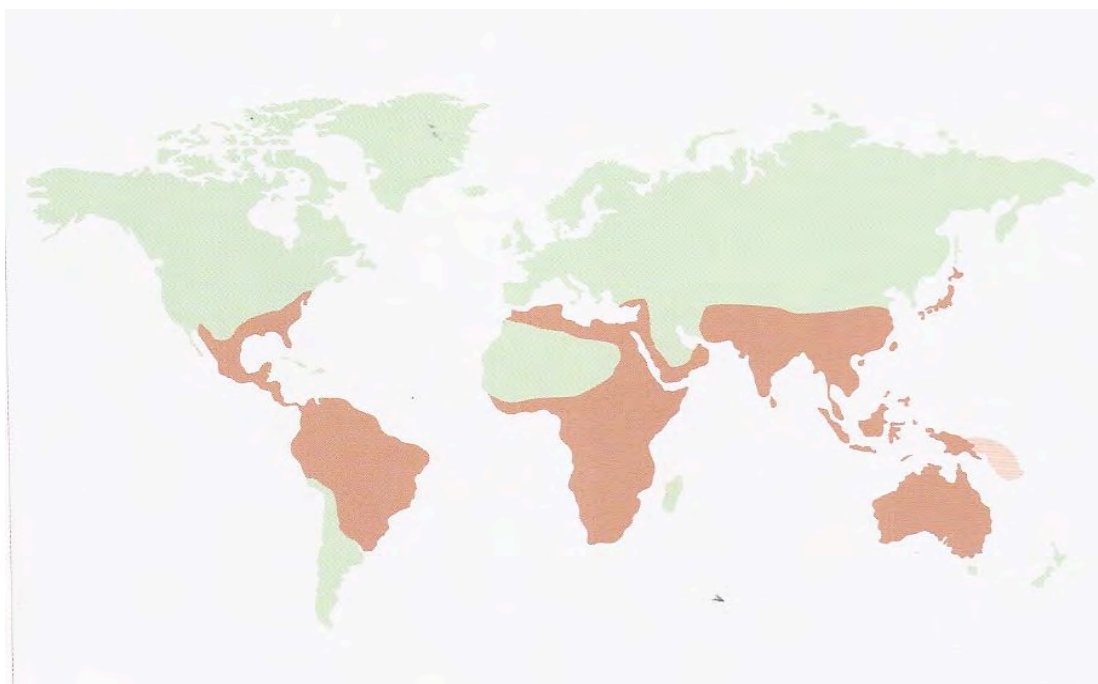
Les Elapidés constituent une famille importante de serpents venimeux et sont repartis sur presque tous les continents mais sont mieux représentés dans l'hémisphère sud que dans l'hémisphère nord. Ils comptent dans leur rang les serpents les mieux connus. Cette famille comprend 60 genres et environ 300 espèces et regroupe à la fois des serpents d'origine marine et d'origine terrestre.

### a) Elapidés marins

Les Elapidés marins sont répartis dans les océans chauds et tempérés de l'hémisphère sud, à l'exception de l'océan Atlantique. Les principales espèces retrouvées sont *Hydrophis ornatus*, *Enhydrina schistosa*, *Laticauda laticaudata*, *Laticauda semifasciata* et *Pelamis platurus*. Ils sont responsables de très peu de cas de morsures et d'inoculation de venin, et sont potentiellement dangereux pour les pêcheurs et les plongeurs.

### b) Elapidés Terrestres

Les Elapidés terrestres peuplent une grande partie du monde à l'exception de l'Europe. Cette famille réunit les serpents les plus dangereux et redoutés dont les cobras, les mambas, les serpents corail et les serpents venimeux d'Australie (Carte 2).



**Carte 2 Répartition géographique des Elapidés terrestres (Mattison C. 2008)**

#### **Afrique**

Une très grande partie de l'Afrique est peuplée par les Elapidés. Les genres rencontrés sont *Dendroaspis*, *Naja*, *Pseudohaje*, *Elapsoidea*, *Aspidelaps*, *Paranaja* et *Walterinnesia*. Parmi ces genres, les plus connus sont les *Dendroaspis* et le *Naja*, respectivement appelés mamba et cobra.

Les mambas sont présents exclusivement sur le continent africain et vivent dans les forêts et les savanes. L'espèce la plus grande est la plus caractéristique des mambas est le mamba noir, *Dendroaspis polylepis*.

Le genre *Naja* est quant à lui, réparti aussi bien en Afrique et en Asie. Les espèces de *Naja* présentes en Afrique sont le *Naja haje*, *Naja nigricollis*, *Naja mossambica* et *Naja melanoleuca*.

### Asie

Les genres qui sont rencontrés en Asie sont les bongares (*Bungarus*), plusieurs genres apparentés aux serpents corail (*Calliophis* et *Maticora*) et les cobras (*Naja*). Le plus grand serpent venimeux du monde est retrouvé en Asie et est le cobra royal, *Ophiophagus hannah* (Figure 1).



Figure 1 Photo du cobra royal *Ophiophagus hannah* (Wikimedia commons)

### Amérique

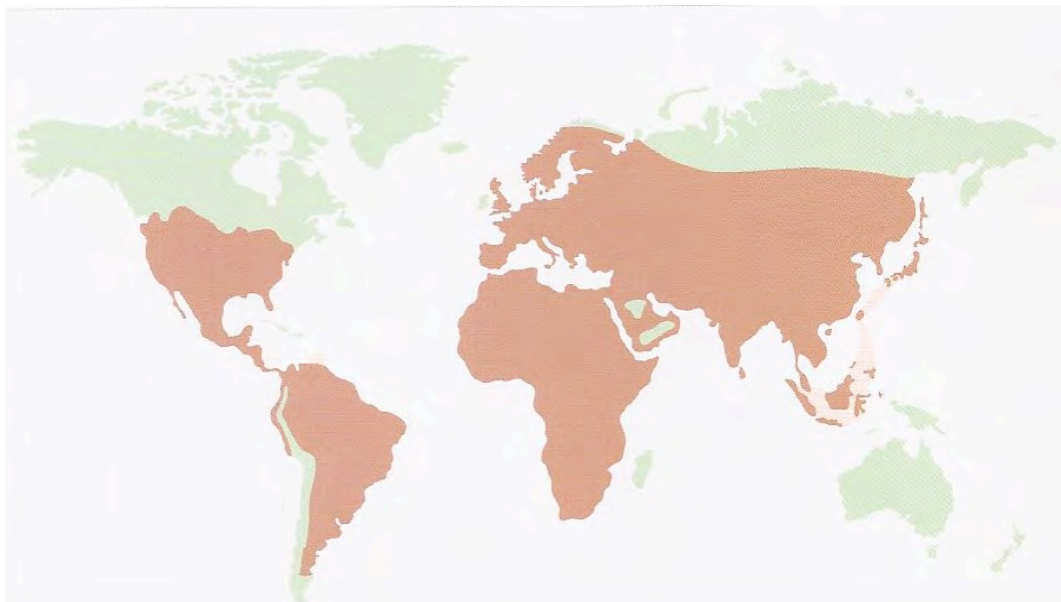
Les Elapidés qui sont retrouvés en grande majorité en Amérique sont les serpents corail. Les genres présents sont *Micrurus* et *Micruroides*. Ils sont retrouvés majoritairement au sud-est des Etats-Unis, au Mexique, en Amérique centrale et en Amérique du sud jusqu'en Argentine.

### Australie

Les Elapidés occupent l'ensemble du continent Australien. Ils sont particulièrement nombreux et diversifiés. Ils regroupent plus de 30 genres et une centaine d'espèces dont deux espèces qui sont les plus représentées : *Oxyuranus scutellatus* et *Notechis scutatus*. L'*Oxyuranus scutellatus*, ou taipan, possède un des venins les plus dangereux au monde et est retrouvé au nord-est de l'Australie et également en Papouasie- Nouvelle-Guinée. Quant à *Notechis scutatus*, ou serpent tigre de l'est, il est retrouvé dans le sud-est de l'Australie et possède un venin ayant une propriété neurotoxique puissante.

#### 4) Vipéridés

Les Vipéridés, divisés en 3 sous-familles différentes (Causinés, Vipérinés et Crotalinés), sont répartis sur l'ensemble des continents (Carte 3). Cette famille compte 33 genres et 235 espèces (Chippaux J-P. 2002).



Carte 3 Répartition géographique des Vipéridés (Mattison C. 2008)

##### a) Causinés

Les Causinés, sous-famille la plus primitive des Vipéridés, forment une sous-famille d'un seul genre : *Causus* (Vipère du cap) rencontré essentiellement en Afrique.

##### b) Crotalinés

Les Crotalinés sont présents en Amérique du Nord, en Amérique Latine et en Asie. De part leur morphologie les crotalinés sont séparés en trois tribus : les *Crotalini*, les *Agkistrodontini* et les *Lachesini*.

Les *Crotalini* se composent de serpents à sonnette. Ils sont répartis en deux genres, *Crotalus* et *Sistrurus*, et sont présents en Amérique du Nord.

Les *Agkistrodontini* sont répartis en Asie et en Amérique. Ils sont constitués des genres : *Agkistrodon*, *Calloselasma*, *Deinagkistrodon*, *Gloydius* et *Hypnale*.

Les *Lachesini* sont composés des genres *Lachesis*, *Bothrops* et leurs genres apparentés. Ils sont présents en Amérique centrale et en Amérique Latine.

### c) Vipérinés

Les Vipérinés également appelés vipères vraies, sont constitués d'une dizaine de genre retrouvée en Europe, en Afrique, en Asie ainsi que dans la péninsule Arabique. Les genres *Vipera*, *Daboia*, *Macrovipera*, *Pseudocerastes* et *Eristocophis* sont présents en Europe, en Asie et dans la péninsule arabe. Les genres *Bitis*, *Atheris* et *Adenorhinos* sont retrouvés en Afrique. Le genre *Cerastes* en Afrique du Nord et au Moyen Orient. Le genre *Echis* s'étend de l'Afrique de l'ouest à l'Inde et au Sri Lanka.

## C- Anatomie des serpents venimeux

### 1) Caractéristiques générales des serpents

#### a) Squelette

Le squelette du serpent est restreint et est essentiellement représenté par les vertèbres, les côtes et le crâne. Il n'a ni sternum, ni ceinture scapulaire ni omoplates. Cependant, quelques espèces possèdent des vestiges de ceinture pelvienne.

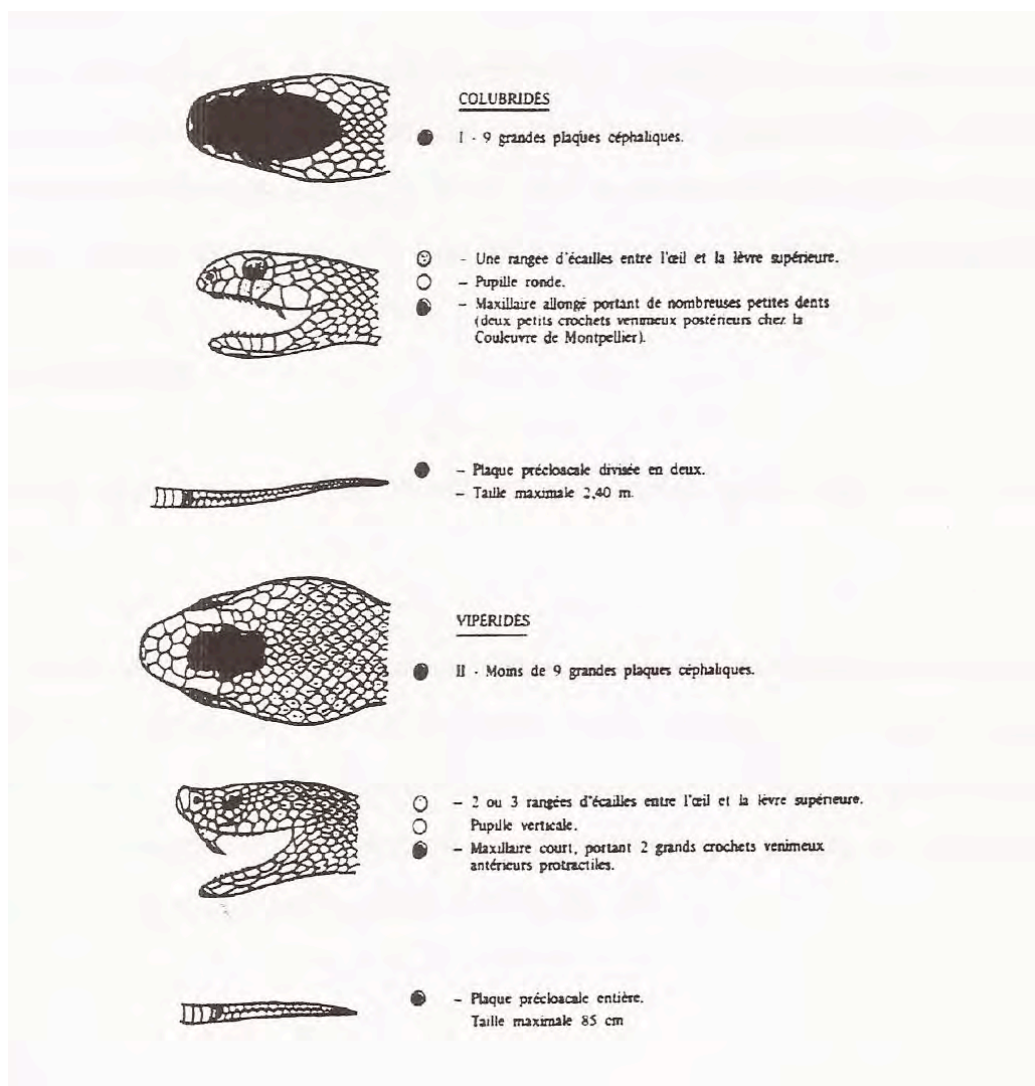
Les serpents sont composés d'un très grand nombre de vertèbres allant de cent à plus de quatre cent pour les serpents les plus grands. Chaque vertèbre est reliée à une paire de côtes sauf au niveau de la queue. Ce grand nombre de vertèbres permet aux serpents d'avoir une grande souplesse lors des mouvements.

Le crâne des serpents est une structure d'os fins très articulés. Les os des mâchoires supérieure et inférieure sont reliés de façon souple au crâne, ce qui permet une grande mobilité. Cette grande mobilité des mâchoires par rapport au reste du crâne permet aux serpents l'ingestion de proies de taille supérieure à leur diamètre. De plus les deux moitiés de la mâchoire inférieure, sont jointes par un ligament élastique, ce qui leur permet de s'éloigner l'une de l'autre et donc d'augmenter la capacité buccale (Mattison C. 2008).

## b) Peau

La peau des serpents est recouverte d'écailles. Ces dernières sont des zones épaisses de l'épiderme qui jouent un rôle dans la protection mécanique contre l'usure de la peau et dans la locomotion. Les écailles peuvent être de forme, de taille et de texture différentes. Il existe différents types d'écailles : les écailles dorsales, ventrales, céphaliques et sous-caudales. La grande variété de la forme et de la disposition des écailles, permet l'identification et la distinction des différentes familles, espèces et sous espèces (Figure2).

Lors de la croissance l'épiderme des serpents se décolle et constitue la mue. La fréquence des mues varie en fonction de l'âge et en fonction des espèces (Bauchot R et al. 2005).



**Figure 2 Détermination des familles d'après la position des écailles; exemple chez les Colubridés et les Vipéridés (Pasquier J-L 2002)**

### c) Organes internes

La disposition des organes internes s'adapte à la morphologie spécifique longiligne du serpent (Figure 3).

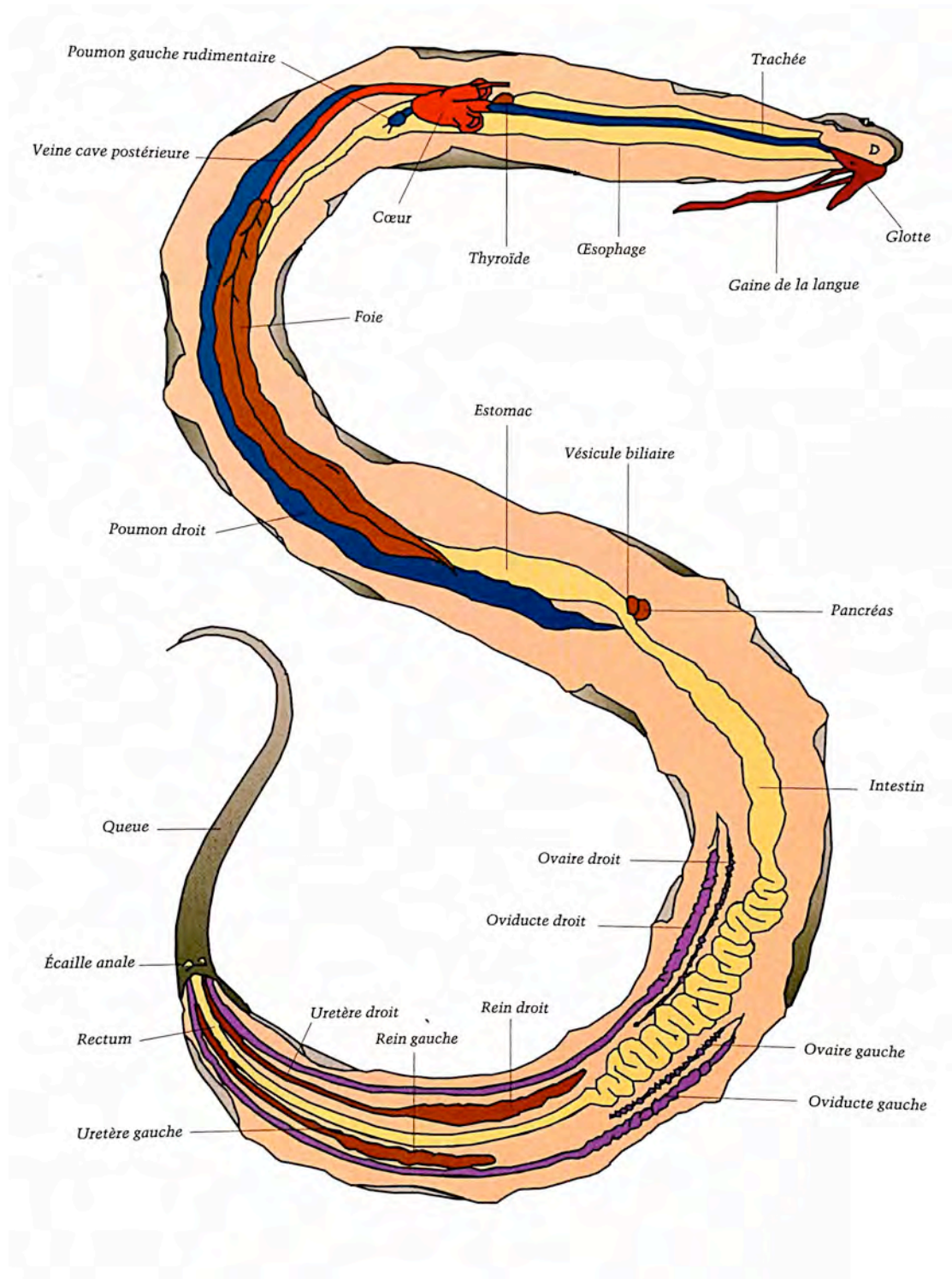


Figure 3 Schéma anatomique général d'une femelle couleuvre (Bauchot R et al 2005)

### i) L'appareil circulatoire : le cœur

Le cœur des serpents est allongé et asymétrique. Il possède deux oreillettes et un ventricule. Une séparation existe entre les deux moitiés du ventricule, ce qui permet d'éviter le mélange entre le sang artériel oxygéné et le sang veineux. En fonction du mode de vie du serpent, la position du cœur peut varier, mais il est le plus souvent situé au tiers antérieur pour avoir un équilibre de répartition du sang dans toutes les positions du serpent.

### ii) L'appareil respiratoire : les poumons

Le poumon droit est très volumineux et représente le quart du corps du serpent (Chippaux J-P. 2002). La plupart des serpents ont un poumon gauche atrophié qui représente que 1 à 2% de la longueur du poumon droit, ou peut être absent chez certaines espèces.

Chez certaines espèces de serpent, il existe un poumon supplémentaire situé en avant du poumon droit, appelé poumon trachéen qui fournit une capacité respiratoire supplémentaire lors de l'ingestion de nourriture. En effet au cours de l'ingestion de proies volumineuses, certaines parties du poumon droit sont comprimées et ne peuvent plus assurer la capacité respiratoire. Ainsi en augmentant la longueur du poumon droit, le poumon trachéen permet de faire passer l'air à travers le poumon droit en agissant comme une pompe à air (Bauchot R et al. 2005) (Mattison C. 2008).

### iii) L'appareil digestif

Les serpents sont des prédateurs carnivores dont le tube digestif est marqué par la forme longiligne et par la capacité à ingérer de très grosses proies.

L'œsophage est plissé et est pourvu d'une paroi musculeuse, ce qui facilite sa dilatation lors du passage d'une proie ainsi que la progression de la proie au niveau de l'estomac. L'estomac est également une structure très musclée qui se termine par une valvule annulaire qui conduit à l'intestin. Compte tenu de la forme longiligne du serpent, l'intestin de ce dernier est moins replié et est plus court que chez d'autres animaux. L'intestin mène au coprodéum qui constitue la chambre d'accumulation des fèces et se termine par le cloaque qui permet l'élimination des fèces.

#### iv) L'appareil urinaire

L'appareil urinaire du serpent est constitué de deux reins qui contiennent de nombreux néphrons qui permettent la filtration des urines. Les serpents n'ont pas de vessie. L'urine aboutit au niveau du cloaque où elle sera éliminée avec les fèces.

#### v) L'appareil reproducteur

La majorité des serpents est ovipare, c'est à dire que la femelle pond des œufs après la fécondation. Certains serpents sont quant à eux dit ovovivipares, les œufs formés après fécondation sont maintenus à l'intérieur de la femelle jusqu'à l'éclosion.

Le mâle et la femelle possèdent des organes reproducteurs allongés et pairs.

Le mâle possède des testicules allongés et est pourvu d'organes copulateurs pairs, les hémipénis, qui sont rétractés au repos dans une gaine de la queue. Ils possèdent un corps caverneux qui permet d'assurer la rigidité et une érection hors de la fente cloacale. La femelle possède quant à elle des ovaires qui sont allongés et des hémiclitoris.

#### d) Organes sensoriels

##### i) Vision

A part les serpents appartenant à l'infra-ordre des Scolécophidiens dont les yeux sont atrophiés, les serpents disposent d'un large champ visuel allant de 120 à 140 degrés et bénéficient d'une vision binoculaire ce qui leur permet d'apprécier les distances et les reliefs. Ils n'ont pas de paupières et les yeux sont protégés par une écaille fixe transparente qui tombe régulièrement lors de la mue avec le reste de l'épiderme. Les yeux des serpents sont capables d'une accommodation visuelle et donc de réaliser une mise au point des images, cela grâce à la contraction des muscles ciliaires qui permet au cristallin de se déplacer d'avant en arrière.

En fonction des serpents, la pupille est ronde ou elliptique (horizontale ou verticale).

Les cellules visuelles de la rétine des serpents présentent une grande diversité et varient en fonction des différentes espèces d'ophidiens. La rétine des serpents les moins évolués, ne comporte que des cellules visuelles de types bâtonnets qui permettent la vision crépusculaire et nocturne en noir et blanc. La rétine des boas et des pythons contient en plus des bâtonnets, des cônes qui permettent la vision diurne et colorée. La rétine des espèces les plus évoluées tels que les couleuvres, les cobras et les vipères,

comporte une déclinaison relativement complexe des bâtonnets et des structures différentes de cônes.

La fonction visuelle intervient rarement seule et est accompagnée par une autre fonction sensorielle, l'odorat qui joue un rôle important dans l'univers perceptif des serpents.

## ii) Ouïe

L'ouïe qui est un sens peu développé chez les serpents, ne joue pas un rôle essentiel.

Les serpents n'ont pas d'oreille externe, ont une oreille moyenne presque inexistante mais possèdent une oreille interne qui diffère peu des mammifères et qui connaît une organisation particulière (Figure 4).

L'oreille moyenne ne comprend ni tympan, ni caisse du tympan, ni trompe d'eustache et est représentée par la columelle qui est articulée avec l'os carré de la mâchoire.

Les canaux semi-circulaires, l'utricule et le saccule, présents au niveau de l'oreille interne, assurent la fonction d'équilibration. La membrane basilaire du canal cochléaire de l'oreille interne, est dévolu à l'audition et perçoit les vibrations transmises par l'os carré par l'intermédiaire de la columelle.

