

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur  
et de la Recherche Scientifique  
Université Mouloud Mammeri  
FACULTE DE MEDECINE  
TIZI OUZOU



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة مولود معمري  
كلية الطب  
تيزي وزو

Département de Pharmacie  
N° D'ordre :

٢٠٢٣/٢٠٢٢

## MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

Présenté sous forme d'article et soutenu publiquement  
En vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie

Le : 11/07/2023

*Sous le Thème*

**ETUDE DE L'EFFET TOXIQUE DU VENIN DE LA VIPERE A CORNES  
(Cerastes cerastes)**

**Réalisé par :**

- BENHAMADOUCHE M. Abdeldjalil
- BELHARET Saïd
- CHETTOUF Selma

**Encadrés par :**

D<sup>r</sup> BELAZOUGUI Ouardia

**Membres du jury :**

- |                    |                        |                   |