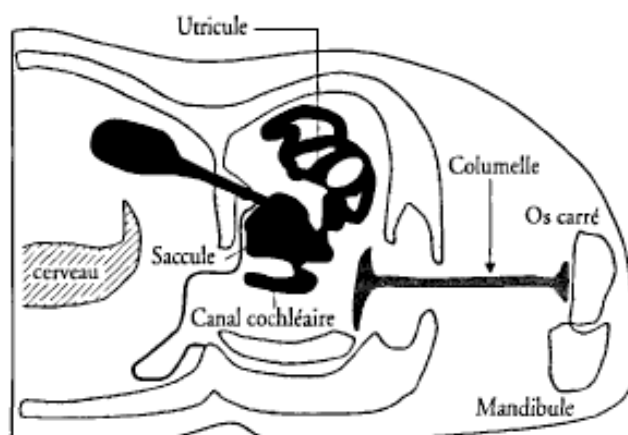


Figure 4 Schéma de l'oreille interne (Chippaux J-P. 2002)

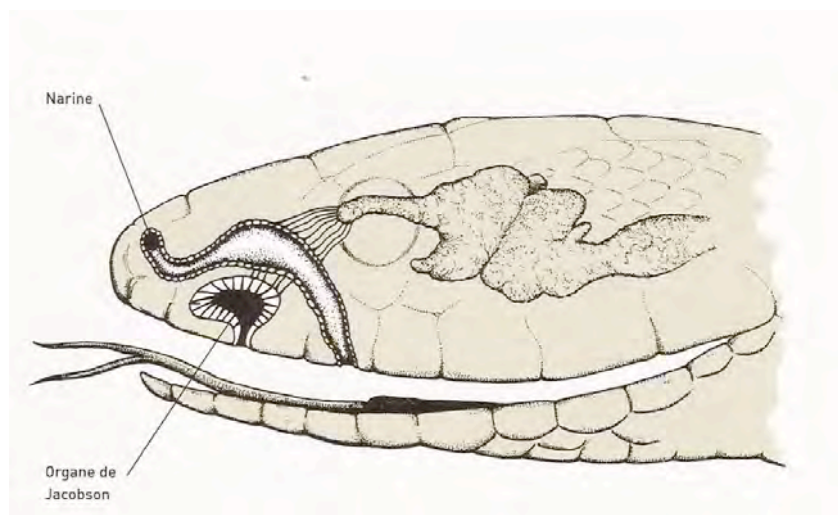
## iii) Odorat

Contrairement à l'ouïe, l'odorat est une fonction sensorielle très développée chez les serpents.

Un organe spécifique aux serpents est impliqué dans l'olfaction : l'organe voméronasal ou l'organe de Jacobson qui est situé sur la partie antérieure de la tête, sous les fosses nasales et qui s'ouvre au plafond de la cavité buccale. L'organe est relié par des nerfs au

lobe olfactif du cerveau (Figure 5). Les cellules sensorielles de l'organe de Jacobson réagissent au contact des substances présentes sur les deux extrémités de la langue bifide du serpent.

Cette fonction joue un rôle essentiel dans la prédation, le mécanisme de défense et le comportement sexuel.



**Figure 5 Tête de serpent: Fosses nasales et organe de Jacobson en transparence (Mattison C. 2008)**

#### iv) Fossettes thermosensibles

Les fossettes thermosensibles sont présentes uniquement chez les crotales et chez certaines espèces de Boïdés (boas et pythons). Ces fossettes sont tapissées d'une couche de cellules épithéliales contenant des capteurs thermiques et jouent un rôle dans la prédation des animaux à sang chaud (oiseaux et mammifères). Chez les Crotales les fossettes thermosensibles sont appelées fossettes loréales. Ces dernières sont situées de chaque côté de la tête entre la narine et l'œil.

## 2) Appareils venimeux

Au cours de l'évolution des reptiles la fonction venimeuse s'est particulièrement développée parmi les serpents mais tardivement et dans un nombre limité de familles.

L'appareil venimeux est un dispositif complexe, qui comprend des glandes qui synthétisent le venin, et un système d'injection constitué par des dents modifiées en crochets ou organes inoculateurs (Figure 6).

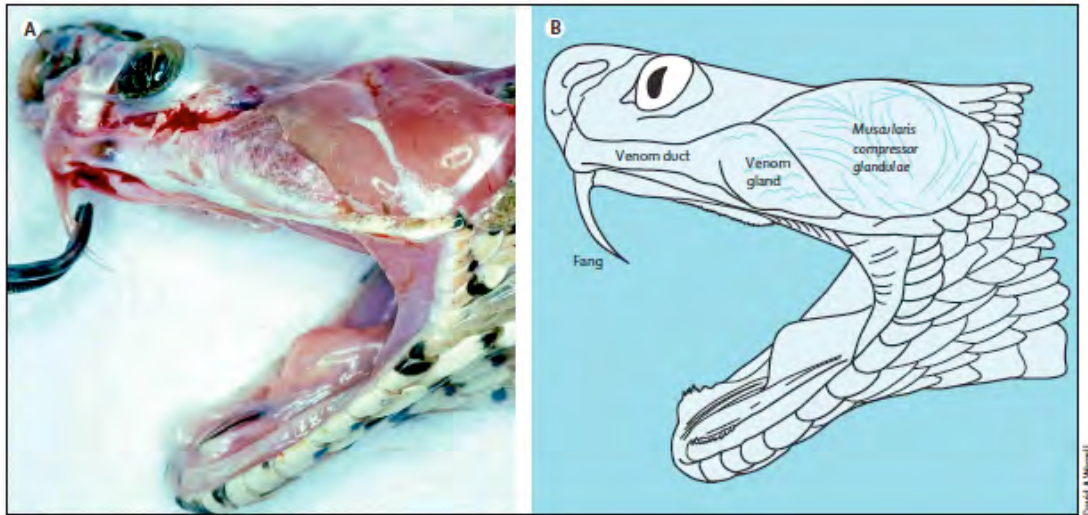
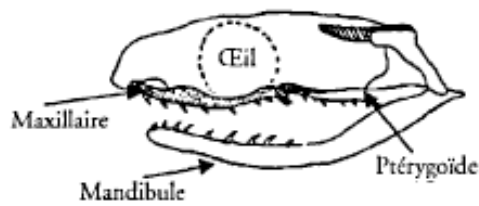


Figure 1: Venom apparatus of Russell's viper (*Daboia siamensis*)  
 (A) Dissected specimen. (B) Annotated diagram of dissected specimen.

**Figure 6 Appareil venimeux d'une espèce de la famille des Vipéridés *Daboia siamensis*; (A) espèce disséquée et (B) schéma de l'appareil venimeux (Warell D. 2010)**

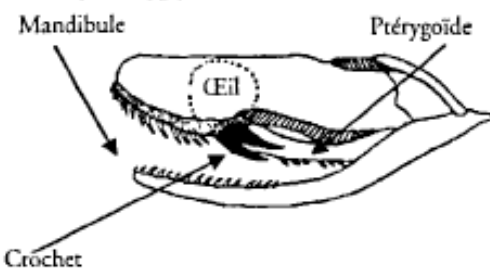
Les glandes venimeuses sont apparues au cours de l'évolution à partir des glandes salivaires situées en région temporale (Chippaux J-P et al. 2006) (Larréché S et al. 2010). Les crochets venimeux sont des grandes dents spécialisées, canaliculées ou sillonnées qui facilitent l'introduction du venin dans la chair de la victime lors d'une morsure. (Goyffon M et al. 2008). Ces crochets sont souvent séparés des autres dents par un espace appelé diastème.

La disposition des organes inoculateurs a permis la distinction de plusieurs types d'appareils venimeux : aglyphe, opisthoglyphe, protéroglyphe et solénoglyphe (Figure 7).



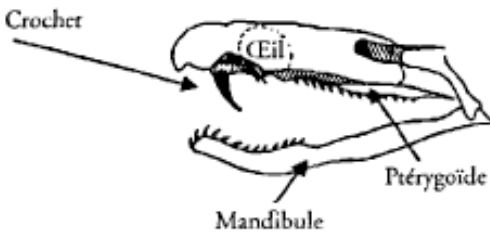
**Aglyphes :**

- dents pleines,
- absence de glande venimeuse,
- boas, pythons et la majorité des couleuvres.



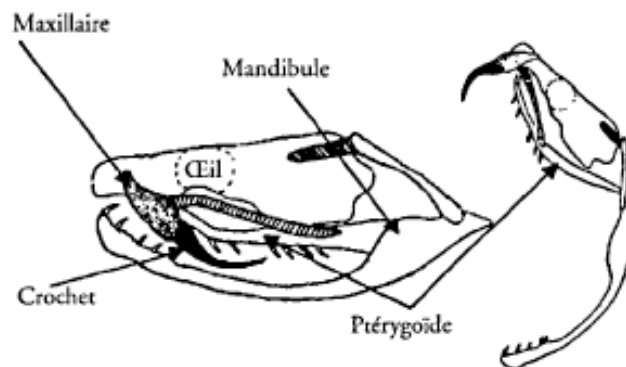
**Opisthoglyphes :**

- crochets en arrière du maxillaire (au niveau de l'œil) et creusés d'un sillon médian,
- présence de glandes venimeuses,
- le reste des couleuvres, venin hémotoxique.



**Protroglyphes :**

- crochets en avant du maxillaire qui est fixe,
- présence de glandes venimeuses,
- cobras et mambas, venin neurotoxique.



**Solénoglyphes :**

- crochets en avant du maxillaire qui est mobile,
- présence de glandes venimeuses,
- vipères et crotales, venin hémotoxique et nécrosant.

Figure 7 Denture des serpents (Chippaux J-P 2002)

a) Appareil venimeux aglyphe

Les aglyphes sont des serpents qui sont dépourvus de crochet venimeux capable d'inoculer leur salive toxique ou leur venin. Ce groupe est constitué des boas, des pythons et de la majorité des Colubridés (couleuvres). Malgré l'absence de crochet venimeux, les Colubridés aglyphes sécrètent de la salive dotée de propriété plus ou moins toxique et cela grâce à la glande de Duvernoy. La glande de Duvernoy est partagée par d'autres groupes que les serpents, et ne correspond pas forcément à une glande

venimeuse dans la mesure où son rôle n'est pas univoque ni constant. Cette glande varie en taille, en volume et en structure histologique en fonction des espèces de Colubridés. Elle produit un liquide entre salive et venin (Chippaux J-P 2002). La glande de Duvernoy présente une lumière collectant la sécrétion venimeuse qui s'écoule ensuite dans un canal excréteur débouchant sur la face externe du maxillaire. La diffusion du venin par les Colubridés est peu efficace car la glande de Duvernoy a une faible capacité de stockage et n'est directement associé à aucun muscle.

#### b) Appareil venimeux opisthoglyphe

Les opisthoglyphes possèdent un maxillaire raccourci par rapport aux aglyphes, et des crochets sillonnés qui se situent en arrière du maxillaire. Le sillon du crochet est placé dans le prolongement du canal efférent de la glande de Duvernoy. Le crochet venimeux est précédé de petites dents coniques, parfois pourvues d'un sillon mais qui ne sont pas connectées à une glande venimeuse. Ce type de denture est représenté chez environ un tiers de la famille des Colubridés, comme la couleuvre de Montpellier (*Malpolon monspessulanus*) (Figure 8), seul représentant des opisthoglyphes en France.



**Figure 8 Photo de la couleuvre de Montpellier  
(Wikimedia commons)**

### c) Appareil venimeux protéroglyphe

Les protéroglyphes possèdent un ou plusieurs crochets fixes, courts et sillonnés, situés à l'avant du maxillaire. Ces crochets sont suivis de dents pleines, dont la taille diminue progressivement d'avant en arrière. Cette denture est caractéristique des Elapidés (mambas, cobras, bongares, serpents corail, serpents venimeux d'Australie). La glande venimeuse des Elapidés est logée dans la région temporale et est reliée au crochet directement par un canal excréteur. La glande présente une lumière relativement réduite avec de nombreux granules de sécrétion au sein des cellules sécrétrices séreuses. En plus de la glande venimeuse, les Elapidés possèdent une glande muqueuse accessoire allongée le long du canal venimeux (Vidal N. 2010).

Chez certaines espèces de cobras, la disposition de l'ouverture du sillon permet à la fois la morsure et la projection de leur venin en visant préférentiellement les yeux.

### d) Appareil venimeux solénoglyphe

Les solénoglyphes possèdent le système d'injection de venin le plus élaboré. Deux familles appartiennent au groupe des solénoglyphes : les Vipéridés et les Atractaspididés.

Ils présentent de longs crochets mobiles fixés à l'avant du maxillaire qui est extrêmement réduit. De part la taille réduite du maxillaire, ce dernier ne possède qu'un crochet venimeux et pas de dents pleines. Les crochets sont, au repos, repliés le long du maxillaire, et basculent vers l'avant lors de la morsure. De plus, ces crochets sont pourvus d'un canalicule clos sur toute la longueur, qui débouche à l'extrémité apicale du crochet. La glande venimeuse est reliée directement au crochet par un canal excréteur.

Les Vipéridés possèdent une glande venimeuse à large lumière avec peu de granules de sécrétion au sein des cellules séreuses et est située au niveau temporal. Cette glande est associée à une glande muqueuse accessoire située sur la partie antérieure du canal venimeux (Vidal N. 2010).

Le genre *Atractaspis*, seul venimeux de la famille des Atractaspididés, possède une glande venimeuse particulière avec une lumière relativement large et allongée. Et contrairement aux Vipéridés et Elapidés, ils ne possèdent pas de glande muqueuse accessoire différenciée.

# **Partie II**

## **Venins et envenimation**

## A- Composition du venin

La composition des venins de serpents est la plus complexe de tous les venins et de tous les poisons. En effet, le venin de serpent est un mélange protéique et non protéique complexe qui a suscité l'attention de nombreux scientifiques dès la fin du 17<sup>ème</sup> siècle. Parmi les nombreux scientifiques il faut citer Lucien Bonaparte qui en 1843, a purifié la vipérine. L'analyse fine du venin n'a pu être réalisée que progressivement en fonction des progrès technologiques dans le domaine de la séparation, de la purification et de l'identification des substances.

### 1) Constituants non protéiques

Outre les constituants protéiques, les venins contiennent des substances non protéiques dont le rôle exact dans le venin n'est pas très bien défini. Il est composé de substances organiques telles que des lipides, des carbohydrates, des amines biogènes ou encore des ions comme le zinc, le magnésium, le fer ou le cobalt ; éléments indispensables à l'expression de divers enzymes contenus dans le venin.

### 2) Constituants protéiques

Les protéines constituent 90 à 95% du poids sec des venins et sont responsables des effets biologiques et toxiques de ces derniers. Elles peuvent être classées en trois groupes : les enzymes dont la toxicité aiguë est généralement faible, les toxines qui participent à l'essentiel de la toxicité des venins de serpents et les protéines caractérisées par leurs propriétés biologiques.

#### a) Enzymes

Un enzyme est une protéine de poids moléculaire élevé capable de transformer avec une grande efficacité un élément défini appelé substrat. Les venins de serpents renferment de nombreux enzymes aux spécificités très variées. Ils sont riches en enzymes hydrolytiques jouant un rôle important dans la digestion des proies. Certains enzymes contribuent à l'action toxique du venin et d'autres augmentent les effets pharmacologiques du venin. Il existe six principales catégories d'enzymes : l'acétylcholinestérase, le L-amino acide oxydase, les phospholipases, les protéases, la hyaluronidase et les phosphoestérases.

### i) Acétylcholinestérase

L'acétylcholinestérase est un enzyme capable de catalyser l'hydrolyse de l'acétylcholine, médiateur chimique principal de l'influx nerveux des vertébrés, en choline et en acétate. Cet enzyme d'un poids moléculaire de 126 kDa est constitué de deux monomères de 63 kDa et comporte un pont disulfure (Chippaux J-P 2002). L'acétylcholinestérase est présente en concentration élevée dans le venin de la famille des Elapidés à l'exception des mambas. La toxicité de l'enzyme est mal connue. Elle ne présente pas de toxicité seule et n'agit pas de façon synergique avec d'autres composés toxiques du venin (Kang T S et al. 2011).

### ii) L-amino acide oxydase (LAAO)

Le LAAO est un enzyme d'un poids moléculaire de 110 à 180 kDa, qui appartient à la classe des oxydoréductases. Il est présent chez toutes les espèces venimeuses et catalyse la transformation d'un acide aminé en conformation L dans sa forme  $\alpha$  cétonique. Cet enzyme est lié par une liaison covalente à un cofacteur d'oxydo-réduction qui est la flavine adénine dinucléotide (FAD) dérivant de la riboflavine (vitamine B2). Le cofacteur FAD donne sa couleur plus ou moins jaune au venin. Il existe une variation de la concentration de ce cofacteur entraînant une variation de couleur du venin chez les différentes espèces de serpents. A part son rôle dans la coloration du venin, de nombreux chercheurs ont démontré que le LAAO contribue à la toxicité du venin. Il inhibe l'agrégation plaquettaire, induit l'apoptose et entraîne une cytotoxicité (Izidoro L F M et al. 2014).

### iii) Phospholipases

Les phospholipases sont des enzymes qui en présence de l'ion calcium catalysent l'hydrolyse des phospholipides libres ou membranaires. Selon leur site d'hydrolyse on distingue plusieurs types de phospholipases : A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, C et D (Figure 9).

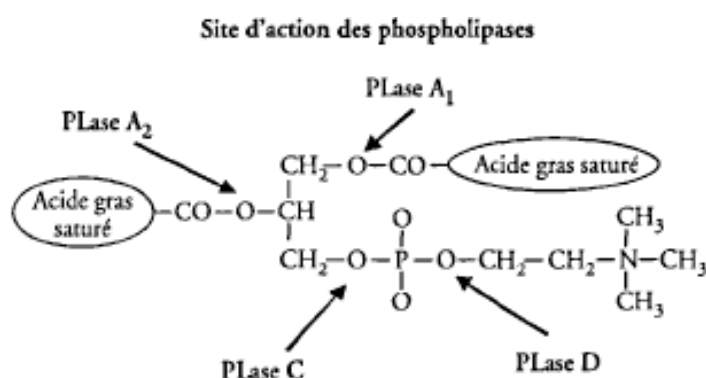


Figure 9 Sites d'action des phospholipases (Chippaux J-P. 2002)

Les phospholipases les plus largement représentées dans le venin de nombreuses espèces de serpents sont les phospholipases A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>). Les PLA<sub>2</sub> extraites du venin de serpent se composent d'environ 120 acides aminés et agissent sur de nombreux systèmes physiologiques. Certaines PLA<sub>2</sub> agissent à plusieurs niveaux de la coagulation et en particulier sur la transformation de prothrombine en thrombine (Larreché S et al. 2008). Ils agissent également sur l'agrégation plaquettaire, la transmission neuromusculaire (Chippaux J-P 2002) ainsi qu'au niveau de la réaction inflammatoire (Koh D C I et al. 2006). Les PLA<sub>2</sub> potentialisent l'action d'autres constituants du venin. De part ses diverses actions, les PLA<sub>2</sub> jouent un rôle important dans la toxicité du venin.

#### iv) Protéases

Les protéases, présentes en majorité dans les venins des Vipéridés, catalysent des réactions qui clivent les liaisons peptidiques des protéines. Ces enzymes interfèrent avec la cascade de réactions de la coagulation sanguine. Elles sont classées en deux groupes : les métallo-protéases et les sérine-protéases.

##### Les métallo-protéases

Les métallo-protéases dont le poids moléculaire est compris entre 15 et 100 kDa, constituent environ 20 à 60% des protéines totales du venin des Vipéridés. La présence d'un ion métallique, principalement le zinc, est indispensable à leur fonctionnement. Leur activité catalytique s'exerce préférentiellement sur la membrane basale de l'endothélium vasculaire. Les métallo-protéases sont responsables du saignement, local et systémique, observé lors d'une morsure de serpent. Leur activité hémorragique et leur spécificité sont proportionnelles à leur poids moléculaire (Limam I et al. 2010).

##### Les sérine-protéases

Les sérine-protéases sont des glycoprotéines mono ou bicaténaires de 20 à 100 kDa qui se lient à leur substrat grâce à une sérine. Ils interviennent dans la régulation et le contrôle de la coagulation, de la fibrinolyse et de l'agrégation plaquettaire (Chippaux J-P 2002).

#### v) Hyaluronidase

La hyaluronidase, enzyme d'un poids moléculaire compris entre 33 et 110 kDa, est présente dans la plupart des venins de serpents. Elle catalyse l'hydrolyse de l'acide hyaluronique qui est un constituant important de la matrice extra cellulaire et qui joue

un rôle dans la cohésion du tissu conjonctif. De part son action d'hydrolyse sur l'acide hyaluronique, elle entraîne une modification de perméabilité de la peau et favorise alors une meilleure diffusion du venin. La hyaluronidase contribue ainsi à une action du venin au niveau tissulaire et potentialise l'action des composants du venin au niveau systémique (Fox J W. 2013).

#### vi) Phosphoestérases

Les principaux phosphoestérases présents dans la plupart des venins de serpents sont les phosphodiesterases et les endonucléases. Les endonucléases hydrolysent les acides nucléiques (ADN et ARN) au niveau des liaisons entre les paires de bases. Tandis que les phosphodiesterases hydrolysent la liaison séparant le phosphore de l'oxygène placé en position 3' du ribose ou désoxyribose. Cependant l'implication des phosphoestérases dans la physiopathologie de l'envenimation est encore mal connue et s'explique par l'intérêt minime que porte les chercheurs sur ces enzymes (Fox J W. 2013).

#### b) Toxines

Les venins de serpents possèdent une grande variété de toxines capables d'immobiliser les proies voire de les tuer. Ces toxines sont des protéines de poids moléculaire variable mais qui est en général inférieur à 30 kDa et donc moins massives que les enzymes. Elles ont pour la plupart la propriété de pouvoir se fixer sur un récepteur spécifique, le plus souvent membranaire, dont elles inhibent ou perturbent le fonctionnement. Le tropisme des toxines va dépendre de la distribution anatomique des récepteurs reconnus. Leur tropisme peut être cardiaque, neurologique, musculaire ou indifférencié.

Durant ces dernières années de nombreuses toxines de venin de serpent ont été isolées et identifiées (Tableau 1). Elles peuvent être classées en fonction de leur structure ou de leur mode d'action. Les toxines peuvent être classées en cinq familles principales : les neurotoxines, les cytotoxines, les myotoxines, les sarafotoxines et les désintégrines.

Toxines	Gammes de masse (kDa)	Nombre de ponts disulfures	Cible biologique et spécificité	Effet
<b>Dendrotoxines</b>	7-8	3	Canaux potassium neuronaux	
<b>Fasciculines</b>	7	4	Inhibiteur de l'acétylcholinestérase	Contractions musculaires fortes, brèves et répétées
<b>Neurotoxines présynaptiques</b>	Plusieurs sous-unités de 13 à 14 kDa	6 à 8 ponts disulfures	Blocage de la libération de l'acétylcholine-canaux potassium ( $\beta$ -bungarotoxine)	Action phospholipasique Paralysie des muscles respiratoires
<b>Muscariniques</b>	7-8	4	Partie muscarinique du récepteur cholinergique du système nerveux central	
<b>Myotoxines</b>	5	3	Inhibiteur des canaux calcium et potassium	Nécrose
<b>Sarafotoxines</b>	2-3	2	Récepteurs des endothélines	Action vasoconstrictrice

**Tableau 1 Principales toxines présentes dans les venins de serpents (Quinton L. 2006)**

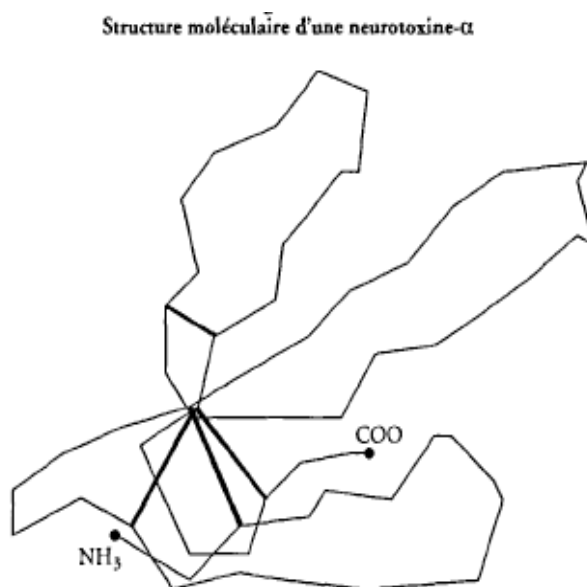
#### i) Neurotoxines

Les neurotoxines constituent un ensemble de protéines particulièrement étudiées. Elles sont principalement présentes dans les venins des serpents de la famille des Elapidés mais peuvent également être retrouvées dans certains venins de Vipéridés et de Colubridés. Les neurotoxines ophidiennes peuvent être séparées en deux groupes : les toxines qui inhibent la transmission synaptique (neurotoxines post et présynaptiques), dites inhibitrices et les toxines qui facilitent la transmission synaptique (dendrotoxines et fasciculines), dites facilitatrices.

#### Neurotoxines postsynaptiques

Les neurotoxines postsynaptiques sont le plus souvent présentes dans le venin des Elapidés et ont une action qui est comparable à celle du curare au niveau des récepteurs nicotiniques cholinergiques. Elles possèdent une structure dite en « trois doigts » car leur repliement global est caractérisé par la formation de trois boucles (Figure 10). Elles sont composées d'une seule chaîne peptidique dont la rigidité est assurée par des ponts disulfures. Il existe trois types de neurotoxines postsynaptiques curarisantes qui sont classés en fonction de leurs nombres en acides aminés et en pont disulfures : les neurotoxines- $\alpha$  courtes (60 à 62 acides aminés, quatre ponts disulfures), les neurotoxines- $\alpha$  longues (66 à 74 acides aminés, cinq ponts disulfures) et les neurotoxines- $\kappa$  (66 à 70 acides aminés, cinq ponts disulfures). Cette différence leur confère des affinités différentes pour les récepteurs nicotiniques. En effet, les

neurotoxines- $\alpha$  ont une plus grande affinité pour les récepteurs nicotiques situés au niveau de la jonction neuromusculaire que les neurotoxines- $\kappa$ . De plus, les neurotoxines- $\alpha$  longues se lient et se dissocient du récepteur plus lentement que les courtes, ce qui leur confère une action plus prolongée (Larréché S et al. 2008).



**Figure 10** Structure en "trois doigts" des neurotoxines alpha (Chippaux J-P 2002)

Outre les neurotoxines postsynaptiques curarisantes, certaines neurotoxines postsynaptiques isolées du venin de *Dendroaspis* (mamba) se fixent préférentiellement sur les récepteurs muscariniques cholinergiques. Ces toxines de poids moléculaire moyen de 7,5 kDa sont dites toxines muscariniques et ont une structure voisine des neurotoxines curarisantes (Chippaux J-P 2002) (Larréché S et al. 2008).

D'autres neurotoxines postsynaptiques n'agissent ni sur les récepteurs nicotiques ou muscariniques mais sur les récepteurs adrénergiques comme c'est le cas de la vipotoxine qui est une neurotoxine isolée du venin du Vipéridés *Daboia russelii* (Larréché S et al. 2008).

### Neurotoxines présynaptiques

Les neurotoxines présynaptiques ou neurotoxines- $\beta$  sont des  $\text{PLA}_2$  neurotoxiques qui constituent un modèle de transformation d'enzymes dont la fonction primaire est de dégrader les phospholipides, vers des toxines fonctionnelles capables de reconnaître des cibles sur les membranes présynaptiques. La sous-unité élémentaire est constituée d'une chaîne polypeptidique de 120 acides aminés et de 6 à 8 ponts disulfures. Les

neurotoxines- $\beta$  sont réparties en deux classes structurales : les neurotoxines- $\beta$  monocaténares et les neurotoxines multicaténares (Larréché S et al. 2008).

Les neurotoxines- $\beta$  monocaténares sont constituées d'une seule sous-unité phospholipasique. Elles sont essentiellement retrouvées dans le venin des Vipéridés et chez certains Elapidés. Certaines de ces neurotoxines ont une homologie de structure avec les PLA<sub>2</sub> rencontrées dans le pancréas des mammifères comme la notexine isolée du venin de *Notechis scutatus* ou la pseudexine isolée du venin *Pseudechis porphyriacus*. Les autres neurotoxines- $\beta$  monocaténares sont constituées d'une chaîne polypeptidique de même taille mais dont la séquence en acides aminés diffère de celle des PLA<sub>2</sub> pancréatiques.

Les neurotoxines-  $\beta$  multicaténares sont aussi bien décrites dans le venin des Elapidés que dans le venin des Vipéridés. Ils résultent d'une association de deux ou cinq sous-unités identiques ou différentes et dont un des polypeptides porte la fonction phospholipasique. Il existe une dizaine de neurotoxines appartenant au groupe des neurotoxines- $\beta$  multicaténares. La première neurotoxine présynaptique isolée est la  $\beta$ -bungarotoxine qui provient du venin de *Bungurus multicinctus*. Elle est formée de deux polypeptides différents reliés par un pont disulfure. Une des deux sous-unités porte la fonction phospholipasique dont la séquence est similaire à la séquence d'acides aminés des phospholipases pancréatiques. Et la seconde sous-unité est homologue aux dendrotoxines.

#### Dendrotoxines

Les dendrotoxines aussi appelées toxines présynaptiques facilitatrices sont présentes essentiellement dans les venins de mambas. Ces toxines qui ont des similitudes structurales avec les inhibiteurs de protéases pancréatiques, sont constituées de 59 à 60 acides aminés et de trois ponts disulfures (Harvey A L. 2001).

#### Fasciculines

Les fasciculines sont des polypeptides composées de 61 acides aminés et de 4 ponts disulfures. D'un point de vue structurale, ces toxines appartiennent à la famille des toxines à « trois doigts ». Tout comme les dendrotoxines, les fasciculines sont isolées des venins de mambas.

## ii) Cytotoxines

Les cytotoxines également appelées cardiotoxines ou cytolytines, sont présentes essentiellement dans les venins de *Naja* (cobras) et regroupent une cinquantaine de polypeptides. Elles appartiennent à la famille des toxines adoptant une conformation « trois doigts » et sont constituées de 59 à 62 acides aminés et de 4 ponts disulfures. Ces toxines ont pour cible les cellules excitables et entraînent une dépolarisation rapide et irréversible de la membrane cytoplasmique de ces dernières. Elles interviennent également dans la toxicité cellulaire des venins de serpents (Kini R M et al. 2010).

## iii) Myotoxines

Les peptides myotoxiques sont retrouvés essentiellement dans les venins de crotales. Ces toxines dont le poids moléculaire est de 5 kDa sont dépourvues d'activité enzymatique et sont constituées de 42 à 45 acides aminés et de 3 ponts disulfures. Elles se fixent sur les canaux ioniques des cellules musculaires et provoquent leur nécrose. (Chippaux J-P.2002).

## iv) Sarafotoxines

Les sarafotoxines sont des toxines uniquement présentes dans le venin de serpent du genre *Atractaspis*. Elles représentent à elles seules la quasi totalité de l'effet biologique du venin. Les sarafotoxines dont le poids moléculaire est d'environ 2,5 kDa, sont constituées de 21 acides aminés et de deux ponts disulfures. Ces toxines sont de puissants vasoconstricteurs qui sont, sur un plan fonctionnel et structural, très proches des endothélines, hormones vasoconstrictrices chez les mammifères. Les sarafotoxines et endothélines ont environ 60% d'homologie (Figure 11). Les sarafotoxines se lient aux muscles de plusieurs organes dont l'utérus, l'aorte, l'intestin, les vaisseaux sanguins et le muscle cardiaque (Ducancel F et al 2008).

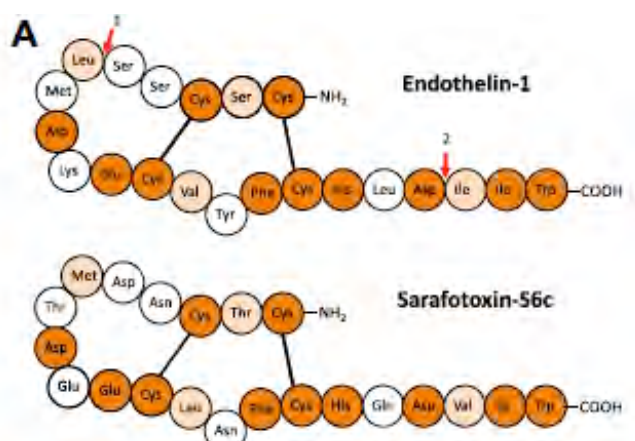


Figure 11 Structures de l'endothéline et de la sarafotoxine (Mc Cleary R et al. 2013)

#### v) Désintégrines

Les désintégrines sont des protéines toxiques riches en cystéines présentes dans les venins de Vipéridés. Elles sont constituées de 49 à 84 acides aminés, de 4 à 7 ponts disulfures et ont un poids moléculaire qui varie entre 5 et 15 kDa. Elles présentent une conformation mono ou hétérodimérique et sont classées en trois groupes en fonction du nombre d'acides aminés et de ponts disulfures. Elles agissent en inhibant les intégrines qui sont des protéines transmembranaires jouant un rôle important au niveau des processus d'adhésion, de migration et de croissance cellulaire (Chippaux J-P. 2002).

#### c) Autres protéines

Les venins de serpents contiennent des protéines qui sont surtout caractérisées par leurs propriétés biologiques. Cependant elles peuvent être toxiques à des doses très élevées et peuvent présenter une activité enzymatique.

Nous citerons ici quelques exemples de protéines tels que le facteur de croissance des nerfs, les inhibiteurs et activateurs enzymatiques et la dendropeptine.

##### i) Facteur de croissance des nerfs

Le facteur de croissance des nerfs a été découvert par hasard et pour la première fois dans le venin du Vipéridés *Agkistrodon piscivorus* et est aussi présent dans le venin de certains Elapidés. Il est dépourvu de toxicité et d'activité enzymatique. Il induit la différenciation des neurones sensoriels des ganglions sympathiques (Mc Cleary R et al. 2013).

##### ii) Inhibiteurs et activateurs enzymatiques

Ces protéines qui sont dépourvues d'effet toxique, présentent un grand intérêt au niveau pharmacologique. La plupart de ces inhibiteurs ou de ces activateurs enzymatiques, particulièrement abondants dans les venins de Vipéridés, sont caractérisés par une action très spécifique au niveau des facteurs de coagulation sanguine. Outre le rôle de ces protéines au niveau de la coagulation, le venin de certains serpents possède des inhibiteurs enzymatiques qui agissent au niveau du système rénine-angiotensine impliqué dans la régulation de la tension artérielle.

### iii) Dendropeptine

La dendropeptine qui présente un intérêt au niveau pharmacologique est une protéine isolée du venin de *Dendroaspis angusticeps*. Compte tenu de sa structure et de ses propriétés, la dendropeptine fait partie de la famille des facteurs cardiaques natriurétiques physiologiques.

### 3) Variabilité du venin de serpent

La composition du venin de serpent, structure biochimique et proportions des différentes protéines, est très variable. Cette variabilité de la composition du venin a été constatée depuis très longtemps de part la différence des effets cliniques observée lors d'une morsure de serpent. Comme nous l'avons précédemment vu, il existe une variabilité entre les différentes familles des serpents venimeux. En effet les venins d'Elapidés sont riches en toxines alors que les venins de Vipéridés sont riches en enzymes. Des variations peuvent également être observées au sein d'une même espèce et de la sous-population géographique considérée ainsi qu'au sein d'une même fratrie.

#### **B- Toxicité du venin de serpent**

La complexité et la variabilité des venins rendent difficile la description précise des actions du venin selon les espèces de serpents. Néanmoins il est possible de classer les principales actions des venins en différentes catégories : action sur l'hémostase, sur le système nerveux, sur les cellules, sur le processus inflammatoire et sur le système cardiovasculaire (Tableau 2).

	Exemples de toxines	Serpents (familles, genres ou espèces)	Effet(s)
<b>Toxines à « trois doigts »</b>	$\alpha$ -bungarotoxines	<i>Bungarus sp</i>	Paralysie due au blocage des récepteurs nicotiniques cholinergiques
<b>Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I et peptides potentialisant l'effet de la bradykinine</b>	-	Vipéridés	Hypotension
<b>Acétylcholinestérase</b>	-	Elapidés	Paralysie due à une diminution de la concentration en acétylcholine
<b>Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase</b>	Fasciculines	<i>Dendroaspis sp</i>	Bloc neuromusculaire par dépolarisation qui se traduit par des contractions musculaires fortes, brèves et répétées
<b>Désintégrines et métalloprotéases (ADAM)</b>	Hémorragines (atrolysine, jararhagine) ; protéines pro-coagulantes (fibrolase, écarine, activateur du facteur X issu du venin de la vipère de Russell)	Vipéridés, Elapidés	Destruction de la membrane basale de l'endothélium entraînant des troubles de la perméabilité, des hémorragies locales ou systémiques, nécrose
<b>AVIT protéines riches en résidus cystéine</b>	Toxine intestinale du Mamba (prokinéticine)	<i>Dendroaspis polylepsis</i>	Spasmes intestinaux douloureux, hyperalgésie, effet sur le système nerveux central
<b>Facteur du venin de cobra, fraction 3 du complément (C3)</b>	Facteur du venin de Cobra	Elapidés, Vipéridés	Domage tissulaire
<b>Peptides myotoxiques</b>	Crotamine et crotasine	sous espèces de <i>Crotalus durissus</i>	Spasme et nécrose musculaire
<b>Lectines de type C calcium dépendantes</b>	Rhodocytine	<i>Calloselasma rhodostoma</i>	Effets plaquettaires
<b>Protéines riches en cystéine</b>	-	Elapidés, Vipéridés, Colubridés	Inhibition des muscles lisses
<b>Inhibiteur de protéases à cystéine</b>	Cystatine	Vipéridés, Elapidés	Inhibition des métalloprotéases
<b>Endothélines</b>	Sarafotoxines	<i>Atractaspis sp</i>	Hypertension, effet sur les muscles lisses vasculaires
<b>Facteur V, activateurs du facteur X</b>	-	Vipéridés, Elapidés Australiens	Coagulopathie
<b>Kallicréine (kininogénase) sérine-protéases</b>	-	Vipéridés	Hypotension
<b>Inhibiteurs des protéases</b>	Dendrotoxines	<i>Dendroaspis sp</i>	Bloc neuromusculaire par dépolarisation
<b>L-amino acide oxydase</b>	-	Présent chez tous les serpents	Apoptose
<b>Peptides natriurétiques</b>	-	Elapidés et Vipéridés	Hypotension
<b>Facteur de croissance des nerfs</b>	-	Présent chez de nombreux serpents	Pas connu
<b>Phospholipases A<sub>2</sub></b>	$\beta$ -bugarotoxines	<i>Bungarus sp</i>	Paralysie musculaire, myotoxicité, hémolyse, inflammation, nécrose, effets plaquettaires
<b>Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF)</b>	VEGF- homologue aux facteurs hypotenseurs	Vipéridés	Destruction de la membrane basale de l'endothélium entraînant des troubles de la perméabilité, œdème, hypotension.

**Tableau 2 Relation entre les composants protéiques du venin de serpent et leurs effets cliniques**  
 [Traduction du tableau : Some group of proteins and peptides of scientific and clinical importance]  
 (Warell D. 2010)

## 1) Action sur l'hémostase

De nombreux constituants des venins, toxines mais surtout enzymes, altèrent l'ensemble des mécanismes de l'hémostase selon des processus complexes. Ils favorisent ou inhibent les différentes étapes de l'hémostase. Quel que soit le mode d'action biologique, le résultat global est le plus souvent un syndrome hémorragique apparaissant de manière brutale ou progressive et pouvant être fatal (Chippaux J-P. 2002).

Afin de mieux comprendre l'action du venin sur la coagulation, il paraît important de faire un rappel sur la physiologie de l'hémostase.

### a) Rappel physiologique de l'hémostase

L'hémostase est un mécanisme physiologique qui joue un rôle important dans la prévention des hémorragies lors d'une lésion vasculaire. Elle comprend trois temps qui sont intimement intriqués et interdépendants (Figure 12).

Le premier temps est le temps vasculaire, qui entraîne une vasoconstriction réflexe et qui rend la paroi accessible aux facteurs plasmatiques qui interviennent dans les étapes suivantes.

Ce premier temps est suivi par le temps plaquettaire. Les plaquettes adhèrent au niveau du sous-endothélium de la brèche vasculaire par l'intermédiaire du facteur de von Willbrand. Ce dernier se lie aux deux principaux récepteurs glycoprotéiques plaquettaires GP Ib et GP IIb/ IIIa formant ainsi le « clou plaquettaire ».

Le dernier et troisième temps, est l'étape de la coagulation. Elle correspond à une cascade de réactions enzymatiques faisant intervenir les facteurs plasmatiques de la coagulation. La cascade de réaction aboutit à la formation de fibrine qui consolide le clou plaquettaire et qui forme le caillot sanguin. L'enzyme central permettant la formation de fibrine à partir du fibrinogène est la thrombine. Cette dernière est produite à partir de l'hydrolyse de la prothrombine par un complexe enzymatique, appelé prothrombinase, constitué des facteurs de la coagulation X (facteur de Stuart) et V (pro-accélélerine), de l'ion calcium et de phospholipides.

Des mécanismes régulateurs physiologiques contrôlent les différentes réactions de la coagulation sanguine. Le processus de coagulation est limité par des inhibiteurs plasmatiques : les protéines C et S, l'antithrombine III et l'inhibiteur de la voie des facteurs tissulaires. La fibrinolyse considérée également comme un système régulateur,

assure la lyse du caillot en produits de dégradation par la plasmine qui est produite après transformation du plasminogène au sein du caillot.

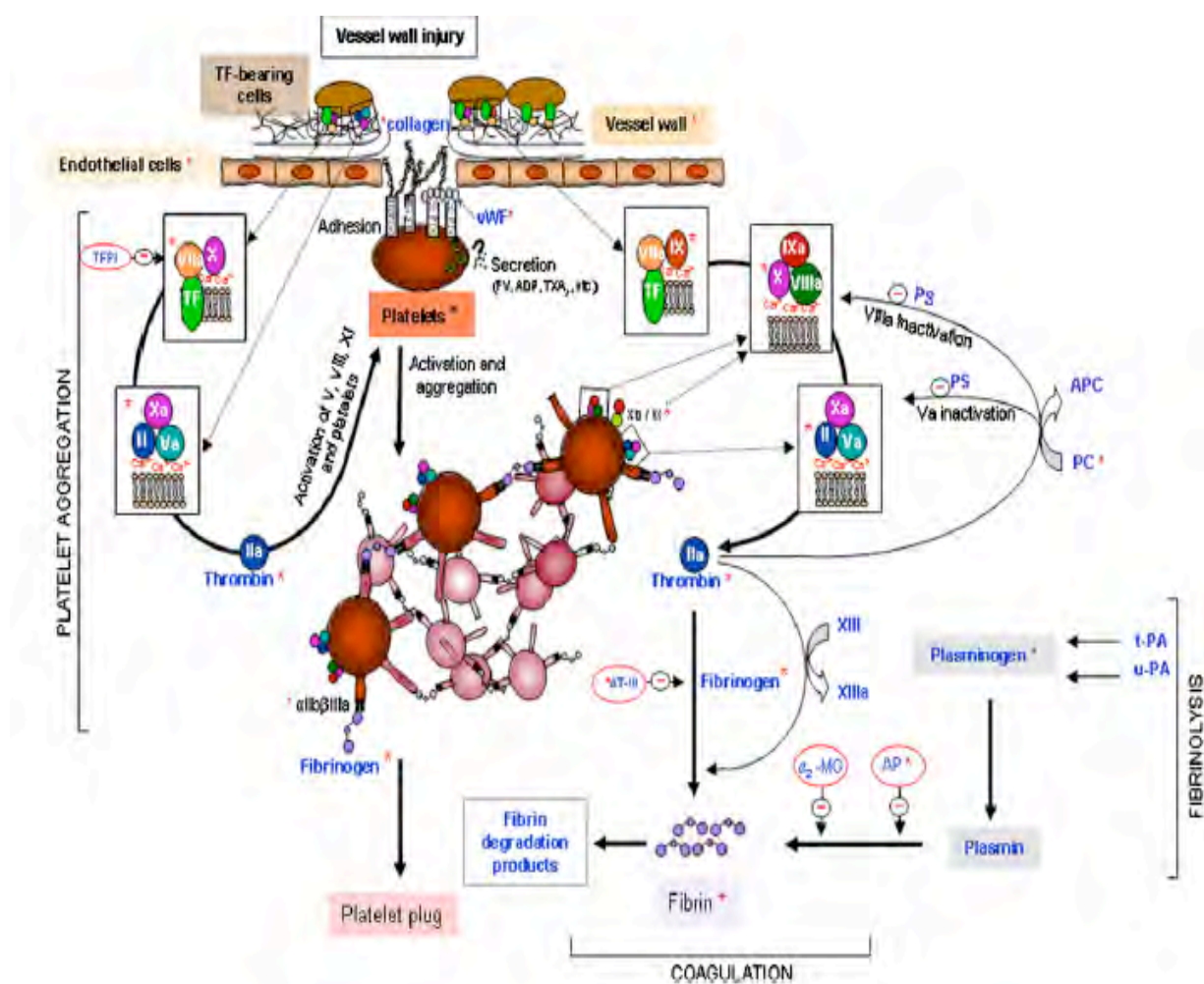


Figure 12 Schéma de l'hémostase (Sajevic T et al. 2011)

Les protéines des venins de serpents interviennent au niveau des différents temps de l'hémostase ainsi qu'au niveau des mécanismes physiologiques de régulation.

### b) Action vasculaire

L'endothélium vasculaire, jouant un rôle fondamental dans l'homéostasie de l'hémostase, est la cible de zinc-métallo-protéases appelées hémorragines. Ces enzymes sont présents dans le venin de Vipéridés et de certains Elapidés Australiens. Les hémorragines détruisent les membranes basales de l'endothélium vasculaire ce qui induit des troubles de la perméabilité et provoque des hémorragies aussi bien locales que systémiques (Mion G et al. 2002).

### c) Action plaquettaire

De nombreuses protéines isolées du venin des Vipéridés sont capables d'inhiber ou d'activer l'agrégation plaquettaire.

L'inhibition de l'agrégation plaquettaire est due à la présence dans le venin des désintégrines qui inhibent le récepteur plaquettaire GP IIb/ IIIa, des métallo-protéases qui présentent une forte homologie avec les désintégrines, ou encore des PLA<sub>2</sub> qui altèrent le cytosquelette des plaquettes. Quant à l'activation de l'agrégation plaquettaire, elle est due à la plupart des sérine-protéases présentes dans le venin ou à certaines PLA<sub>2</sub> qui hydrolysent les phospholipides membranaires et libèrent l'acide arachidonique inducteur de l'activation plaquettaire.

La résultante de l'activation plaquettaire aboutit à une thrombopénie (baisse du taux des plaquettes dans le sang) alors que l'inhibition entraîne un risque hémorragique par diminution de l'activité des plaquettes (Larréché S et al. 2008).

Ces deux activités peuvent coexister dans un même venin comme c'est le cas chez le Vipéridés *Echis carinatus*, où l'échistatine inhibe l'agrégation plaquettaire alors que l'écarine active l'agrégation plaquettaire (Chippaux J-P. 2002).

### d) Action sur la coagulation

Les venins de serpents agissent sur l'ensemble des étapes de la coagulation. Ils possèdent une activité pro-coagulante ou anticoagulante (Figure 13).

#### **Action pro-coagulante**

La majorité des protéines pro-coagulantes sont des protéases. Chaque protéase pro-coagulante possède des propriétés analogues à l'un des facteurs de la coagulation physiologiques dont elle prend la place, c'est le principe de substitution. En prenant leur place, elles provoquent des troubles de la coagulation en consommant des facteurs plasmatiques de la coagulation. Lorsque le processus de coagulation est activé, il persiste jusqu'à épuisement et conduit à un syndrome hémorragique dû à une afibrinogénémie (absence de fibrinogène dans le sang) (Larréché S et al. 2008). Les facteurs pro-coagulants interagissent à la fin de la cascade de la coagulation et agissent en activant la prothrombine, le facteur V ou en transformant le fibrinogène en fibrine.

## Action anticoagulante

Les venins de serpents empruntent différents modes d'actions anticoagulants. Les venins de Vipéridés contiennent des activateurs de la protéine C qui est impliqué dans le mécanisme de régulation de la coagulation. Certains venins de serpents possèdent des inhibiteurs du facteur X qui est impliqué dans le complexe enzymatique qui hydrolyse la prothrombine. Et d'autres venins de serpents peuvent provoquer une fibrinolyse par des enzymes protéolytiques possédant les mêmes propriétés que la plasmine humaine ou par l'intermédiaire d'une sérine-protéase qui agit en tant qu'activateur du plasminogène (Chippaux J-P. 2002).

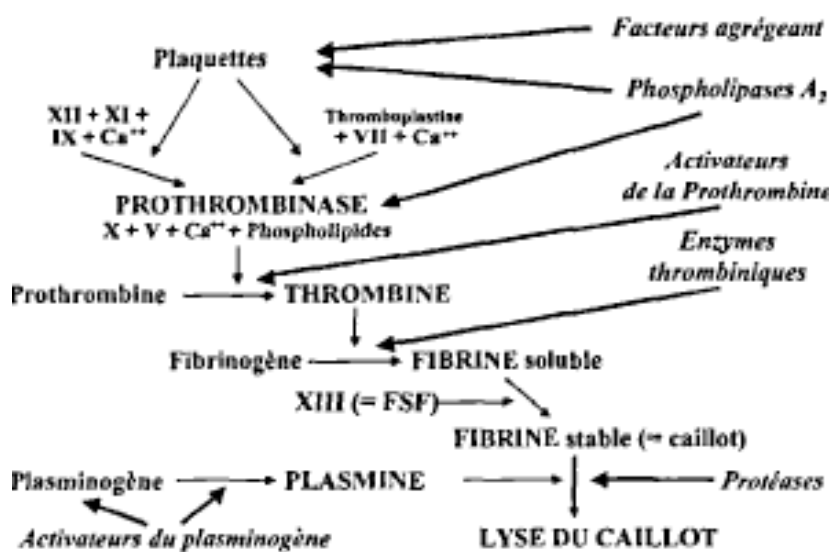
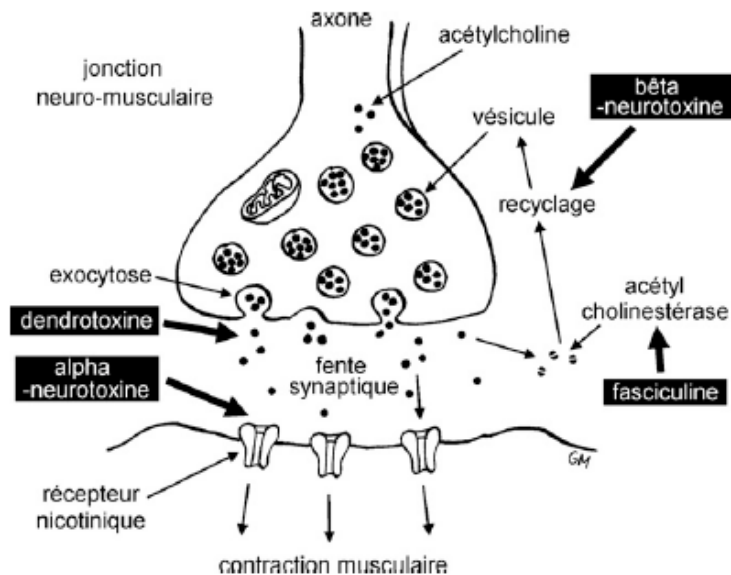


Figure 13 Action des constituants du venin de serpent à différentes étapes du processus de l'hémostase (Chippaux J-P. 2002)

## 2) Action sur le système nerveux

Les venins de serpents contiennent des protéines neurotoxiques qui interviennent à différents niveaux du mécanisme de la transmission neuromusculaire. Comme nous l'avons vu les neurotoxines ophidiennes sont séparées en plusieurs groupes. Ces différentes neurotoxines agissent soit au niveau de l'axone du nerf du muscle, soit au niveau de la membrane post synaptique de la jonction neuromusculaire ou soit spécifiquement sur le neurotransmetteur (Figure 14).



**Figure 14 Les différents sites d'action des neurotoxines ophidiennes (Larréché S et al. 2008)**

Afin de mieux comprendre l'action des neurotoxines au niveau de la jonction neuromusculaire, nous allons faire un rappel sur le mécanisme de la transmission de l'influx nerveux au niveau de la jonction neuromusculaire.

a) Rappel de la transmission de l'influx nerveux au niveau de la jonction neuromusculaire

La transmission neuromusculaire est un ensemble de phénomènes permettant la libération d'un neurotransmetteur, l'acétylcholine, au niveau de la jonction neuromusculaire et conduisant à la contraction musculaire.

Cette contraction musculaire est réalisée par l'intermédiaire de motoneurones qui sont des cellules nerveuses dont les corps cellulaires sont situés au niveau de la moelle épinière. Les axones des motoneurones se divisent en plusieurs branches qui vont chacune entrer en contact, via les synapses, avec les fibres musculaires. La dépolarisation de la membrane, qui assure la transmission de l'influx nerveux le long de l'axone, déclenche la libération de l'acétylcholine au niveau de la fente synaptique. L'acétylcholine libérée va se fixer au niveau d'un récepteur spécifique, le récepteur nicotinique cholinergique situé au niveau de la membrane postsynaptique de la jonction neuromusculaire. L'interaction de l'acétylcholine avec son récepteur engendre une dépolarisation de la membrane postsynaptique responsable de la formation d'un potentiel d'action qui est propagé le long de la fibre et qui entraîne une contraction.

Après l'activation du récepteur, l'acétylcholine est hydrolysée en choline et en acétate par un enzyme présent dans la fente synaptique : l'acétylcholinestérase. Les produits d'hydrolyse sont recaptés par les cellules présynaptiques et serviront à la resynthèse de l'acétylcholine.

Les neurotoxines interviennent à différents niveaux de cette série d'évènements. Elles vont soit bloquer, soit stimuler la transmission neuromusculaire.

#### b) Blocage de l'influx nerveux

Le blocage de l'influx nerveux au niveau de la jonction neuromusculaire est dû aux neurotoxines post et présynaptiques.

#### **Rôle des neurotoxines postsynaptiques**

Les neurotoxines postsynaptiques bloquent l'influx nerveux en aval de la jonction neuromusculaire. Elles se fixent spécifiquement et quasi-irréversiblement aux récepteurs nicotiques de l'acétylcholine au niveau de la membrane postsynaptique. En se fixant sur ces récepteurs, les neurotoxines empêchent la fixation de l'acétylcholine et bloquent la propagation de l'influx nerveux (Larréché S et al. 2008).

#### **Rôle des neurotoxines présynaptiques**

Les neurotoxines présynaptiques ou neurotoxines- $\beta$  agissent en inhibant le recyclage de l'acétylcholine dans les vésicules synaptiques, ce qui empêche la libération de l'acétylcholine. Le blocage de la libération de l'acétylcholine est progressif et s'effectue en trois temps. Un premier temps durant lequel on observe une diminution de la libération du neurotransmetteur, suivie d'une phase d'augmentation transitoire de l'acétylcholine et enfin d'un blocage complet et irréversible de la libération de ce dernier (Larréché S et al. 2008).

#### c) Stimulation de l'influx nerveux

La stimulation de l'influx nerveux au niveau de la jonction neuromusculaire est due aux dendrotoxines et aux fasciculines.

#### **Rôle des dendrotoxines**

Les dendrotoxines agissent au niveau de la membrane présynaptique. Elles favorisent la libération de l'acétylcholine au niveau de la fente synaptique, entraînant une forte

dépolarisation de la membrane postsynaptique et permettant ainsi la propagation de l'influx nerveux.

### **Rôle des fasciculines**

Les fasciculines quant à elles inhibent l'acétylcholinestérase et s'opposent ainsi à la régulation physiologique de la transmission de l'influx nerveux. Elles empêchent la destruction de l'acétylcholine et entraînent une augmentation de la concentration de l'acétylcholine au niveau de la fente synaptique. Le récepteur nicotinique cholinergique est donc sollicité en permanence, ce qui engendre la dépolarisation de la membrane postsynaptique et la propagation de l'influx nerveux.

### 3) Action sur les cellules

La toxicité des venins de serpents sur la membrane cellulaire est due à la présence de cytotoxines et de PLA<sub>2</sub>.

Les cytotoxines présentent divers effets physiologiques mais leur principale propriété est de provoquer une modification de la structure et de la fonction des membranes cellulaires et donc d'entraîner la lyse de ces dernières. Le mécanisme précis de l'interaction entre les cytotoxines et la membrane cellulaire reste à être élucidé et aucune cible précise n'a encore été identifiée (Chippaux J-P. 2002).

Les PLA<sub>2</sub> contenues dans les venins de Vipéridés et d'Elapidés sont responsables d'une toxicité au niveau des cellules musculaires. Cette myotoxicité est due à la capacité des PLA<sub>2</sub> d'entraîner l'altération des membranes et à une augmentation de la concentration en ion calcium conduisant à une rétractation de la cellule et donc à sa lyse.

De plus, il existe une synergie d'action entre cytotoxine et PLA<sub>2</sub> qui a été mise en évidence par certains chercheurs. Cette synergie induit une forte augmentation de leur pouvoir cytotoxique. La présence de ce complexe dans la couche superficielle de la membrane cellulaire induit une fragilisation de la membrane par un mécanisme encore mal connu (Gasanov S E et al. 2014).

### 4) Action sur le processus inflammatoire

L'effet des venins sur le processus inflammatoire est dû à la présence dans le venin de substances induisant une inflammation ainsi qu'à la réaction inflammatoire physiologique de l'organisme de part la présence de substances étrangères.

Les composés des venins de serpents ayant un rôle sur le système inflammatoire sont les PLA<sub>2</sub>. Ces enzymes jouent un rôle indirect mais prépondérant dans la réponse inflammatoire. En hydrolysant les phospholipides membranaires, elles libèrent l'acide arachidonique précurseur de substances inflammatoires tels que les leucotriènes et les prostaglandines.

#### 5) Action sur le système cardiovasculaire

Les effets sur le système cardiovasculaire sont principalement dus aux complications secondaires de l'action des venins de serpents sur le processus inflammatoire, sur l'hémostase et sur la jonction neuromusculaire. Néanmoins certains venins contiennent des protéines qui ont une action sur le système cardiovasculaire et notamment sur la pression artérielle.

Certaines protéines inhibitrices enzymatiques agissent sur le système rénine-angiotensine impliqué dans la régulation de la pression artérielle. Ces protéines enzymatiques inhibitrices sont appelées peptides inhibiteurs de la bradykinine (BPP).

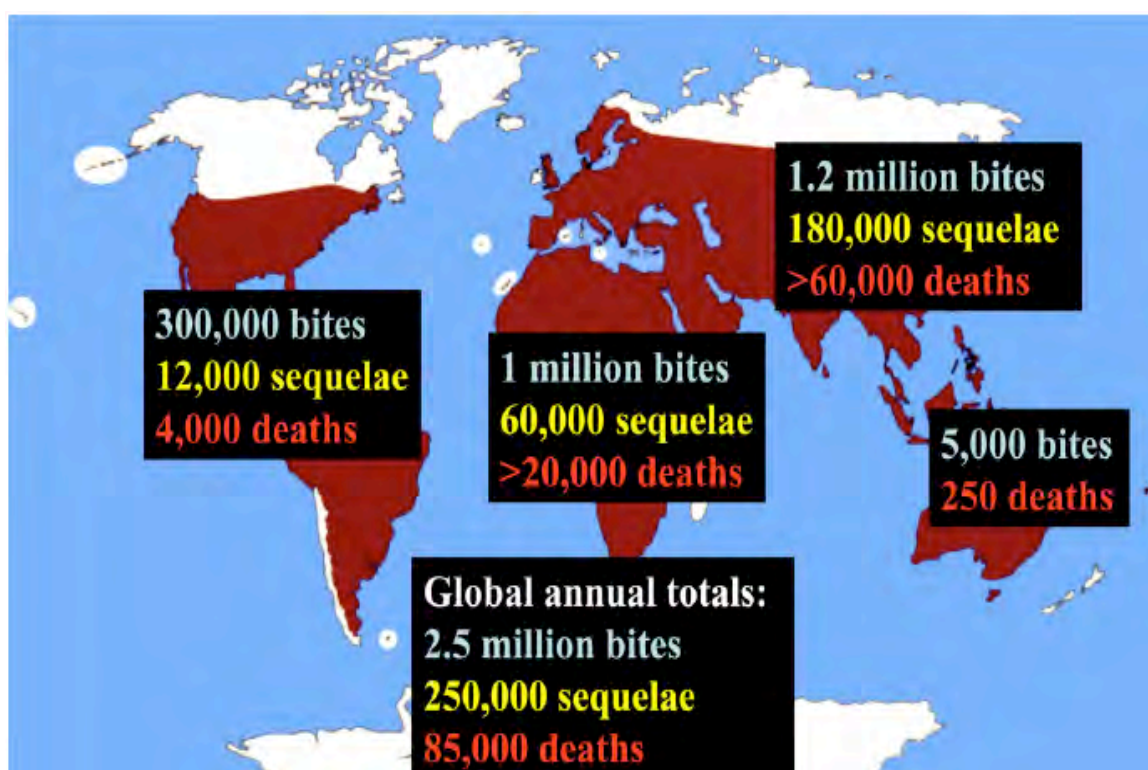
D'autres protéines comme la dendropeptine et les sarafotoxines présentant comme nous l'avons vu précédemment une homologie structurale et/ou fonctionnelle avec des hormones physiologiques, sont impliquées dans la régulation de la pression artérielle. La dendropeptine, présentant une homologie structurale et fonctionnelle avec les facteurs cardiaques natriurétiques, joue un rôle dans l'excrétion rénale et la régulation de la pression artérielle. Quant aux sarafotoxines dont le mode d'action est décrit en faisant référence aux endothélines, ils se lient de façon préférentielle au niveau des muscles lisses vasculaires et engendrent une contraction réversible des muscles lisses vasculaires (Ducancel F et al. 2008).

Compte tenu de leur intérêt comme outils de développement pharmacologique, les BPP et leurs propriétés, tout comme les peptides natriurétiques ophidiennes, seront repris et davantage développés dans la troisième partie.

### C- Envenimation : épidémiologie, répartition, symptomatologie et prise en charge

Si les serpents venimeux sont répartis sur l'ensemble des continents, le nombre d'accidents provoqués par les morsures de serpents est très variable selon les pays. Les morsures de serpents sont considérées par l'organisation mondiale de la santé (OMS) comme étant un réel problème de santé publique qui est méconnu et qui touche de nombreuses régions du monde dont principalement l'Afrique subsaharienne et l'Asie (Carte 4). Tout comme le paludisme, la dengue, la tuberculose ou les maladies parasitaires, le risque de morsure par un serpent est toujours présent. Selon l'OMS, les morsures de serpents entraînent plus d'infirmité et de décès que certaines maladies tropicales et ont donc été ajoutées en 2009, à la liste des « maladies tropicales négligées ».

En Europe, compte tenu de la faible présence de serpents venimeux, les morsures par les serpents ne sont pas considérées comme un problème de santé publique. Cependant dans les pays développés comme la France, l'intérêt grandissant des particuliers pour l'élevage des animaux exotiques dont les serpents, se traduit par la survenue de morsures venimeuses.



Carte 4 Epidémiologie et répartition des envenimations (Gutiérrez J Met al. 2010)

## 1) Epidémiologie et répartition géographique

L'incidence réelle globale des morsures de serpents, des envenimations, de la mortalité et des séquelles liées aux morsures est difficile à estimer. Cette difficulté d'obtention des données s'explique par le fait que la grande majorité des morsures a lieu dans les pays tropicaux en développement et où les ressources sont peu nombreuses. Dans ces pays tropicaux en voie de développement, les morsures par les serpents touchent le plus souvent les agriculteurs. Par an, les morsures de serpents venimeux ou non venimeux sont estimées entre 1 200 000 à 5 500 000. Parmi ces nombreuses morsures, le nombre d'envenimation pour l'ensemble des continents est compris entre 421 000 et 1 841 000 par an. L'Inde est le pays qui compte le plus d'envenimations par an soit 81 000, suivie par le Sri Lanka (33 000), le Viet Nam (30 000), le Brésil (30 000), le Mexique (28 000) et le Népal (20 000) (Kasturiratne A et al. 2008). Le nombre de décès annuel global faisant suite à une morsure de serpent est quant à lui compris entre 20 000 et 125 000. La majorité des décès est observée en Asie du sud, dans l'ouest et l'est de l'Afrique subsaharienne. Et enfin le nombre d'amputations résultant d'une envenimation par un serpent est d'environ 400 000 (Williams D et al. 2010).

## 2) Symptomatologie

Les symptômes observés lors de morsures par des serpents venimeux vont dépendre de l'espèce mise en cause et donc de la composition du venin. La plupart des morsures s'accompagnent de symptômes selon des intensités très variable, tels que la fièvre, des nausées, des céphalées, des vomissements, une hypersudation, qui sont le plus souvent dus à une réaction de l'organisme dont notamment le phénomène d'angoisse. L'intensité des symptômes va dépendre de l'âge, du poids, de l'état physiologique de la personne mordue, de la quantité de venin inoculée et de la localisation de la morsure. La gravité des envenimations, allant du grade 0 au grade 3, peut être appréciée par un tableau élaboré par l'unité des venins de l'institut Pasteur (Tableau 3) (Mion G et al. 2002).

### Evaluation clinique de la gravité d'une envenimation.

Clinical evaluation of seriousness of envenomation.

grade	signes cliniques	évaluation
grade 0	marque des crochets, pas d'œdème	pas d'envenimation
grade 1	œdème local, pas de signes généraux	envenimation minimale
grade 2	œdème régional ne dépassant pas un membre ou signes généraux modérés	envenimation modérée
grade 3	œdème étendu au-delà de la racine du membre, signes généraux graves, syndrome hémorragique	envenimation grave

Tableau 3 Gradation des signes cliniques d'une envenimation par les serpents (Mion G et al. 2002)

Une différence de symptomatologie est observée en fonction des espèces responsables de la morsure. Deux syndromes majeurs sont observés : le syndrome vipérin et le syndrome cobraïque. En plus de ces deux syndromes majeurs d'autres syndromes sont mis en évidence tels que le syndrome muscarinique, le syndrome cardiotoxique ainsi que des atteintes oculaires.

#### a) Syndrome vipérin

Le syndrome vipérin associe à la fois, selon des intensités variables, signes locaux marqués et troubles de l'hémostase (Figure 15). Ces troubles sont principalement observés suite aux morsures de serpents de la famille des Vipéridés : crotales et vipères, mais aussi chez les Elapidés Australiens.

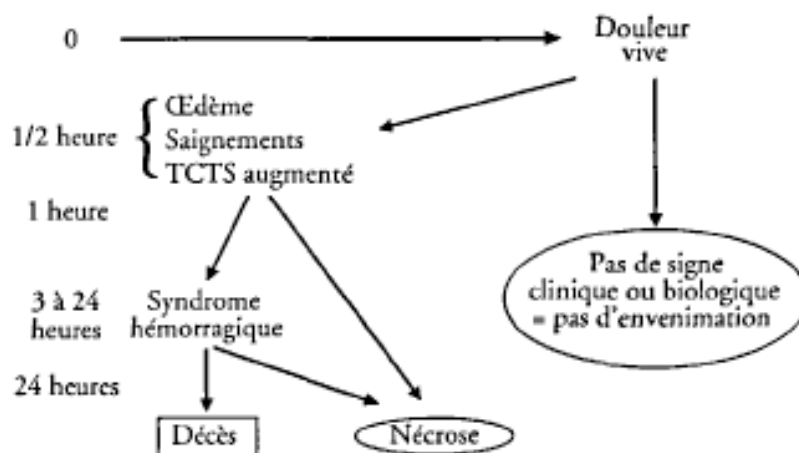


Figure 15 Chronologie de l'apparition des symptômes lors d'une morsure par les vipéridés (Chippaux J-P. 2002)

### **Symptômes locaux**

La morsure par un serpent de la famille des Vipéridés se caractérise par une douleur immédiate et violente pouvant entraîner une syncope chez certaines victimes. L'œdème qui résulte de la réponse inflammatoire et de la lésion endothéliale, apparaît de façon progressive quelques minutes après la morsure (Figure 16). Ce dernier peut s'étendre sur l'ensemble du membre atteint et devient maximal en trois à six heures voire en douze à vingt quatre heures. La nécrose apparaît également assez rapidement et est une des causes principales d'invalidité suite à une morsure de serpent. Elle débute généralement par un hématome au niveau des traces laissées par les crochets évoluant dans les une à deux heures vers une tache noirâtre puis une nécrose suintante et humide. La nécrose rapidement extensive se stabilise dans les vingt quatre heures ou dans les quarante huit heures en absence de complications (Chippaux J-P. 2006). En fonction de la gravité et de l'étendue, cette atteinte locale, peut se compliquer par une infection bactérienne de la zone nécrosée (Figure 17) et dans certains cas une amputation du membre mordu peut être envisagée (Figure 18).



**Figure 16 Oedème, nécrose et inflammation suite à une morsure par *Bothrops atrox* (Warell D. 2010)**



Figure 17 Nécrose et gangrène après morsure par *Bitis arietans* (Chippaux J-P. 2006)



Figure 18 Amputation du bras suite au développement d'une gangrène après la morsure de *Bothrops atrox* (Gutiérrez J M et al. 2010)

### Symptômes hémorragiques

L'association des divers effets du venin de serpent sur le processus de la coagulation tels que la consommation des facteurs plasmatiques, l'action anticoagulante, l'inhibition plaquettaire ou les troubles de la perméabilité de l'endothélium vasculaire, peut conduire à de graves saignements. Généralement, les premières manifestations hémorragiques apparaissent dans les 5 heures après morsure par le genre *Bitis* et en douze à quarante huit heures pour le genre *Echis*. Elles se traduisent par des saignements diffus au niveau de la morsure, au niveau la sphère ORL (épistaxis, gingivorragies) (Figure 19) ou au niveau digestif. Ces manifestations hémorragiques mettent en jeu le pronostic vital des victimes et peuvent conduire au décès dans un tableau de choc hémorragique ou d'hémorragie intracérébrale (Mion G et al 2002).



**Figure 19 Saignement spontané de la gencive observé suite à une morsure par *Oxyuranus scutellatus canni* (Warell D. 2010)**

#### b) Syndrome cobraïque

Le syndrome cobraïque est observé lors d'une morsure de serpent appartenant à la famille des Elapidés : mambas, cobras, bongares et serpents corail. Il peut être observé chez le serpent à sonnette de la forêt sud américaine *Crotalus durissus terrificus* et chez certains Atractaspidés d'Afrique tropicale (Mion G et al. 2002). Moins fréquent que le syndrome vipérin, il constitue de la même façon une urgence médicale. Ce syndrome d'invasion rapide est caractérisé par des signes locaux discrets et des troubles neurotoxiques.

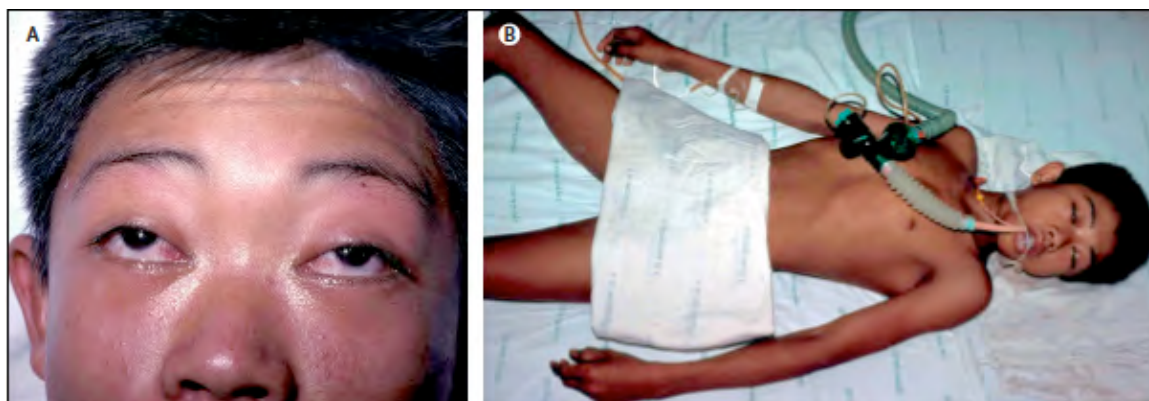
#### **Symptômes locaux**

La douleur est absente, sauf pour les mambas, et est remplacée par une anesthésie locale au niveau de la morsure et par des paresthésies à type de fourmillements ou de picotements qui remontent le long du membre atteint. L'extension des symptômes locaux se fait le long du membre au niveau central en une trentaine de minute (Chippaux J-P 2007).

#### **Troubles neurotoxiques**

Le premier signe très caractéristique du syndrome cobraïque est la ptôse palpébrale bilatérale qui correspond à une fermeture incontrôlable des paupières (Figure 20 (A)). Elle est suivie par une atteinte des autres nerfs crâniens qui se traduit par des troubles de la mobilité oculaire, des difficultés d'élocution et des troubles de la déglutition. Un trismus (contraction des mâchoires) précède le ralentissement de la fréquence respiratoire. Une baisse de la vigilance, sans restriction de conscience, s'installe progressivement. L'évolution vers l'asphyxie, due à une paralysie des muscles

respiratoires (Figure 20 (B)) et vers le décès peut prendre de deux à dix heures en fonction de la quantité de venin injectée et la taille de la victime.



**Figure 20 Ptôse palpébrale bilatérale (A) et paralysie (B) caractéristique du syndrome cobraïque (Warell D. 2010)**

#### c) Syndrome muscarinique

Une demi heure avant l'apparition des troubles neurologiques du syndrome cobraïque, un syndrome muscarinique peut être observé comme c'est le cas lors d'une morsure par *Dendroaspis*. Le syndrome muscarinique se traduit par l'apparition de vomissements, de diarrhées, de symptômes oculaires (trouble de l'accommodation, myosis, photophobie) et d'une hypersécrétion généralisée (larmoiement, augmentation de la sécrétion salivaire, sudation) (Larréché S et al. 2008).

#### d) Syndrome cardiotoxique

Le syndrome cardiotoxique est observé principalement lors d'une morsure par les serpents venimeux appartenant à la famille des Atractaspididés : les *Atractaspis*. Les sarafotoxines, cardiotoxines majoritaires du venin d'*Atractaspis*, entraînent au niveau clinique une hypertension artérielle transitoire avec augmentation de la pression diastolique, un syndrome coronarien aigu et des troubles du rythme cardiaque. La mort peut survenir en moins d'une heure suite à un arrêt cardiaque (Ducancel F et al. 2008).

### e) Atteintes oculaires

Certains cobras tels que *Naja nigricollis*, *Naja mossambica* ou *Hemachatus haemachatus*, sont des cobras cracheurs et sont capables de projeter leur venin à plusieurs mètres en visant les yeux de la victime. Ils sont responsables de douleurs oculaires intenses, de photophobie, d'œdème de la paupière, de contractions répétées et involontaires de la paupière et de lésions de la cornée (Chu E R et al. 2010).

La différence de symptomatologie permet d'identifier l'espèce de serpent responsable de la morsure et permet d'orienter la prise en charge des victimes.

### 3) Prise en charge

Toutes les attaques et morsures de serpents ne sont pas synonymes d'inoculation et d'envenimation. Mais lors d'une envenimation par les serpents, la prise en charge constitue une urgence médicale car dans certains cas le pronostic vital de la victime est engagé. La prise en charge s'appuie sur des données physiopathologiques ainsi que sur des données épidémiologiques. Des gestes de premiers secours peuvent être effectués sur le lieu de l'accident avant que la victime soit prise en charge dans le centre médical le plus proche et qu'une éventuelle immunothérapie ne soit mise en place.

#### a) Conduite à tenir sur le lieu de la morsure

Lors d'une morsure par un serpent, il faut tout d'abord essayer de rassurer la victime et son entourage. Il faut ensuite faire allonger la personne pour prévenir le risque de chute lié à une hypotension. Il faut mettre au repos et immobiliser le membre mordu pour éviter la diffusion du venin. La plaie doit être désinfectée avec un antiseptique non coloré, pour éviter de masquer les signes cutanés. Lors de projection de venin dans l'œil un lavage abondant au sérum physiologique ou à l'eau doit être effectué. Néanmoins, certains gestes de premiers secours doivent exclure certaines manœuvres tels que le garrot ou l'incision, qui peuvent engager le pronostic vital ou fonctionnel de la victime. Le garrot augmente le défaut d'apport en oxygène dont souffre déjà le membre mordu et peut donc aggraver les symptômes locaux observés lors de morsure par les Vipéridés notamment. Quant à l'incision, elle augmente la surface de contact entre le venin et les tissus, ce qui augmente les risques de surinfection et de nécrose (Chippaux J-P. 2006). L'utilisation des dispositifs aspirateurs type Aspivenin® n'ont pas démontré de réelle efficacité (Larréché S et al. 2010).

## b) Prise en charge hospitalière

La victime doit être redirigée vers un centre médical ou un hôpital le plus rapidement possible. La prise en charge hospitalière va être guidée par une évaluation biologique et clinique régulière, pour définir les indications thérapeutiques appropriées. Les examens clinique et biologique permettent de distinguer un syndrome vipérin a symptomatologie locale bruyante d'un syndrome cobraïque qui se traduit par des troubles neuromusculaires (Tableau 4).

**Tableau 1** Grade clinicobiologique.

Grade	Syndrome vipérin		Résultats biologiques	Syndrome cobraïque	Signes généraux hémodynamique
	Syndrome local	Hémostase			
0	Douleur modérée, traces de crochets pas d'œdème	RAS	Normaux	0	0
1	Douleur marquée Œdème ne dépassant pas le coude ou le genou	Pas de saignement	Troubles mineurs de l'hémostase 80 < Plaquettes < 150 Giga/L 45% < TP < 70 % 1 g/L < Fibrinogène < 2 g/L	Ptôsis	0
2	Œdème dépassant le coude ou le genou Nécrose mineure	Saignement modéré de la morsure, des points de ponction hématurie, gingivorragies	Coagulopathie <sup>a</sup> Plaquettes < 80 Giga/L TP < 45% – TCA × 2 Fibrinogène < 1g/L Créatinine > 120µmol/L	Troubles de la déglutition	Vomissements, diarrhée, douleur thoracique ou abdominale Tachycardie Hypotension
3	Œdème atteignant ou dépassant la racine du membre Nécrose étendue	Hémorragie grave épistaxis, hémoptysie, saignement digestif	Coagulopathie et Hb < 9 g/dL	Détresse respiratoire	État de choc  Coma convulsions

<sup>a</sup> Ou Tps de coagulation sur tube sec > 20 min.

**Tableau 4 Gradation clinico-biologique du syndrome vipérin et du syndrome cobraïque (Larréché S et al. 2010)**

Lorsque les symptômes sont évocateurs d'un syndrome cobraïque, la prise en charge va essentiellement reposer sur une intubation et ventilation assistée lorsque les premiers signes de difficultés respiratoires apparaissent.

Si la victime présente des signes locorégionaux importants caractéristiques du syndrome vipérin, le but principal de la prise en charge sera de limiter l'extension de l'œdème et d'éviter l'apparition d'une nécrose du membre mordu. Lors d'une atteinte majeure de l'hémostase, la prise en charge est avant tout étiologique. L'héparinothérapie longtemps utilisée est de nos jours contre indiquée de part l'inefficacité de l'héparine sur les enzymes du venin de serpent. La thérapie transfusionnelle seule n'a pas non plus

grand intérêt dans la prise en charge des troubles de l'hémostase car les enzymes du venin restent actives pendant plusieurs jours entraînant de nouveau le processus de consommation et la récurrence des hémorragies (Larréché S et al. 2010).

La douleur vive et constante caractéristique du syndrome vipérin est généralement prise en charge par des antalgiques de palier 3 tels que la morphine, mais peut également être traitée par des antalgiques non salicylés.

Dans les cas d'envenimations qui se compliquent par des nécroses locales ou des infections locales, un traitement par antibiotique peut être envisagé.

Cependant les différents symptômes, vu précédemment, peuvent être associés, ce qui fait qu'au niveau clinique les envenimations par des serpents constituent des tableaux très polymorphes dont la prise en charge est complexe.

A côté de la prise en charge non spécifique des symptômes, se pose la question de la mise en place de l'immunothérapie.

### c) Immunothérapie

L'immunothérapie est le seul traitement spécifique d'une envenimation par les serpents.

#### i) Principe de l'immunothérapie

Le traitement des envenimations par un sérum antivenimeux est introduit pour la première fois en 1895 par Albert Calmette. Elle permet de neutraliser les composants toxiques en circulation dans l'organisme par des anticorps hétérologues préparés à partir de sérum d'animaux (le plus souvent les chevaux) qui sont hyperimmunisés par des inoculations répétées de faibles doses de venin détoxifié (Larréché S et al. 2010). Il existe deux types de sérums antivenimeux. Les sérums antivenimeux monovalents qui sont spécifiques à une seule espèce de serpent et les sérums antivenimeux polyvalents qui sont dirigés contre le venin de plusieurs espèces.

#### ii) Indication et bénéfice/risque de l'immunothérapie

L'immunothérapie est indiquée en fonction de la gradation clinico-biologique. Elle est administrée dès l'apparition des signes d'envenimations des grades II et III (Tableau 5), par voie intraveineuse et est poursuivie tant que les signes de l'envenimation persistent. La précocité de mise en place d'une immunothérapie, réduit la morbidité, les séquelles

et les durées d'hospitalisation. Quel que soit le délai d'administration après la morsure, l'administration d'antivenin est efficace sur les troubles de l'hémostase et le syndrome hémorragique. Alors que l'efficacité de l'antivenin administrée lors de défaillance respiratoire observée au cours du syndrome cobraïque est moindre, compte tenu de la fixation irréversible des neurotoxines au niveau de la jonction neuromusculaire (Larréché S et al 2010).

Grade	Envenomation	Clinical feature	Treatment	Average venom blood level (Audebert et al., 1993, 1994)
0	Dry bite	Fang marks, no local signs	Disinfection	1 ± 0.3 ng/mL
1	Minor	Local swelling, no general symptoms	Symptomatic	5 ± 1.8 ng/mL
2	Moderate	Extensive swelling and/or moderate general symptoms	Antivenom	32 ± 7 ng/mL
3	Severe	Giant swelling and severe general symptoms	Antivenom	126 ± 50 ng/mL

**Tableau 5 Gradation clinico-biologique et prise en charge d'une envenimation par les Vipères (Haro L. 2012)**

L'effet secondaire le plus redouté et qui fait l'objet d'une attention particulière lors d'une injection intraveineuse d'antivenin est la réaction allergique immédiate ou retardée (Haro L. 2012). En fonction de la dose, de la voie d'administration et de la vitesse d'administration, une réaction précoce varie de 3% à plus de 80%, mais seulement 5 à 10% des réactions sont associées à des symptômes sévères tels que le bronchospasme, l'angioedème et une hypotension (Warell D. 2010). Néanmoins l'existence d'une réaction allergique antérieure à l'utilisation d'un antivenin n'est pas une contre-indication absolue.

De nos jours, de part les progrès dans la fabrication des nouveaux sérums antivenimeux dont notamment l'étape de purification, le développement d'une réaction allergique est devenu exceptionnel.

### iii) Banque de sérums antivenimeux

L'importation depuis ces dernières années des serpents exotiques en France, impose que des sérums antivenimeux soient disponibles. Car en effet la multiplication d'élevages, capacitaires et non capacitaires, favorise les envenimations accidentelles aussi bien des professionnels que des amateurs. Il existe des difficultés importantes d'obtention de sérums antivenimeux en partie du fait de l'exigence des critères de qualité et de sécurité demandée par l'Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Pour pallier au besoin d'antivenin garantissant une

efficacité et une innocuité, en 2003, une banque de sérums antivenimeux (BSA) s'est constituée à l'initiative du Centre Anti-Poison (CAP) d'Angers et des éleveurs de serpents. L'objectif premier de la BSA est l'élaboration d'un dispositif efficace de la prise en charge des envenimations par des serpents exotiques. La création de la BSA permet également de recenser le nombre de serpents exotiques venimeux en France, de contribuer à la mise à disposition de sérums antivenimeux et de recenser le nombre d'envenimations en France à des fins de toxicovigilance et de veille sanitaire. Les sérums actuellement disponibles en France et répondant aux critères de qualité et de sécurité exigés par les autorités françaises de santé sont le Viperfav®, l'Antivipmyn Tri®, le Fav-afrrique® (Tableau 6), le Favirept® et le Bothrofav® (Boels D et al 2014). Ces derniers disposent soit d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) ou d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU), délivrée par l'ANSM. Les sérums antivenimeux sont des médicaments qui sont réservés à l'usage hospitalier et sont actuellement stockés uniquement dans les pharmacies hospitalières des centres hospitaliers universitaires d'Angers, de Marseille et de Lyon. Certains sérums, comme les sérums actifs sur les espèces asiatiques ou australiennes, sont en cours d'évaluation par l'ANSM et les médecins experts, ou sont en attente d'une ATU (Boels D et al. 2009) (Darsonval A et al. 2010).

TABLEAU III  
Sérums disponibles à la banque des sérums antivenimeux.

Sérums antivenimeux	Statut	Caractéristiques immunologiques	Spectre d'action
Viperfav®	AMM	Fragments F(ab') <sub>2</sub> d'immunoglobuline équine antivenimeuse de vipères européennes à haut pouvoir neutralisant	Venin de <i>Vipera aspis</i> ≥ 1000 DL <sub>50</sub> souris Venin de <i>Vipera berus</i> ≥ 500 DL <sub>50</sub> souris Venin de <i>Vipera ammodytes</i> ≥ 1000 DL <sub>50</sub> souris [12] Espèces apparentées : <i>Daboia palestinae</i> [7]
Antivipmyn Tri®	ATU	Fragments F(ab') <sub>2</sub> d'immunoglobuline antivenimeuse à haut pouvoir neutralisant (200 à 780 DL <sub>50</sub> souris par flacon de 10 mL)	Venin de <i>Crotalus durissus terrificus</i> Venin de <i>Bothrops asper</i> , <i>Bothrops atrox</i> , <i>Bothrops neuwiedii</i> , <i>Bothrops alternatus</i> , <i>Bothrops jararacussu</i> , <i>Bothrops venezuelensis</i> , <i>Bothrops pictus</i> et <i>Bothrops brazili</i> Venin de <i>Lachesis muta stenophrys</i> et <i>Lachesis muta muta</i> Venin de <i>Sistrurus sp.</i> Venin de <i>Agkistrodon sp.</i> Spectre d'action plus large : <i>Crotalus polystictus</i> [7] et <i>Crotalus unicolor</i> [6]
Fav-Afrique®	ATU	Fragments F(ab') <sub>2</sub> d'immunoglobuline équine antivenimeuse à haut pouvoir neutralisant (250 DL <sub>50</sub> souris par ampoule de 10 mL)	Venin de <i>Bitis gabonica</i> , <i>Bitis arietans</i> , <i>Echis leucogaster</i> , <i>Echis ocellatus</i> , <i>Naja haje</i> , <i>Naja melanoleuca</i> , <i>Naja nigricollis</i> ; <i>Dendroaspis polylepis</i> , <i>Dendroaspis viridis</i> et <i>Dendroaspis jamesoni</i>

Tableau 6 Sérums antivenimeux disponibles à la BSA (Darsonval A et al. 2010)

Au delà des difficultés d'obtention de sérums répondant aux critères de qualité et de sécurité exigés par les autorités de santé, se pose aujourd'hui le problème de l'évolution du coût de la fabrication de ces sérums antivenimeux qui sont ainsi amenés à disparaître comme l'est actuellement le Fav-afrrique®, sérum antivenimeux polyvalent largement utilisé et qui sauve de nombreuses vies.

**Partie III**  
**Venins et outils de développement  
thérapeutique**

La compréhension de l'action du venin de serpent chez leurs proies et de sa composition permet non seulement d'aider à la prise en charge des morsures de serpents mais participe également au développement de nouveaux traitements dans le domaine de la médecine humaine.

#### **A- Utilisation thérapeutique des serpents venimeux dans l'histoire**

La valeur médicale de l'utilisation des animaux venimeux et leurs venins est connue depuis très longtemps. Dans les temps les plus anciens, les animaux entiers ou une partie des animaux (tête, chair, graisse, exuvie, venin), dont les serpents venimeux, ont été utilisés dans de nombreuses cultures à des fins médicales. Dans l'Antiquité, Aristote, Hippocrate puis Plin et Galien mirent en évidence les nombreux effets des venins de serpents, et les utilisèrent comme agents thérapeutiques dans le traitement de nombreuses affections telles que les maux de dents, les affections ophtalmologiques ou encore les affections de la peau. Le serpent venimeux qui était le plus utilisé dans la médecine antique était la vipère. Le serpent venimeux est à cette époque utilisé dans plusieurs préparations sans que ne soit distingué son venin (Gaillard-Seux P. 2012). Les vertus curatives des serpents venimeux ont contribué au développement des thériaques (contrepoisons) ainsi qu'au développement de l'alcool de vipère (Figure 21) qui est une boisson alcoolique obtenue après macération de vipère destinée à soigner divers maux.



**Figure 21 Alcool de vipère (Bauchot R et al 2005)**

Les serpents venimeux et leurs venins restent actuellement les reptiles les plus utilisés dans la médecine traditionnelle Chinoise ainsi que dans l'Ayurveda qui est la médecine traditionnelle Indienne (Alves R et al. 2008).

Néanmoins, les venins de serpents ne sont pas uniquement utilisés de nos jours en médecine traditionnelle mais sont de plus en plus valorisés dans l'homéopathie ainsi que dans le développement de nouvelles molécules utilisées en allopathie.

## **B- Homéopathie**

De nos jours l'homéopathie prend une place de plus en plus importante et est perçue par la plupart des personnes comme étant une médecine naturelle et donc une alternative aux médicaments dit allopathiques. L'homéopathie fondée par Samuel Hahnemann (1755-1843) fin du 18<sup>ème</sup> siècle, est une médecine qui repose pour partie sur l'utilisation du principe de similitude, c'est à dire soigner par ce qui est semblable à la maladie. Minéraux, animaux, végétaux ou les toxiques, sont les constituants de la matière médicale homéopathique. Les poisons, dont notamment les toxines du venin de serpent, ont une place importante dans l'émergence et la conceptualisation des principes fondateurs de l'homéopathie.

Le venin de serpent a fait son entrée dans la matière médicale homéopathique en 1828 grâce à un jeune homéopathe allemand Constantin Hering (1800-1880) qui a établi la pathogénésie (ensemble de signes développés lors de l'administration d'une substance chez un individu sain) de la morsure du serpent *Lachesis muta* (Figure 22) qui appartient à la famille des Vipéridés.



**Figure 22 Photo de *Lachesis muta* (Wikimedia commons)**

Lors de la préparation du venin de *Lachesis muta*, Hering développe divers troubles qui sont un serrement de cou, une anxiété, une insomnie, une jalousie et une logorrhée. Compte tenu de cette pathogénésie, la souche obtenue à partir de ce venin est utilisée pour le traitement des troubles liés à la ménopause, des bouffées de chaleur, de la jalousie pathologique et des règles hémorragiques entre autres. Hormis le *Lachesis*, d'autres venins de serpents font partie de la matière médicale homéopathique comme les venins de *Bothrops lanceolatus*, *Crotalus horridus*, *Vipera aspis*, *Vipera russelli*, *Naja naja* ou encore *Micrurus corallinus*. Mais ces derniers ont actuellement une sphère d'action et d'utilisation très limitée (Rabanes O. 2004).

### C- Allopathie

Depuis plus d'une dizaine d'années les venins de serpents sont utilisés dans le domaine de la recherche. Du fait de leur puissance, de leur spécificité et de leur stabilité, les protéines du venin de serpent sont utilisées comme outils de développement de nouveaux médicaments dans de nombreux domaines médicaux tels que la cardiologie, l'hématologie, la cancérologie et la douleur. En effet les composants du venin de serpent ont montré des effets tels qu'une hypotension, une inhibition de l'agrégation plaquettaire et de l'adhésion cellulaire ou encore une analgésie.

Il y a actuellement trois médicaments dérivés du venin de serpent qui ont été approuvés par la Food and Drug Administration (FDA) (Tableau 7) et par l'Agence Européenne du médicament (EMA) et ayant obtenus une autorisation de mise sur le marché (AMM). De nombreuses autres molécules issues ou dérivées du venin de serpent, sont quant à elles soit en phase d'essai clinique, soit en phase d'essai préclinique, soit retirées du marché à cause de leur toxicité ou dont les essais cliniques ont été arrêtés à cause d'un manque d'efficacité (King GF. 2011).

Drug Name	Toxin/Origin	Indication	Mechanism of Action	FDA Website Links
<b>Disease: Hypertension</b>				
Captopril®	Bradykinin-potentiating peptides from <i>Bothrops jararaca</i> venom.	Treatment of hypertension.	Inhibition of Angiotensin Converting Enzyme.	<a href="http://www.fda.gov/cder/foi/anda/97/74532ap.pdf">http://www.fda.gov/cder/foi/anda/97/74532ap.pdf</a>
<b>Disease: Heart disease/Coagulopathies</b>				
Aggrastat® (Tirofiban)	Non-peptide structure based on RGD sequence from snake venom disintegrins	Treatment of angina.	Reversible antagonist of the platelet glycoprotein (GP) IIb/IIIa receptor; inhibits platelet aggregation	<a href="http://www.fda.gov/cder/foi/label/1998/20912fbl.pdf">http://www.fda.gov/cder/foi/label/1998/20912fbl.pdf</a>
Integrilin® (Eptifibatid)	Structure based on the KGD sequence of disintegrin barbourin from <i>Sistrurus barbouri</i>	Use in coronary angioplasty.	Antagonist of the platelet receptor glycoprotein (GP) IIb/IIIa of human platelets; inhibits platelet aggregation	<a href="http://www.fda.gov/cder/foi/nda/98/20718_INTEGRILIN_pharmr_P1.pdf">http://www.fda.gov/cder/foi/nda/98/20718_INTEGRILIN_pharmr_P1.pdf</a>

**Tableau 7 Médicaments dérivés du venin de serpent mis sur le marché (Fox JW et al. 2007)**

Nous allons ici nous attarder sur les trois molécules dérivées du venin de serpent qui ont fait l'objet de développement de médicaments et ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché ainsi que sur quelques molécules majeures pour lesquelles des études précliniques et/ou cliniques ont été réalisées ou pour lesquelles les études sont actuellement en cours.

## 1) Cardiologie

- a) Les peptides potentialisant l'effet de la bradykinine et développement du premier médicament mis sur le marché dérivé du venin de serpent : le captopril

La découverte de la bradykinine, par Rocha et Silva en 1949, et des peptides potentialisant l'effet de la bradykinine par Ferreira en 1965, dans le venin de la vipère brésilienne *Bothrops jararaca* (Figure 23), a joué un rôle important dans la compréhension de la physiopathologie cardiaque et le développement de médicaments anti-hypertenseurs.



**Figure 23 Photo de la Vipère brésilienne *Bothrops jararaca* (Wikimedia commons)**

En effet, les peptides potentialisant l'effet de la bradykinine, présents dans le venin de serpent de la vipère brésilienne, ont été de très bons candidats pour le développement structural du premier médicament inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), le captopril, utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle.

i) Les peptides potentialisant l'effet de la bradykinine

Les peptides potentialisant l'effet de la bradykinine (BPP) sont des petits peptides constitués de 5 à 13 acides aminés, riches en proline, qui agissent en inhibant l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ECA) (Fernandez JH et al. 2004). L'ECA est une métallo-protéine à zinc présente dans le plasma sanguin, les liquides interstitiels et dans tous les organes dont le cœur, les reins, le cerveau, les tissus vasculaires, l'endothélium et le muscle lisse. L'ECA a une activité exopeptidase qui catalyse la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II, entraînant une vasoconstriction, favorisant ainsi une hypertension. Elle favorise également une hypertension car elle s'oppose à la vasodilatation entraînée par la bradykinine, hormone peptidique, en entraînant la dégradation de cette dernière. En inhibant l'ECA, les BPP s'opposent donc à l'effet hypertenseur en agissant à deux niveaux : ils entraînent d'une part une augmentation du taux de bradykinine et d'autre part une diminution du taux d'angiotensine II.

Le premier BPP isolé par Ferreira et al. en 1970 est un penta-peptide, le BPP<sub>5a</sub> (Figure 24), composé de 5 acides aminés : acide Glutamique-Lysine-Tryptophane-Alanine-Proline. Les études du BPP<sub>5a</sub> sur les modèles animaux démontrent bien un effet antihypertenseur mais qui est de courte durée car trop sensible aux réactions de dégradation enzymatique. Malgré les résultats non pertinents, les BPP ont continué à faire l'objet de nombreuses études dans le développement d'une molécule anti-hypertensive.

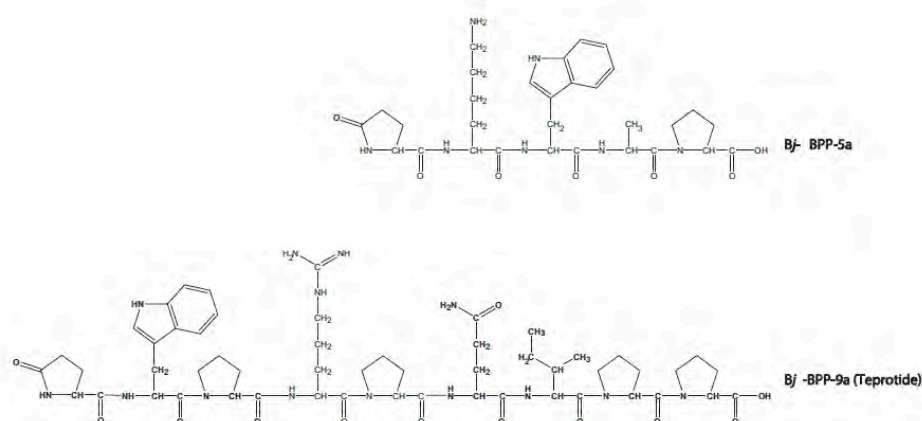


Figure 24 Structure du BPP 5a et du BPP 9a (Camargo A C et al. 2012)

## ii) Le développement du captopril

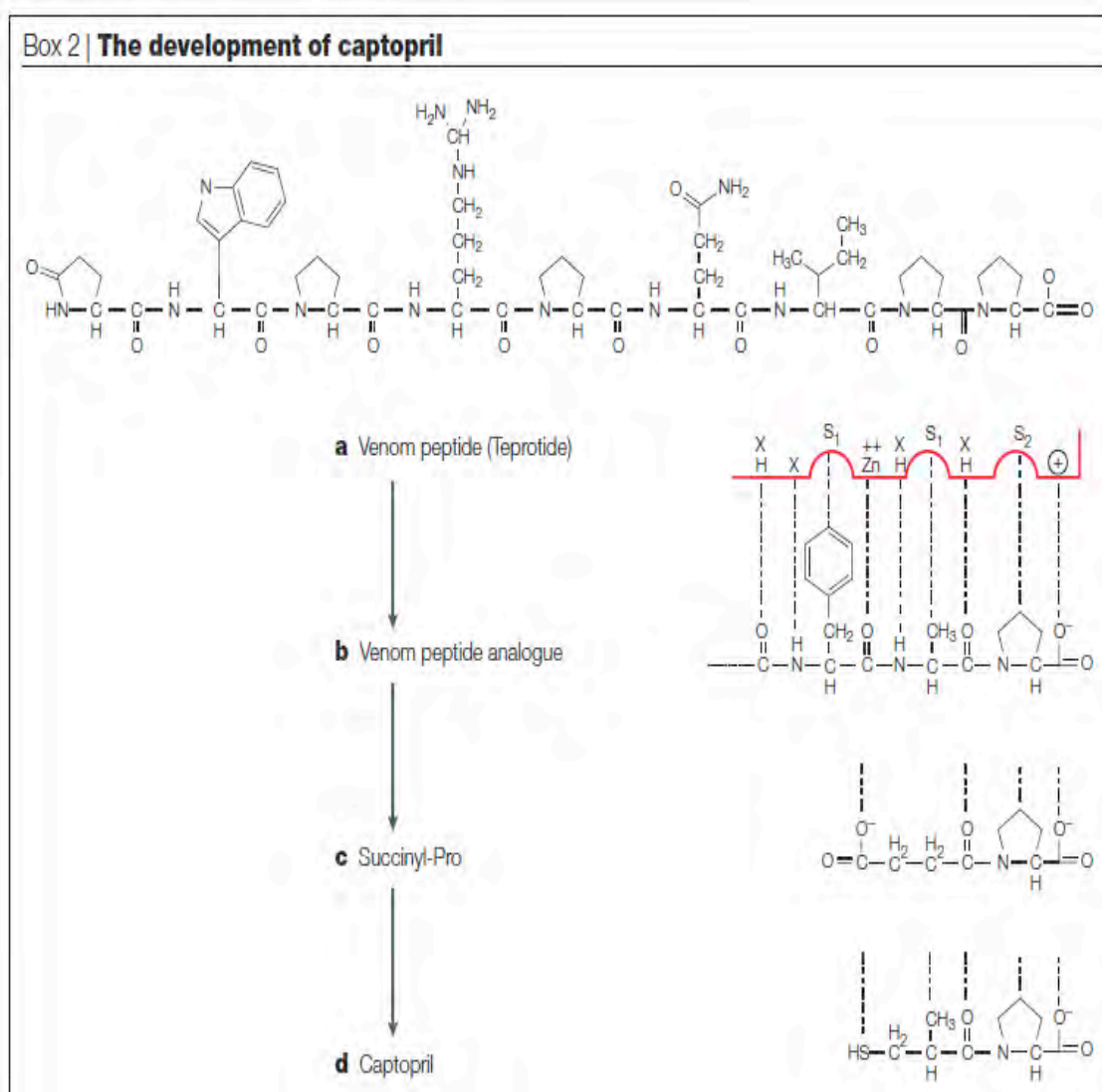
À partir des travaux de Ferreira et al, Cushman et Ondetti isolent et caractérisent à partir du venin de *Bothrops jararaca* un nouveau nonapeptide potentialisant l'effet de la bradykinine : le BPP<sub>9a</sub> aussi appelé Téprotide (Figure 24). Le Téprotide plus stable que le BPP<sub>5a</sub>, du fait de la présence de quatre résidus de l'acide aminé Proline, est le point de départ du développement du captopril (Figure 25).

Le Téprotide est le premier IEC à avoir été étudié chez des patients hypertendus et à avoir démontré une réelle activité anti-hypertensive. Cependant la limite du Téprotide est son manque d'activité par voie orale. Cushman et Ondetti entament alors des études de relation structure activité afin de développer une molécule anti-hypertensive pouvant être administrée par voie orale. Leurs études ont permis d'affiner le modèle hypothétique du site actif de l'ECA et de déterminer la séquence du substrat se liant au site actif de l'ECA. La séquence des trois acides aminés Tryptophane-Alanine-Proline du Téprotide, ou la séquence plus stable Phénylalanine-Alanine-Proline, ont ainsi été jugées optimales pour se lier au site actif de l'ECA. Un essai fut organisé avec pour base l'acide benzylsuccinique, un analogue de la Phénylalanine, ayant la capacité de masquer le site actif de la carboxypeptidase A et de se lier à une molécule de Proline, selon les séquences mises en évidence auparavant. Cette molécule, la benzylsuccinyl-L-proline bien que d'efficacité médiocre possédait toutes les propriétés d'un inhibiteur spécifique de l'enzyme de conversion. La synthèse de dérivés de cette structure montra que lorsque la fonction carboxylate est remplacée par une fonction sulfhydryl, une augmentation de plus de 2000 fois la capacité inhibitrice de la molécule fut observée. L'adjonction d'une fonction méthyl en 2 sur le résidu succinyl montra une augmentation de 15 fois la capacité inhibitrice de la molécule. Le captopril fut ainsi créé en 1974 (Cushman D et al. 1991) (Cushman D et al. 1999).

Le captopril, LOPRIL®, chef de file des IEC, obtient une autorisation de mise sur le marché en 1981 et sera commercialisé par le laboratoire Squibb. Il sera rapidement suivi de nombreux analogues concurrents tels que l'énalapril (RENITEC®), le lisinopril (ZESTRIL®), le ramipril (TRIA TEC®) ou encore le périndopril (COVERSYL®).

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion continuent à être de nos jours une importante classe médicamenteuse indiquée dans le traitement de l'hypertension artérielle en monothérapie en première intention ou associée à d'autres antihypertenseurs. Ils sont

également indiqués dans le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive, de l'insuffisance du myocarde en phase aiguë, en post-infarctus du myocarde et pour le traitement des complications rénales chez le diabétique.



**Figure 25 Développement du captopril (Lewis R J et al. 2003)**

- Téprotide, nonapeptide extrait du venin de *Bothrops jararaca*, inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
- Relation structure activité du téprotide avec le site de liaison de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
- Premier composé synthétisé à partir des données pharmacologiques obtenues par les études de relation structure activité. Le problème de ce composé est qu'il développe une faible affinité avec le site de liaison malgré une très bonne sélectivité pour l'enzyme de conversion
- Captopril médicament administré par voie orale, le groupement thiol qui remplace le carboxyle de (c) permet d'obtenir une meilleure affinité tout en conservant la bonne sélectivité.

b) Molécule en développement dérivée des peptides natriurétiques ophidiennes

Le venin de serpent représente une source importante de peptide natriurétique. Le premier peptide natriurétique qui a été identifié dans le venin de *Dendroaspis angusticeps* (Figure 26), mamba vert de la famille des Elapidés, est le Dendroaspis natriuretic peptide (DNP). Par la suite les études de nombreux autres venins de serpents comme le *Micrurus corallinus*, *Bothrops jararaca*, *Trimeresurus flavoviridis*, *Trimeresurus gramineus*, *Agkistrodon halys blomhoffii*, *Pseudocerastes persicus*, *Crotalus durissus cascavella*, *Bungarus flaviceps* et 10 espèces d'Elapidés Australiens, ont aussi permis de mettre en évidence des peptides natriurétiques (Koh C Y et al. 2011).



**Figure 26 Photo du Mamba vert *Dendroaspis angusticeps* (Wikimedia commons)**

De part leur structure et leur fonction proches des peptides natriurétiques humains (Figure 27), les peptides natriurétiques issus du venin de serpent sont des candidats potentiels pour le développement de nouveaux médicaments dans le domaine cardiovasculaire.

Afin de mieux comprendre l'action du DNP et son intérêt dans le développement d'une molécule thérapeutique, il paraît important de faire un rappel sur les peptides natriurétiques humains.

### i) Peptides natriurétiques humains

Les peptides natriurétiques humains ont fait l'objet de nombreuses recherches durant ces dernières années. Ces peptides sont des hormones sécrétées par diverses cellules dont notamment les cellules cardiaques et les cellules endothéliales (cellules constitutives de la paroi interne des vaisseaux sanguins). Ils sont au nombre de trois : le peptide auriculaire natriurétique (ANP), le peptide natriurétique cérébral ou de type B (BNP) et le peptide natriurétique de type C (CNP). Ces peptides renferment une structure cyclique commune de 17 acides aminés et d'un pont disulfure. Ils jouent un rôle fondamental dans l'homéostasie cardiovasculaire et rénale (Sheth T et al. 2001). Les peptides natriurétiques agissent sur des récepteurs appelés Natriuretic Peptide Receptor (NPR) appartenant à la famille des récepteurs à activité guanylate- cyclase. Il existe trois types de récepteurs NPR qui sont le NPR-A, le NPR-B et le NPR-C. Ces récepteurs sont situés aussi bien au niveau de la membrane plasmique qu'au niveau du cytosol et sont exprimées dans la plupart des types cellulaires. Les peptides natriurétiques sont éliminés par le récepteur NPR-C qui ne possède aucune activité enzymatique et sont dégradés par un enzyme qui est l'endopeptidase neutre (NEP).

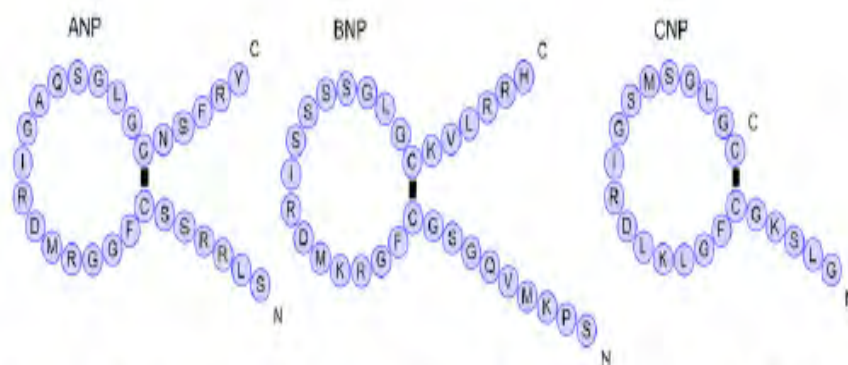


Figure 27 Structure des peptides natriurétiques humains (Vink S et al. 2010)

#### ANP et BNP

Les peptides ANP et BNP sont sécrétés majoritairement par les cellules cardiaques et agissent sur les tissus cibles cardiaques et rénaux en se liant au récepteur NPR-A. Ils ont pour effet une hypotension par dilatation artérielle et veineuse, par augmentation de la diurèse et de la sécrétion urinaire de sodium ainsi que par une diminution de rénine et d'aldostérone (Sheth T et al. 2001).

## CNP

Les effets physiologiques du CNP se liant au récepteur NPR-B, ne sont pas très bien connus. Contrairement à l'ANP et au BNP, le CNP induit uniquement une dilation des veines et n'a qu'une action limitée sur la fonction rénale et donc sur la pression artérielle. Ce dernier a une faible action sur la diurèse, la sécrétion urinaire de sodium ainsi que sur l'aldostérone (Vink S et al. 2010). De part ses effets le CNP entraîne moins d'effet hypotenseur que l'ANP et le BNP. Cette différence d'action au niveau rénal, avec l'ANP et le BNP, peut s'expliquer structurellement par l'absence de queue au niveau de la partie C-terminale du CNP (Figure 27). Elle peut aussi s'expliquer par le fait que le CNP soit plus rapidement dégradé par la NEP. Outre son effet de dilatation veineuse, diverses études sur le CNP ont permis de mettre en évidence une action antiproliférative au niveau des fibroblastes cardiaques (Lisy O et al. 2008).

Les propriétés des peptides natriurétiques ont ainsi motivé le développement du BNP recombinant, le nésiritide NATRECOR®. Le nésiritide est utilisé aux USA, en Israël et en Suisse dans le traitement de l'insuffisance cardiaque aiguë décompensée. Cependant l'intérêt de son utilisation est controversé. Des études effectuées en 2005 ont démontré que le nésiritide entraîne des effets délétères sur la fonction rénale et augmente significativement le taux de mortalité des patients traités par le nésiritide par rapport à un placebo ou à un traitement conventionnel. Les résultats de ces études ont donc engendré une forte diminution de son utilisation dans les pays concernés (Vink S et al. 2010).

Afin de diminuer, voire supprimer les effets délétères entraînés par les thérapeutiques émergentes comme le nésiritide, des peptides chimériques sont développés tel que Le Cenderitide dont nous verrons les propriétés plus loin.

### ii) Peptide natriurétique ophidien : le DNP

Le DNP découvert en 1992, fait partie de la famille des peptides natriurétiques. D'un point de vue structural, le DNP possède, tout comme les peptides natriurétiques humains, une structure cyclique de 17 acides aminés et d'un pont disulfure (Figure 28). Cependant il possède une plus grande séquence d'acide aminé au niveau de la partie C-terminale soit 15 acides aminés contre 5 acides aminés pour l'ANP, 6 acides aminés pour le BNP et aucun pour le CNP. Cette différence structurale confère au DNP une plus grande résistance à la dégradation par la NEP. Le DNP agit sur le récepteur NPR-A

(Singh G et al. 2006) et engendrent un effet proche de l'ANP et du BNP qui est une hypotension par dilation artérielle et veineuse, par augmentation de la diurèse, et par augmentation de la sécrétion urinaire de sodium (Lisy O et al. 2008).

Les propriétés du DNP et sa plus grande résistance à la dégradation font de lui un candidat potentiel dans le développement d'une nouvelle molécule thérapeutique chimérique qui est le Cenderitide.

### iii) CD-NP Cenderitide

L'association chimérique d'un peptide d'origine humaine à un peptide d'origine animale comme les serpents, permet d'augmenter les effets favorables du peptide natriurétique humain et de diminuer voire de supprimer les effets défavorables de ce dernier. Le CD-NP (Figure 28) est un peptide chimérique qui associe à la fois le peptide natriurétique humain de type C au peptide natriurétique du venin de *Dendroaspis angusticeps*, le DNP. Développé pour le traitement de l'insuffisance cardiaque, le CD-NP est formé de 37 acides aminés, soit 22 acides aminés issus du CNP et 15 acides aminés issus de la partie C-Terminale du DNP. Il agit à la fois sur le récepteur NPR-A et NPR-B.

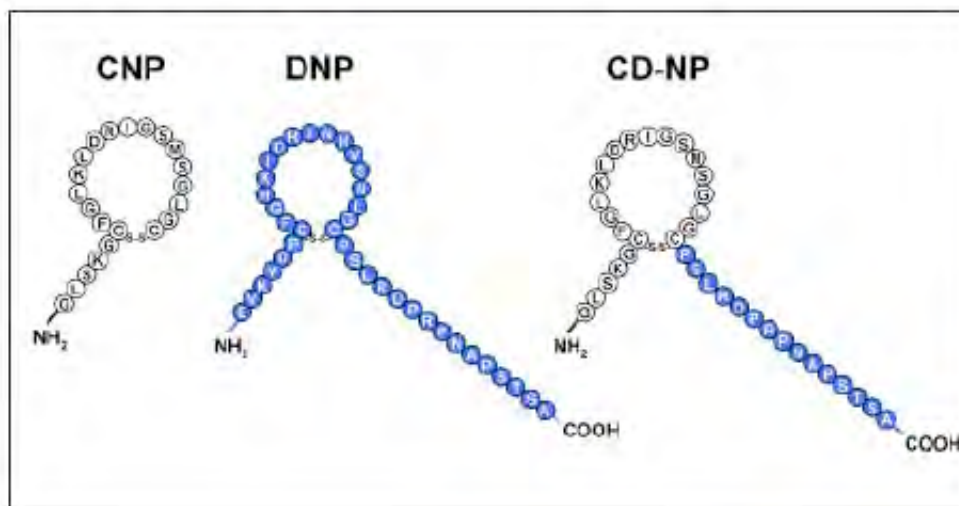


Figure 28 Structure du CNP, DNP et CD-NP (Lee C et al. 2009)

Le CNP a été choisi pour le développement de ce peptide chimérique car parmi les trois peptides natriurétiques humains c'est celui qui entraîne le moins d'hypotension. L'hypotension étant un effet secondaire important observé lors de l'utilisation clinique des formes recombinantes des peptides natriurétiques humains et étant responsable de l'altération de la fonction rénale. L'association de la partie C-terminale du DNP au CNP permet d'augmenter la durée de vie du CNP et permet d'augmenter l'action du CNP au

niveau des reins. Ainsi le CD-NP a été synthétisé dans le but de combiner les effets du CNP et du DNP en un seul peptide natriurétique.

Des essais précliniques chez le chien ainsi que des essais cliniques effectués chez des sujets sains ont permis de démontrer l'intérêt et l'efficacité de ce peptide chimérique (Lee C et al. 2009). Il a été démontré, aussi bien chez le chien que chez l'Homme, que le CD-NP agit sur la fonction rénale en augmentant la diurèse, en augmentant l'élimination urinaire de sodium et en diminuant la sécrétion d'aldostérone. Aucune hypotension excessive n'a été observée lors de ces essais. D'autres études *in vitro* ont également permis de démontrer que le peptide chimérique met à profit l'effet antiprolifératif du CNP au niveau des fibroblastes cardiaques, ce qui permet de diminuer les hypertrophies cardiaques observées suite à une insuffisance cardiaque (Lee C et al. 2009).

Une première phase d'essai clinique contre placebo évaluant la pharmacocinétique, la pharmacodynamie, l'innocuité et la tolérance de l'administration sous-cutanée du CD-NP chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique a été réalisée. Cette première phase a montré une bonne tolérance du Cenderitide chez les patients traités par ce dernier et a également démontré un effet dose dépendant du peptide chimérique sur la diminution de la pression artérielle (Neutel J et al. 2012). Une étude de phase II évaluant la sécurité du CD-NP chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique ainsi qu'une étude pilote pour la préservation de la fonction ventriculaire chez les patients après un infarctus du myocarde sont actuellement en cours (clinicaltrials.gov).

Ces essais très encourageants confirment ainsi l'intérêt clinique du peptide chimérique associant un peptide d'origine ophidienne dans le développement de nouveaux médicaments en cardiologie.

## 2) Hématologie

Comme nous l'avons vu précédemment dans la partie II : Venin et envenimation, les toxines et enzymes contenus dans le venin de serpent ont une action multifactorielle sur la coagulation de l'hôte. Du fait de cette action multifactorielle, les molécules ophidiennes ont fait l'objet de plusieurs études et ont été utilisées comme modèle pour le développement de médicaments mis sur le marché, et sont toujours utilisées comme

modèles ou outils moléculaires dans le développement de nouveaux agents antiagrégants plaquettaires, agents antithrombotiques ou agents de fibrinogénolyse.

a) Médicaments mis sur le marché dérivés des désintégrines de venin de serpent

Les désintégrines, isolées pour la première fois dans le venin des Vipéridés, sont largement représentées dans les venins de serpents et ont reçu une grande attention du fait de leur potentiel thérapeutique. Ils ont permis le développement, dans le domaine de l'hématologie, de deux médicaments mis sur le marché.

i) Les désintégrines

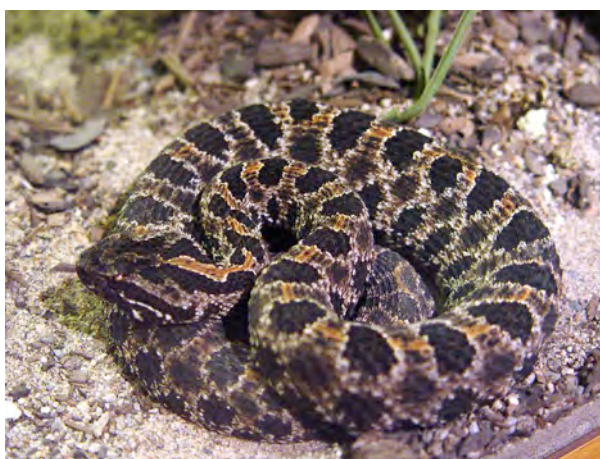
Les désintégrines ophidiennes sont des protéines agissant sur l'adhésion cellulaire et l'adhésion des plaquettes. Elles contiennent des séquences de trois acides aminés nécessaires à leur activité : Arginine-Glycine-Aspartate (RGD) ou Lysine-Glycine-Aspartate (KGD). Ces séquences sont des sites de liaison pour le récepteur plaquettaire GP IIb/IIIa qui est un récepteur glycoprotéique jouant un rôle important dans l'agrégation des plaquettes et la formation du clou plaquettaire. Les séquences RGD et KGD sont similaires au site de liaison du fibrinogène qui est un ligand physiologique endogène du récepteur plaquettaire. Les désintégrines agissent donc en compétition avec le fibrinogène et inhibent l'agrégation plaquettaire ainsi que la formation du clou plaquettaire en bloquant le récepteur d'adhésion exprimé sur les plaquettes. Cette inhibition de l'adhésion plaquettaire est mise à profit dans de nombreuses circonstances pathologiques dont certaines pathologies thromboemboliques dues à l'agrégation plaquettaire.

L'eptifibatide et le tirofiban sont les deux médicaments antiagrégants plaquettaires qui se sont développés à partir des motifs RGD et KGD de désintégrines ophidiennes.

ii) Eptifibatide

La désintégrine ophidienne qui est à l'origine du développement de l'eptifibatide est la barbourine qui est sécrétée dans le venin d'un Vipéridés, *Sistrurus miliarius barbouri* (Figure 29). Contrairement à l'échistatine utilisée pour le développement du tirofiban, que nous verrons ultérieurement, le site de liaison de la barbourine au récepteur plaquettaire GP IIb/IIIa est le KGD. La séquence d'acides aminés du site de liaison KGD est utilisée comme modèle pour la synthèse de l'eptifibatide qui est un heptapeptide

cyclique dont le poids moléculaire est d'environ 800 Daltons. L'éptifibatide est hautement spécifique du récepteur GP IIb/IIIa avec une affinité de liaison relativement faible et une durée de vie brève permettant une dissociation rapide du récepteur ce qui conduit à un rétablissement rapide des fonctions plaquettaires à la fin du traitement. L'éptifibatide a fait l'objet de nombreuses études afin de démontrer son intérêt et son efficacité, notamment dans la prise en charge des patients présentant un syndrome coronarien aigu sans sus décalage du segment ST ainsi que chez des patients devant subir une intervention chirurgicale percutanée visant à déboucher l'artère coronaire (angioplastie). Ces études ont été effectuées versus placebo chez des patients ayant déjà reçu d'autres traitements tels que l'aspirine, l'héparine ou le clopidogrel pour éviter la formation de caillot. Le principal bénéfice observé lors de ces études est la diminution de la survenue d'infarctus du myocarde (Decalf V et al. 2007) (Zeymer U et al. 2007).

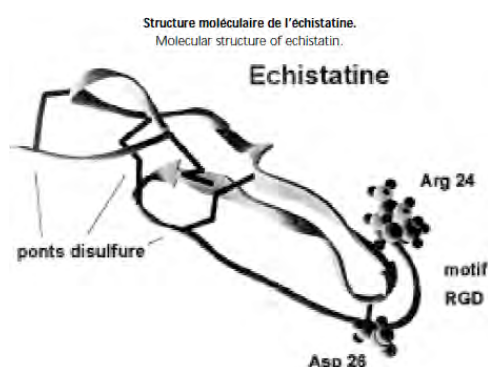


**Figure 29** Photo de *Sistrurus miliarius barbouri*  
(Wikimedia commons)

L'éptifibatide, commercialisé sous le nom d'INTEGRILLIN®, obtient une autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis délivrée par la FDA en 1998 (King GF. 2011) et dans l'Union Européenne en 1999 par l'EMA. Selon le résumé caractéristique du produit, l'INTEGRILLIN® est indiqué chez des patients souffrant d'angine de poitrine instable et chez les patients ayant déjà subi un infarctus du myocarde sans onde Q (type d'infarctus du myocarde) accompagné de douleurs dans la poitrine dans les dernières 24h et d'anomalies de l'électrocardiogramme et/ou de signes de problèmes cardiaques dans le sang.

### iii) Tirofiban

La désintégrine qui a permis le développement du deuxième médicament antiagrégant plaquettaire dérivé du venin de serpent, est l'échistatine (Figure 30), sécrétée dans le venin de la vipère *Echis carinatus* (Figure 31). Le site de liaison de l'échistatine au récepteur GP IIb/IIIa est représenté par le motif RGD. Ce motif RGD, partie active de l'échistatine, est utilisé comme modèle pour la conception du tirofiban antagoniste non peptidique du récepteur GP IIb/IIIa dont le poids moléculaire est d'environ 495 Daltons (Hashemzadeh M et al. 2008).



**Figure 30** Photo de la vipère *Echis carinatus* (Wikimedia commons)



**Figure 31** Structure de l'échistatine (Mion G et al. 2002)

Le tirofiban est très spécifique du récepteur GP IIb/IIIa et se lie avec une plus grande affinité que l'éptifibatide au récepteur. Comme l'éptifibatide, le tirofiban a une durée de vie brève permettant une dissociation rapide du récepteur et un rétablissement de la fonction plaquettaire physiologique rapide à la fin du traitement (Hashemzadeh M et al. 2008). Le tirofiban a fait l'objet de plusieurs études cliniques dans la prise en charge des patients présentant un syndrome coronarien aigu et/ou devant subir une intervention

coronaire percutanée (angioplastie). Les résultats de ces études effectuées contre placebo ou chez des patients ayant déjà été traités par de l'aspirine, de l'héparine ou du clopidogrel ont permis de montrer une diminution des infarctus du myocarde, principal bénéfice de ce traitement (Decalf V et al. 2007) (Valgimigli M et al. 2010).

Le tirofiban commercialisé sous le nom d' AGRASTAT®, obtient une autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis délivrée par la FDA et une autorisation de mise sur le marché dans l'Union Européenne délivrée par l'EMA en 1999. Selon le résumé caractéristique du produit, l' AGRASTAT® est indiqué en prévention d'un infarctus du myocarde chez les patients souffrant d'angor instable ou d'infarctus du myocarde sans onde Q dont le dernier épisode de douleurs thoraciques est survenu au cours des 12 dernières heures et s'accompagne d'une modification de l'électrocardiogramme et/ou de signes dans le sang de problèmes cardiaques.

L'AGRASTAT® et l'INTEGRILIN® représentent deux des trois médicaments faisant partie de la famille des nouveaux agents antiagrégants plaquettaires antagonistes du récepteur GP IIb/IIIa. Ils appartiennent à la liste 1 des médicaments et sont réservés à l'usage hospitalier, aux médecins spécialistes ayant une expérience dans la prise en charge des syndromes coronariens aigus.

L'American College of Cardiology (ACC) et American Heart Association (AHA) (Wright R S et al. 2011) ainsi que la Société Européenne de cardiologie (Hamm C W et al. 2011) ont élaboré des lignes directrices pour la prise en charge des syndromes coronariens aigus faisant intervenir l'utilisation de l'eptifibatide et du tirofiban. L'administration par voie intraveineuse, de l'AGRASTAT® ou de l'INTEGRILIN®, en solution diluée par perfusion, n'est pas un traitement de première intention et n'est pas recommandée seule. En effet ACC, AHA et la société européenne de cardiologie ont souligné l'intérêt des antagonistes des récepteurs GPIIb/IIIa en bolus puis en perfusion continue sur 12 à 24h, chez des patients à haut risques cardiovasculaires nécessitant une angioplastie, en association avec de l'aspirine, du clopidogrel ou de l'héparine non fractionnée.

Cependant si de très nombreux essais cliniques ont été réalisés et publiés dans la littérature, peu de travaux rapportent l'utilisation du tirofiban et de l'eptifibatide dans la pratique clinique quotidienne.

## b) Molécules dérivées des enzymes protéolytiques ophidiennes

Les venins de serpents contiennent une variété d'enzymes protéolytiques agissant sur la coagulation sanguine tels que les sérine-protéases et les métallo-protéases, évoquées dans la partie composition du venin, et qui jouent un rôle en tant que modèles ou outils pharmacologiques.

### i) Les sérine-protéases

Parmi les sérine-protéases isolées des venins de serpents, certaines espèces possèdent dans leur venin des enzymes thrombiniques ou thrombine-like qui ont fait l'objet de recherche dans le domaine de la thérapeutique.

#### i. Enzymes thrombiniques ophidiennes (TLE)

Les TLE sont des sérine-protéases largement distribuées dans les venins de serpents des sous-familles des Crotalinés et des Vipérinés. Ces enzymes miment l'action de la thrombine sur le fibrinogène. La thrombine est l'un des principaux facteurs plasmatiques qui assurent la formation de caillot dans la coagulation sanguine en transformant le fibrinogène en fibrine. Les TLE ophidiennes possèdent le même site actif que la thrombine mais ont une activité catalytique différente et ne sont pas inhibés par l'antithrombine III.

Les TLE sont classés en 3 groupes différents en fonction de leur siège d'hydrolyse au niveau du fibrinogène : les TLE de classe A qui hydrolysent le fibrinopeptide A, les TLE de classe B qui hydrolysent le fibrinopeptide B et les TLE qui hydrolysent à la fois le fibrinopeptide A et B comme la thrombine. (Figure 32) (Castro H C et al. 2004). Les TLE des venins de serpents produisent des caillots moins stables, plus friables et qui se dissolvent donc plus rapidement. (Chippaux J-P. 2004).

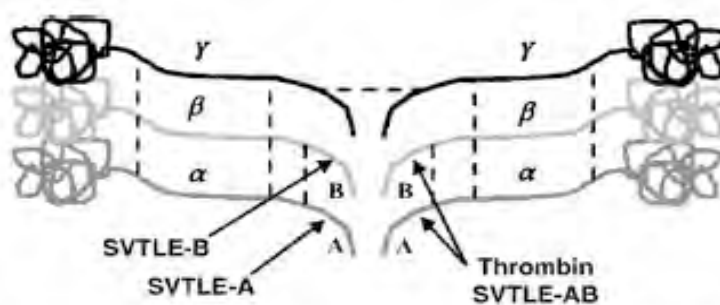


Figure 3. Comparison of the catalytic pattern of thrombin and SVTLEs upon fibrinogen. The symbols  $\alpha$ ,  $\beta$  and  $\gamma$  represent the chains of fibrinogen, while letters A and B refer to the fibrinopeptides that are released by their hydrolytic action.

Figure 32 Comparaison des sites catalytiques de la thrombine et des TLE (A,B et AB) au niveau du fibrinogène (Castro H et al. 2004)

Compte tenu de leurs propriétés, les TLE ophidiennes ont fait l'objet de recherche pour le traitement d'un certains nombres de pathologies telles que les pathologies thromboemboliques, les accidents vasculaires cérébraux (AVC), les infarctus du myocarde.

Une TLE appartenant à la classe A des TLE a fait l'objet de recherche pour le développement de médicament dans le domaine de l'hématologie : l'ancrod.

## ii. Ancrod

L'ancrod a été isolé et purifié du venin du Crotalinés *Agkistrodon rhodostoma* aussi appelé *Calloselasma rhodostoma*. Longtemps utilisé sous le nom d'ARVIN®, il est aujourd'hui proposé sous le nom de VIPERINEX®. Il agit en diminuant la concentration plasmatique du fibrinogène, entraînant ainsi une diminution de la viscosité du sang et une amélioration du flux sanguin. L'ancrod agit aussi en augmentant la destruction du thrombus en stimulant l'activateur du plasminogène endogène impliqué dans la lyse de la fibrine. Les propriétés de l'ancrod font de lui un agent de défibrigénation pouvant être utilisé en thérapeutique dans la prise charge des maladies thromboemboliques mais peut également présenté un danger de part la possibilité d'augmentation du risque de saignement lors de son utilisation.

L'utilisation du VIPERINEX® et sa commercialisation n'ont pas été approuvées mais il a cependant fait l'objet d'études cliniques dans la prise en charge de la thrombose veineuse ou artérielle, dans l'utilisation au cours de la circulation extra-corporelle, dans l'anticoagulation des patients porteurs de thrombopénie à l'héparine ou plus récemment dans la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux (AVC).

La première étude de l'ancrod versus placebo chez les patients présentant un AVC, a été réalisée avant les années 2000. Lors de cette étude les patients ont reçu, au cours des trois premières heures suivant l'AVC, de l'ancrod ou un placebo en perfusion intraveineuse continue pendant 72 heures suivi d'une heure de perfusion à la 96<sup>ème</sup> et 120<sup>ème</sup> heure. Les résultats de l'étude ont permis de mettre en évidence que l'administration d'ancrod est associée à une diminution rapide de la concentration de fibrinogène ainsi qu'à un meilleur bénéfice fonctionnel (évalué à l'aide d'un indice spécifique permettant de déterminer si le patient à la capacité de réaliser des soins de base de la vie quotidienne ) après 90 jours en dépit d'une forte incidence d'hémorragies intracrâniennes symptomatiques ou asymptomatiques comparée au placebo (Sherman

D G et al. 2000). Suite à cette étude démontrant un rapport bénéfice risque plutôt favorable, une deuxième étude Européenne est réalisée. Cette étude Européenne, au cours de laquelle l'ancrod est administré à la même posologie que précédemment mais débuté au cours des 6 heures suivant l'AVC, n'a pas permis de confirmer les résultats obtenus lors de l'étude précédente. Il n'a en effet pas été démontré un rapport bénéfice risque favorable, de part l'absence de bénéfice fonctionnel entre le groupe traité par ancrod et celui traité par un placebo. Une importante augmentation des hémorragies intracrâniennes symptomatiques est observée lors de l'étude Européenne chez les patients traités par l'ancrod (Hennerichi M G et al. 2006). Bien que les résultats de l'étude Européenne ne soient pas favorables à l'utilisation de l'ancrod, une troisième étude a débuté en 2005. Néanmoins cette dernière étude effectuée versus placebo, a mis un terme aux essais cliniques de l'ancrod dans le traitement des AVC, car elle n'a démontré aucune efficacité lorsque l'ancrod est injecté 6 heures après les premiers signes d'un AVC à une posologie plus faible que les études antérieures (Levy D E et al. 2009).

## ii) Les métallo-protéases

Les autres enzymes protéolytiques qui sont présents dans le venin de certaines espèces de serpents et ayant un intérêt pharmacologique sont les métallo-protéases. Parmi ces métallo-protéases, les enzymes fibrinolytiques sont utilisés comme outils dans le développement en thérapeutique humaine.

### i. Les enzymes fibrinolytiques

Les enzymes fibrinolytiques ont été isolées dans le venin de plusieurs familles de serpents venimeux. Ceux isolés dans les venins de Vipéridés et d'Elapidés sont capables, comme la plasmine (enzyme indispensable de la coagulation sanguine qui intervient en dans le processus de fibrinolyse), d'hydrolyser directement le fibrinogène et la fibrine. Un des enzymes fibrinolytiques ayant fait l'objet d'une attention particulière par les chercheurs, est la fibrolase caractérisée et isolée du venin de la vipère *Agkistrodon contortrix contortrix* (Figure 33) communément appelé mocassin à tête cuivrée.



Figure 33 Photo de la vipère mocassin à tête cuivrée *Agkistrodon contortrix contortrix* (Wikimedia commons)

ii. La fibrolase

La fibrolase, enzyme de 23 kDa, est une métallo-protéase à zinc (Figure 34). Elle a une action directe et agit préférentiellement sur la chaîne A $\alpha$  du fibrinogène et de façon plus restreinte sur la chaîne B $\beta$  du fibrinogène. Elle n'active ni ne dégrade le plasminogène, n'active pas la protéine C, n'a pas d'activité antiagrégante plaquettaire et ne possède pas d'activité coagulante thrombine-like. Plusieurs études *in vitro* et *in vivo* ont démontré que la fibrolase entraîne une lyse rapide des thrombus. En effet une étude menée chez des chiens présentant une thrombose de l'artère carotide, a montré que l'administration de fibrolase au niveau du site du caillot entraîne une dissolution rapide du caillot de l'ordre de 5 minutes (Markland F S et al. 2010). D'autres études ont également permis de mettre en évidence que la fibrolase est inhibée par l'alpha-2 macroglobuline qui est une glycoprotéine endogène jouant un rôle important dans le contrôle de la fibrinolyse. Cette inhibition de l'alpha-2 macroglobuline diminuerait potentiellement l'apparition de certains effets indésirables qui pourraient survenir tel que le risque de complications hémorragiques dues à une thrombolyse incontrôlée.

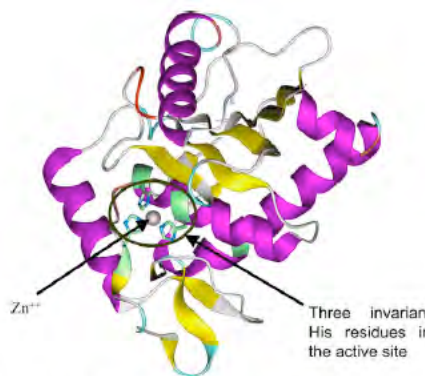


Figure 34 Structure tridimensionnelle de la fibrolase (Swenson S et al. 2005)

Les résultats de ces études ont donc permis de valider l'introduction d'enzyme fibrinolytique issu du venin de serpent dans la prise en charge clinique d'un thrombus occlusif. Suite à cela, les chercheurs ont synthétisé une forme tronquée recombinante de la fibrolase qui est l'alfiméprase (ALF). Ce dernier est utilisé comme candidat potentiel dans le traitement des occlusions artérielles périphériques (OAP) en alternative aux activateurs du plasminogène mis sur le marché appartenant à la classe des agents antithrombotiques.

### iii. L'alfiméprase

En comparaison avec la fibrolase, l'ALF contient 201 acides aminés contre 203 pour la fibrolase, et possède la même activité enzymatique que la fibrolase. Des études *in vitro* ont permis de démontrer que l'ALF, comme la fibrolase, est inhibé par l'alpha-2 macroglobuline (Markland F S et al. 2010). L'efficacité préclinique de l'ALF est démontrée *in vitro* sur un caillot formé à partir de sang humain (Deitcher S R et al. 2005) et est également démontré *in vivo* lorsque l'ALF est administrée chez les rats, cochons d'inde et chiens présentant une thrombose de l'artère carotide. Ces études précliniques effectuées ont mis en évidence la rapidité de dégradation du caillot par l'ALF comparée aux activateurs du plasminogène qui sont déjà sur le marché (Markland F S et al. 2010).

Compte tenu des résultats des études précliniques, des études cliniques de phase I, phase II et III, ont été réalisées chez des patients présentant une occlusion des artères périphériques chronique. La phase I a permis d'évaluer les propriétés pharmacocinétiques, le profil de sécurité et l'activité thrombolytique de l'ALF. Cet essai de phase I a démontré que l'utilisation de l'ALF n'entraînait aucun saignement majeur, mais néanmoins des effets indésirables de gravités moyennes (urticaire, maux de tête, hématomes au point d'injection, hypotension transitoire) ont été notifiés (Deitcher S R et al. 2005). La phase II a également permis l'évaluation de la sécurité d'emploi et l'efficacité de l'ALF sur une plus grande cohorte de patients. Contrairement à la première phase des essais cliniques, des saignements majeurs ont été observés pour la plupart au niveau du point d'injection et des cas d'hypotension ont aussi été observés à des doses élevées chez quelques patients. En ce qu'il s'agit de l'efficacité de l'ALF, elle a été démontrée, lors de la phase I et II, par le rétablissement du flux sanguin au niveau de l'artère bouchée. Cependant l'étude de l'efficacité de l'ALF contre placebo, lors de la troisième phase d'essai clinique, n'a quant à elle, pas démontré une différence

d'efficacité significative avec le placebo, ce qui a donc engendré l'arrêt des études de l'ALF pour le traitement de l'OAP (Markland F S et al .2010).

Néanmoins, l'utilisation de cet enzyme n'est pas abandonnée car un dérivé chimérique associant fibrolase et agent anti-plaquettaire est actuellement en cours d'étude chez des modèles animaux présentant une thrombose artérielle (Markland F S et al. 2013).

### 3) Cancérologie

La toxicité du venin de serpent sur le métabolisme cellulaire a motivé, depuis ces dernières années, certains chercheurs à étudier les effets du venin sur les cellules cancéreuses. Ainsi de nombreuses protéines isolées de plusieurs venins de serpents appartenant à différentes familles ont démontré une action anti-cancéreuse telles que les métallo-protéases, les sérine-protéases, les LAAO, les désintégrines ou encore les PLA<sub>2</sub>.

Les venins de serpents peuvent être regroupés en fonction de leur activité sur la cellule cancéreuse et de la famille du serpent. Les protéines issues de la famille des Elapidés entraînent une altération irréversible de la cellule par la destruction des cellules. Les protéines de la sous-famille des Crotalinés causent la perte de la capacité de la cellule à fonctionner correctement. Quant aux protéines issues du venin de la sous-famille des Vipérinés, elles agissent sur l'action de l'adhésion des cellules, jouent un rôle dans l'inhibition de la prolifération des cellules tumorales, dans l'inhibition du processus de croissance de nouveaux vaisseaux à partir de vaisseaux préexistants (angiogenèse) et dans l'inhibition des métastases cancéreuses (Calderon L A et al. 2014).

Cependant les protéines ophidiennes qui ont fait l'objet de plusieurs études dans le développement de nouveaux agents anticancéreux sont les désintégrines. Comme nous l'avons vu précédemment, les désintégrines, qui sont largement représentées dans le venin de serpent, ont un intérêt dans l'inhibition de l'agrégation des plaquettes mais ont également un intérêt dans l'inhibition de l'adhésion cellulaire. Elles agissent par inhibition de grands médiateurs des interactions cellule-cellule et cellule-matrice, que sont les intégrines.

La trivafline, isolée du venin de *Trimeresurus flavoviridis*, est la première désintégrine contenant le motif RGD (Arginine-Glycine-Aspartate) essentiel à l'activité des

désintégrines, a montré son efficacité au niveau de l'inhibition de l'adhésion cellulaire (Koh C Y et al. 2011). Suite à cette découverte, de nombreuses autres désintégrines contenant un motif RGD et ayant un intérêt dans l'inhibition de l'angiogénèse et des métastases ont été isolées de plusieurs venins de serpents tels que l'accutine, la salmosine, la contortrostatine ou encore la rhodostomine (Koh C Y et al. 2011) (Tableau 8).

Proteins	Snake	Integrins	Effects	Reference
Triflavin	<i>Trimeresurus flavoviridis</i>	$\alpha 5\beta 1, \alpha \nu\beta 3, \alpha 3\beta 1$	Inhibits adhesion of tumor cells to matrix proteins, cell migration and angiogenesis <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i>	[46]
Rhodostomin	<i>Agkistrodon rhodostoma</i>	$\alpha \nu\beta 3, \alpha \nu\beta 5$	Inhibits cell migration, invasion of endothelial cells; inhibits angiogenesis <i>in vivo</i> and <i>in vitro</i>	[47]
Contortrostatin	<i>Agkistrodon contortrix contortrix</i>	$\alpha \nu\beta 3, \alpha 5\beta 1, \alpha \nu\beta 5, \alpha II\beta 3$	Blocks adhesion, migration invasion of different type of tumor cells	[48]
Lebestatin	<i>Macrovipera lebetina</i>	$\alpha 1\beta 1$	Inhibits migration and angiogenesis	[56]
Accurhagin-C	<i>Agkistrodon acutus</i>	$\alpha \nu\beta 3$	Prevents migration and invasion of endothelial cells; anti-angiogenic activity <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> ; elicits anoikis	[58]
Eristostatin	<i>Eritocophis macmahoni</i>	$\alpha 4\beta 1$ , other integrin not yet determined	Inhibits cell motility; no effect on cell proliferation or angiogenesis	[59,60]
DisBa-01	<i>Bothrops alternatus</i>	$\alpha \nu\beta 3$	Anti-angiogenic and anti-metastatic effect on melanoma cells	[62]
Leberagin-C	<i>Macrovipera lebetina</i>	$\alpha \nu\beta 3$	Inhibits cell adhesion of melanoma tumor cells	[114]
Accutin	<i>Agkistrodon acutus</i>	$\alpha \nu\beta 3$	Inhibits angiogenesis <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> ; induces apoptosis	[115]

**Tableau 8 Effets des désintégrines extraits du venin de serpent sur les cellules cancéreuses (Sarray S et al. 2013)**

Parmi ces désintégrines, la contortrostatine a fait l'objet de plusieurs études précliniques, *in vitro* et *in vivo*, pour traiter le cancer du sein et le cancer des ovaires.

### i) La contortrostatine

La contortrostatine, homodimère de 13,5 kDa, a été isolée à partir du venin de la vipère *Agkistrodon contortrix contortrix* (Figure 34) appartenant à la sous-famille des Crotalinés. Chaque chaîne monomérique de la contortrostatine est formée de 65 acides aminés et porte le motif RGD. Les deux motifs RGD interagissent avec les intégrines des cellules tumorales et les cellules vasculaires endothéliales. Des injections intra-tumorales de contortrostatine chez des souris sur lesquelles une tumeur humaine du sein a été greffée, montrent une inhibition de la croissance des cellules cancéreuses, de l'angiogenèse, du processus métastatique, et démontre une bonne tolérance par l'absence d'effets indésirables majeurs. L'effet anti-angiogénique de la contortrostatine a aussi été démontré *in vitro* lors de cette même étude (Zhou Q et al. 2000). Une autre étude effectuée chez des souris sur lesquelles une tumeur ovarienne humaine a été greffée a permis à nouveau de mettre en évidence la propriété d'inhibition de la propagation lors de l'administration intrapéritonéale de la contortrostatine (Markland F S et al. 2000).

Cependant l'administration intra-tumorale n'étant pas transposable pour une application clinique, un procédé d'administration plus pertinent est développé. Ce procédé est l'administration intraveineuse de la contortrostatine sous forme liposomale. La forme liposomale permet de maintenir un effet thérapeutique sur une longue période, de diminuer la fréquence des prises, d'augmenter la demi-vie de la contortrostatine et de diminuer la réponse immunitaire chez un individu donné (Swenson S et al. 2004). Des études chez des souris sur lesquelles une tumeur humaine ovarienne a été greffée, démontrent que l'administration intraveineuse de la contortrostatine sous forme liposomale à la même efficacité anti-tumorale et anti-angiogénique que l'administration intra-tumorale de la contortrostatine (Swenson S et al. 2005). A partir de ces résultats encourageant des études sur la contortrostatine liposomale ou non, une désintégrine chimérique recombinante a été synthétisée : la vicrostatine.

### ii) La vicrostatine

La vicrostatine est formée de la contortrostatine et de la partie C-terminale de l'échistatine qui est une désintégrine issue du venin de Vipéridés permettant d'améliorer l'affinité de la contortrostatine pour les intégrines. Une étude réalisée *in vitro* (Mineia R et al. 2012) sur des cellules de cancer du sein et des cellules endothéliales

de la veine de cordon ombilical humain, a permis de démontrer que la vicrostatine, tout comme la contortrostatine, possède un effet d'inhibition sur la motilité de ces cellules. De la même façon que la contortrostatine, des études *in vivo* de l'administration intraveineuse de la forme liposomale de la vicrostatine ont été réalisées. La première étude effectuée chez des souris sur lesquelles une tumeur humaine du sein a été greffée (Minea R et al. 2005), a démontré que la forme liposomale de la vicrostatine retardait la croissance de la tumeur tout en exerçant un effet anti-angiogénique. Par ailleurs une deuxième étude (Minea R et al. 2012) a permis de confirmer un retard de croissance de la tumeur et de démontrer une augmentation de la survie des souris chez lesquelles la forme liposomale de la vicrostatine est administrée. Il a ainsi été démontrée *in vitro* ou *in vivo* que la vicrostatine administrée sous sa forme liposomale ou non, conservée les mêmes propriétés anti-tumorale et anti-angiogénique que la contortrostatine.

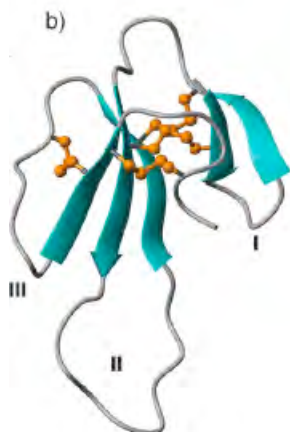
Outre ces études précliniques effectuées *in vitro* et chez la souris, la vicrostatine ainsi que sa forme liposomale n'ont actuellement pas fait l'objet d'étude clinique proprement dit. Néanmoins, les résultats obtenus lors de ces études précliniques démontrent que les désintégrines ophidiennes ainsi que leur forme recombinante sont des molécules qui peuvent constituer un point de départ pour le développement de nouvelles thérapies anti-cancéreuses chez l'Homme.

#### 4) Analgésie

Le venin de serpent peut être à la fois à l'origine de douleurs vives et intenses, comme c'est le cas lors du syndrome vipérin, mais peut également traiter une douleur. Les travaux réalisés sur les toxines peptidiques des venins, dont ceux du venin de serpent, ont permis non seulement de comprendre le rôle physiopathologique de canaux ioniques impliqués dans la douleur, mais ont également permis de découvrir de nouvelles molécules qui peuvent faire l'objet de développement de nouveaux médicaments antidouleurs.

Récemment, des chercheurs du Centre national de la recherche scientifique (CNRS) de l'université de Sophia Antipolis, ont mis en évidence des peptides antidouleurs contenus dans le venin de serpent : les mambalgines. Les mambalgines forment une famille de trois neurotoxines isolées dans le venin des mambas. Deux peptides de 57 acides animés appelés mambalgine-1 et mambalgine-2 (Figure 35), ont été identifiés dans le venin du Mamba noir *Dendroaspis polylepsis polylepsis* (Figure 36). Et plus récemment un

troisième peptide, la mambalgine-3, a été isolé du venin du Mamba vert *Dendroaspis angusticeps* (Baron A et al. 2013).



**Figure 35 Structure tridimensionnelle de la mambalgine 2 (Schroeder C et al. 2014)**



**Figure 36 Photo de Mamba noir *Dendroaspis polylepsis polylepsis* (Wikimedia commons)**

Les mambalgines agissent au niveau de canaux ioniques particuliers appelés Acid Sensing Ion Channels (ASICs) que nous allons évoquer et détailler ci après (Diochot S et al. 2012).

#### i) Acid Sensing Ions Channels : ASICs

Les canaux ASICs, canaux ioniques impliqués dans le mécanisme de la douleur, sont présents dans tout le système nerveux, que se soit au niveau central et au niveau périphérique. Chez les rongeurs six sous-unités des canaux ASICs ont été décrites : ASIC1a, ASIC1b, ASIC2a, ASIC2b, ASIC3 et ASIC4. Ces six isoformes sont codées par quatre gènes : ASIC1, ASIC2, ASIC3 et ASIC4. Pour former un canal fonctionnel, trois sous-unités identiques (homotrimères) ou trois sous-unités différentes (hétérotrimères)

s'associent. La plupart des isoformes ASICs sont présentes au niveau des neurones sensoriels qui innervent la peau, les muscles, les articulations, les organes du système digestif ainsi que le cœur. Alors qu'au niveau du système nerveux central (moelle épinière et cerveau) les isoformes présentes sont : ASIC1a, ASIC2a et ASIC2b (Figure 37).

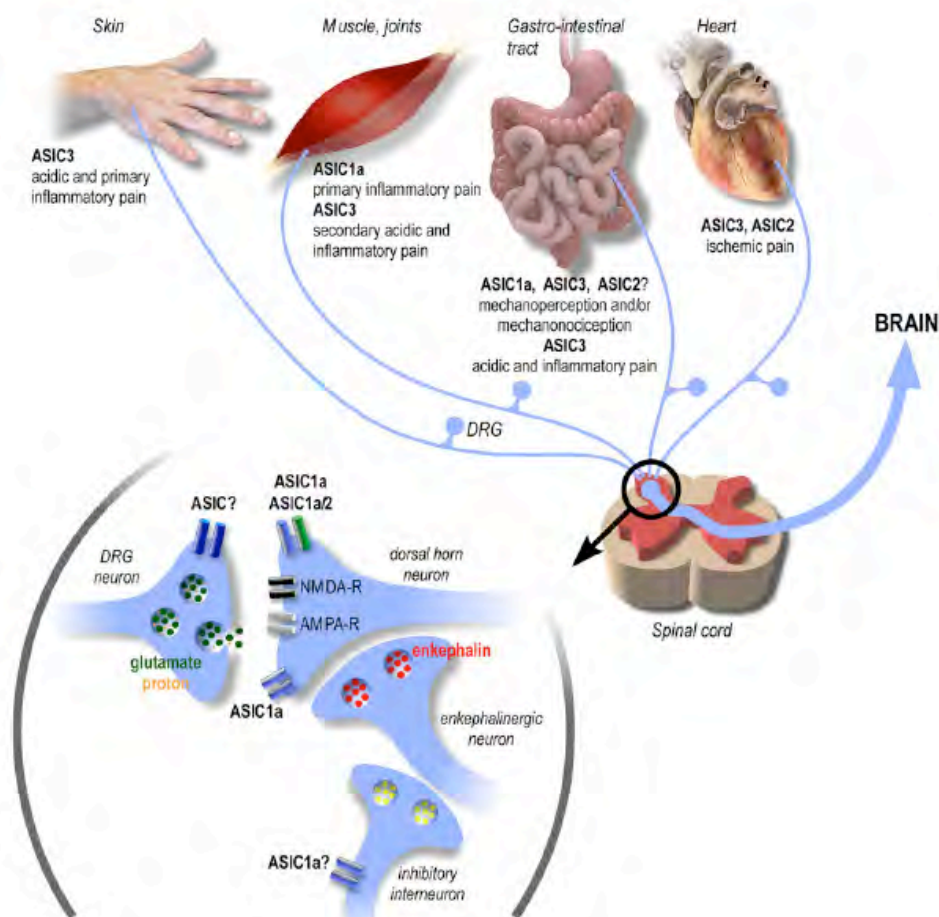


Fig. 3. ASICs in the pain pathway.

**Figure 37 Répartition des canaux ASICs dans le système nerveux central et périphérique (Deval E et al 2010)**

Ces canaux ASICs sont des canaux cationiques principalement perméables au sodium. Ils sont voltage dépendants et s'ouvrent en réponse à la fixation de protons extracellulaires, suite à une diminution de pH (Lingueglia E. 2008). Cette diminution de pH est observée dans diverses situations pathologiques telles qu'une inflammation, une ischémie suite à une lésion tissulaire, lors d'une fracture ou dans certaines formes de tumeurs. Ainsi l'ouverture de ces canaux provoque une entrée de sodium au niveau des neurones sensoriels, ce qui engendre une augmentation de la propagation des signaux douloureux

au niveau de la moelle épinière puis vers le cerveau (Deval E et al. 2010) (Baron A et al. 2013).

## ii) Les mambalgines

Une étude menée par l'équipe du CNRS de Sophia Antipolis, a permis de démontrer que les mambalgines suppriment la douleur chez les rongeurs par inhibition des canaux ASICs situés au niveau central et périphérique (Diochot S et al. 2012). Les mambalgines bloquent l'ouverture de ces canaux, empêchent donc l'entrée de sodium et diminuent, de ce fait, l'excitabilité des neurones sensoriels impliqués dans la transmission et l'intégration du message douloureux au niveau central. Cette étude a montré que ces toxines ne bloquent que certains isoformes des canaux ASICs impliquées dans les douleurs thermique et inflammatoire. En effet l'injection de mambalgines chez des souris dont le gène codant une sous-unité ASIC est invalidé, montre que l'analgésie est due à l'inhibition des canaux hétéromériques, ASIC 1a/2b, situés au niveau central, ainsi que des canaux comportant la sous-unité ASIC1b situés au niveau périphérique. Par ailleurs, l'injection de mambalgines chez des souris ayant une forte concentration de naloxone (antagoniste des récepteurs opioïdes) met en évidence que l'effet analgésique se fait de façon indépendante à la voie des opioïdes. Ceci peut alors expliquer que les effets des mambalgines entraînent peu de tolérance et qu'ils sont dépourvus des effets indésirables observés lors d'un traitement antalgique par les morphiniques dont notamment la dépression respiratoire.

Compte tenu des résultats de ces recherches, les mambalgines pourraient ainsi donner naissance à une nouvelle classe de médicament antidouleur qui pourrait se substituer à l'utilisation de la morphine.

## Conclusion

Les serpents appartenant à la classe des Reptiles et à l'ordre des Squamates constituent un groupe à la fois homogène de part leurs particularités anatomiques, et très diversifiés. Chez les serpents, la fonction venimeuse est apparue tardivement au cours de leur évolution. Les serpents venimeux sont regroupés en quatre familles et se distinguent de part leur appareil venimeux.

Les nombreuses recherches effectuées sur les venins de serpents ont permis de montrer que ces venins sont des mélanges complexes de protéines douées de propriétés biologiques et pharmacologiques bien définies. Certaines protéines sont des enzymes spécifiques et puissantes, certaines sont des toxines responsables de l'action létale des venins de serpents alors que d'autres ne sont pas létales mais agissent sur des fonctions biologiques importantes telles que la coagulation sanguine, la régulation de la tension artérielle, la contraction musculaire ou encore le processus inflammatoire.

Les morsures de serpents font partie des maladies tropicales négligées dans les zones rurales des pays tropicaux en voie de développement. A la différence des zones tropicales, les morsures de serpents dans les pays développés ne constituent pas un grave problème de santé publique. Mais toutefois, l'émergence des serpents exotiques comme animaux de compagnie, dont notamment chez les particuliers en France, augmente le risque d'envenimations dans les pays développés. Compte tenu des conséquences engendrées par les morsures de serpents, séquelles physiques et/ou psychologiques voire décès, ces dernières méritent une attention toute particulière aussi bien au niveau médicale, toxicologique et épidémiologique.

La prise en charge des morsures de serpents s'appuie sur des données physiopathologiques et épidémiologiques. Des soins de premiers secours peuvent être prodigués sur le lieu de l'accident mais cependant toutes morsures de serpents doivent faire l'objet d'une admission en milieu hospitalier. La prise en charge en milieu hospitalier est conditionnée par l'évaluation de la gravité de l'envenimation selon une gradation clinico-biologique bien définie. Cette dernière aide également à la décision de l'utilisation de l'immunothérapie, seul traitement spécifique ayant fait la preuve de son efficacité pour certaines envenimations en diminuant la morbi-mortalité.

Les progrès dans la connaissance de la composition du venin de serpent et de son mode d'action permettent d'améliorer l'efficacité et l'innocuité des sérums utilisés pour la prise en charge spécifique des envenimations. La mise en place d'une banque de sérums antivenimeux en France permet de garantir la qualité et l'innocuité des sérums antivenimeux et permet ainsi une meilleure prise en charge spécifique lors de cas d'envenimation par des serpents venimeux.

D'autre part les progrès des techniques de la biologie moléculaire ont permis d'isoler à partir des venins de serpents des substances qui se sont révélées être de remarquable outils pharmacologiques utilisés dans la conception de nouveaux médicaments. Depuis la mise sur le marché du premier médicament, le captopril, développé à partir des BPP présents dans le venin de serpent, l'attention des chercheurs pour les molécules ophidiennes n'a cessé de grandir. En effet les diverses protéines isolées à partir du venin de serpent n'ont jamais manqué de révéler d'étonnantes nouvelles propriétés pharmacologiques et continuera à le faire.

Alors que beaucoup d'autres composants des venins de serpents susceptibles d'être tout aussi utiles au développement de nouveaux médicaments restent encore à être identifiés et à faire l'objet d'études, le 21<sup>ème</sup> siècle promet un avenir fructueux pour les venins de serpents.

## Bibliographie

1. Alves R et al. Reptiles used in traditional folk medicine : conservation implications ; Biodiversity and Conservation (2008), vol17, p.2037-2049.
2. Baron A et al. Venom toxins in the exploration of molecular, physiological and pathophysiological functions of acid sensing ion channels ; Toxicon 75 2013 ; p.187-204
3. Bauchot R et al. Livre : Serpents ; Artémis éditions, Paris 2005
4. Boels D et al. La banque des sérums anti venimeux et la prise en charge des envenimations par serpents exotiques en France ; Urgence pratique 2009 94, p.41-44
5. Boels D et al. [Extrait] Banque des sérums antivenimeux : actualités et veille sanitaire sur les envenimations par serpents exotiques ; Toxicologie analytique et clinique 2014, vol26, Issue 4, p.212-213
6. Calderon L A et al. Antitumoral activity of snake proteins : News trends in cancer therapy. Biomed research international 2014, vol 2014, p.1-19
7. Camargo A C et al. Bradykinin potentiating peptides Beyond Captopril ; Toxicon 59 2012, p.516-523
8. Castro H C et al. Snake venom thrombin-like enzymes from reptilase to now. CMLS Cellular and molecular life sources 2004, vol 61, p.843-856
9. Chippaux J-P. Livre : Venins de serpent et envenimation. IRD éditions, Paris 2002
10. Chippaux J-P. Morsures et envenimations ; Revue française des laboratoires : 2002 n°342, p.55-60
11. Chippaux J-P. Venins animaux dans la recherche biologique ; Ethnologie française 3/2004, vol. 34, p.419-426
12. Chippaux J-P et al. Envenimations et intoxications par les animaux venimeux ou vénéneux. Médecine Tropicale 2006, 66, p.215-220
13. Chippaux J-P. Envenimations et intoxications par les animaux venimeux ou vénéneux : Partie 2 Envenimation par Vipéridae ; Médecine Tropicale 2006, 66, p.423-428
14. Chippaux J-P. Envenimations et intoxications par les animaux venimeux ou vénéneux : Partie 3 Envenimation par Elapidae ; Médecine tropicale Trop 2007, 67, p.9-12
15. Chu E R et al. Venom ophtalmia caused by venoms of spittingelapid and other snakes : report of ten cases with review of epidemiology, clinical features, pathophysiology and management. Toxicon 56 (2010) p.259-272
16. Cushman D et al. History of design of captopril and related inhibitors of angiotensine converting enzyme. Hypertension 1991, vol 17, n°4, p.589-592

17. Cushman D et al. Design of angiotensin converting enzyme inhibitors. *Nature Medicine* 1999, Vol 5 n°10 p.1110-1112
18. Darsonval A et al. Création et organisation d'une banque des sérums antivenimeux en France *Presse Médicale* 2010, 39, p.865-870.
19. Decalf V et al. Antagonistes des récepteurs GP IIb/IIIa dans les syndromes coronaires aigus sans sus décalage du segment ST. *Archives des maladies du cœur et des vaisseaux* 2007, tome 100, n°12, p.1006-1012
20. Deitcher S R et al. Non clinical and clinical characterization of a novel acting thrombolytic : Alfineprase. *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis* 2005, 34, p.215-220
21. Deval E et al. Acid Sensing Ion Channels (ASICs) : Pharmacology and implication in pain ; *Pharmacology and Therapeutics* 128, 2010, p.549-558
22. Diochot S et al. Black mamba venom peptides target acid sensing ion channels to abolish pain. *Nature* 2012, vol 90, p.552-557
23. Ducancel F et al. Les venins d'atractaspis. *Médecine tropicale* 2008 ; 68, p.340-347
24. Fernandez JH et al. Using bradykinin potentiating peptide structures to develop new antihypertensive drug. *Genetics and molecular research* 2004, 3 (4), p.554-563
25. Fox JW et al. Approaching the golden age of natural product pharmaceuticals from venom libraries : an overview of toxins and toxin-derivatives currently involved in therapeutic or diagnostic applications. *Current Pharmaceutical Design* 2007, vol 13 issue 28,, p.2927-2934
26. Fox JW. A brief review of scientific history of several lesser known snake venom proteins : L-amino acid oxidases, hyaluronidases and phosphodiesterases. *Toxicon* 62 (2013), p.75-82
27. Gaillard-Seux P. Le serpent source de santé : le corps des serpents dans la thérapeutique gréco romaine. *Anthropozoologica* 47.1, p.263-289
28. Gasanov S E et al. Snake venom cytotoxins, phospholipase A2s and Zn<sup>2+</sup>-dependent metalloproteinases : mechanisms of action and pharmacology relevance. *Journal of Clinical toxicology* 2014, 4, p.1-33
29. Goyffon M et al. Nouveau regard sur les serpents venimeux. *Médecine tropicale* 2008, 68, p.329-333
30. Gutiérrez J M et al. Snakebite envenoming from a global perspective : towards an integrated approach. *Toxicon* 56 2010, p.1223-1235
31. Hamm C W et al. ESC guidelines for the management of acute coronary syndrome in patients presenting without persistent ST segment elevation. *European heart journal* 2011, 32, p.2999-3054
32. Haro L. Management of snakebites in France ; *Toxicon* 60 2012, p.712-718.
33. Harvey A L. Twenty years of dendrotoxins. *Toxicon* 39 2001, p.15-26

34. Hashemzadeh M et al. Chemical structures and mode of action of intravenous glycoprotein IIb/ IIIa receptor blocker : A review. *Experimental and Clinical Cardiology* 2008, 13, p.192-197
35. Hennerichi M G et al. Intravenous ancrod for acute ischemic stroke in the european stroke treatment with ancrod trial : a randomised controlled trial. *Lancet* 2006 volume 368, issue 9550, p.1871-1878
36. Izidoro L F M. et al. Snake venom L amino acid oxidases : trends in pharmacology and in biochemistry. *BioMed Research International*, Volume 2014 (2014) article ID 196754, p.1-19
37. Kang T S et al. Enzymatic toxins from snake venom : structural characterization and mechanism of catalysis. *FEBS Journal* 278 (2011), p.4544-4576
38. Kasturiratne A et al. The global burden of snakebite : a litterature analysis and modelling based on regional estimates of envenoming and deaths. *PLoS Med* (2008) Volume 5 Issue11, e218, p.1591-1604
39. Kini R M et al. Structure, function and evolution of three finger toxins : mini proteins with multiple targets. *Toxicon* 56 (2010), p.855-867
40. King GF. Venom as a platform for human drugs : translating toxins into therapeutics. *Expert opinion on biological therapy* (2011), Volume 11, Issue 11, p.1469-1484
41. Koh D C I et al. Snake venom components and their applications in biomedecine ; *Cellular Molecular Life Sciences* 2006, vol 63, p.3030-3041
42. Koh C Y et al. From snake venom toxins to therapeutics Cardiovascular examples. *Toxicon* 59, 2011, p.497-506
43. Larréché S et al. Neurotoxines ophidiennes. *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation* 27, 2008, p.310-316
44. Larreché S et al. Troubles de l'hémostase induits par les venins de serpent .*Annales françaises d'anesthésie et de réanimation* 27, 2008, p.302-309
45. Larréché S et al. Envenimations ophidiennes graves. *Le praticien en anesthésie réanimation* (2010) 14, p.254-263
46. Lee C et al. Designer natriuretic peptides. *Journal of investgative medecine* 2009, 57(11), p.18-21
47. Lee C et al. Pharmacodynamics of a novel designer natriuretic peptide CD NP, in a first in human clinical trial in healthy subjects. *Journal of clinical Pharmacology* 2009, vol 49, p.668-673
48. Levy D E et al. Ancrod in acute ischemic stroke Results of 500 subjects beginning treatment within 6 hours of stroke onset in the ancrod program. *Stroke* 2009, 40, p.3796-3803
49. Lewis R J et al. 2003 Therapeutic potential of venom peptides. *Nature reviews drug discovery* 2003, vol 2, p.790-802

50. Limam I et al. Les métalloprotéases des venins de serpent : structure, biosynthèse et fonction(s) ; Archives de l'institut Pasteur de Tunis 87.1/2 2010, p.3-15
51. Lingueglia E. Canaux ASIC activés par l'acidose extracellulaire dans la douleur chronique. Douleur et Analgésie 2008, 21, p.209-214
52. Lisy O et al. Design, synthesis and actions of a novel chimeric natriuretic peptide CD NP. Journal of the American college of cardiology 2008, vol 52, issue 1, p.60-68
53. Markland F S et al. Novel snake venom desintegrin that inhibits human ovarian cancer dissemination and angiogenesis in a orthoptic nude mouse model. Haemostasis 2001, 31, p.183-191.
54. Markland F S et al. Fibrolase : Trial and Tribulations. Toxins 2010, 2, p.793-808
55. Markland F. S et al. Snake venom metalloproteinases. Toxicon 2013, 62, p.3-18
56. Mattison C. Livre : Tous les serpents du monde Delachiaux et Nietsle , Paris2008
57. McCleary R et al. Non enzymatic proteins from snakes venoms : a gold mine of pharmacological tools and drug leads. ;Toxicon 62, 2013, p.56-74
58. Minea R et al. Development of a chimeric recombinant disintegrin as a cost effective anticancer agent with promising translationnal potential ; Toxicon 2012, 59, p.472-486
59. Minea R et al. Developement of a novel recombinant disintegrin, contortrostatin, as an effective anti tumor and anti angiogenic agent. Pathophysiology of haemostasis and thrombosis 2005, 34, p.177-183
60. Mion G et al. Surveillance clinique et biologique des patients envenimés. Bulletin de la Société de Pathologie Exotique 2002, 95, 3 p.139-143
61. Neutel J et al. [Abstract] Initial experience with subcutaneous infusion of cenderitide in patients with chronic heart failure ; Journal of the american college of cardiology 2012
62. Pasquier J-L. Le venin de serpent et son action sur le système nerveux, Thèse : Pharmacie : Nantes : 2002
63. Quinton L. Caractérisation de toxines peptidiques par spectrométrie de masse à haute résolution. Thèse : Chimie : Ecole polytechnique X : 2006
64. Rabanes O. Homeopathie et poisons. Ethnologie française 3/2004 (Vol. 34) p.411-418
65. Sajevic T et al. Haemostatically active protein in snake venoms. Toxicon 57 (2011), p.627-645
66. Sarray S et al. Snake venom peptides : promising molecules with anti tumor effects. Bioactive food peptides in health and disease 2013, p.219-238
67. Schroeder C et al. Chemical synthesis, 3D ans bonding site of toxin mambalgin 2. Angewande chemie 2014, 53, p.1017-1020

68. Sherman D G et al. Intravenous Ancrod for treatment of acute ischemic stroke. The STAT study : a randomized controlled trial. JAMA 2000, 283, p.2395-2403
69. Sheth T et al. Les peptides natriurétiques dans l'insuffisance cardiaque : leur rôle potentiel dans le diagnostic et le traitement. Cardiologie conférences scientifiques 2001, Vol 6, n°10, p.1-6
70. Singh G et al. Novel snake venom ligand Dendroaspis natriuretic peptide is selective for natriuretic peptide receptor A in human heart. Downregulation of natriuretic peptide receptor A in heart failure. Circulation Research 2006, 99, p.183-190
71. Swenson S et al. Intravenous liposomal delivery of snake venom disintegrin contortrostatin limits breast cancer progression ; American association for cancer research journals Molecular cancer therapeutics 2004, 3, p.499-511
72. Swenson S et al. Contortrostatin, a snake venom disintegrin with anti angiogenic and anti tumor activity. Pathophysiology of haemostasis and thrombosis 2005, 34, p.169-176
73. Swenson S et al. Snake venom fibrin(ogen)olytic enzymes ; Toxicon 45 (2005) p.1021-1039
74. Valgimigli M et al. Tirofiban as adjunctive therapy for acute coronary syndromes and percutaneous coronary intervention : a meta analysis of randomized trials. European Heart Journal 2010, 31, p.35-49.
75. Vidal N et al. Higher-level relationships of snakes inferred from four nuclear and mitochondrial genes. Comptes Rendus Biologies 325 (2002), p.977-985
76. Vidal N et al. The phylogeny and classification of caenophidian snakes inferred from seven nuclear protein coding genes. Comptes Rendus Biologies 330 (2007), p.182-187
77. Vidal N. Qu'est ce qu'un reptile venimeux ? systématique des ophidiens. Aspects cliniques et thérapeutiques des envenimations graves 2010, p.54-59
78. Vink S et al. Natriuretic peptide drug leads from snake venom. Toxicon 59 2010 p.434-445
79. Warrell D. Snake bite. Lancet 2010, 375, p.77-88
80. Williams D et al. The global snake bite initiative : an antidote for snake bite. Lancet 2010, 375, p.89-91
81. Wright R S et al. ACC/AHA Focused update of the guidelines for management of patients with unstable angina non ST elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline) Journal of the american college of cardiology 2011, 57, p.1920-59
82. Zeymer U et al. A review of clinical trial with eptifibatid in cardiology. Cardiovascular drug review 2007, vol25, n°4, p.301-315

83. Zhou Q et al. Contortrostatin a dimeric desintegrin from *Agkistrodon contortix* inhibits angiogenesis. *Breast cancer research and treatment* 2000, 61, p.249-260

**Nom - Prénoms : AHKONG Cyrielle Caroline**

**Titre de la thèse : Venins de serpents : entre toxicité et intérêt en thérapeutique humaine**

---

**Résumé de la thèse :**

**Les venins de serpents sont de véritables mélanges de composants biologiquement et pharmacologiquement actifs, comprenant des enzymes, des protéines toxiques et non toxiques ainsi que des molécules organiques ou inorganiques. Ayant un rôle essentiel dans l'immobilisation et la digestion des proies, les venins de serpents jouent également un rôle d'auto-défense. En effet, ces derniers sont à l'origine de nombreuses envenimations pouvant entraîner des séquelles physiques et psychologiques, voire le décès de leurs victimes. Au delà de l'action toxique, certaines protéines, caractérisées par une action particulière sur différentes fonctions biologiques essentielles, se sont révélées comme d'excellents outils pharmacologiques utilisés dans le développement de nouveaux médicaments.**

---

**MOTS CLÉS : SERPENTS, VENINS, ENVENIMATION, OUTILS PHARMACOLOGIQUES**

---

**JURY**

**PRÉSIDENT : Mr Alain PINEAU, Professeur des universités -Praticien hospitalier de Toxicologie, Faculté de Pharmacie de Nantes**

**ASSESEURS : Mr Fabrice PAGNIEZ, Maître de conférence universitaire de Parasitologie, Faculté de Pharmacie de Nantes**

**Mme Delphine ROI, Docteur en pharmacie, Pharmacie Gellusseau, 16 Boulevard Winston Churchill 44100 NANTES**

---

**Adresse de l'auteur : 21 rue Robert Martin 77515 FAREMOUTIERS**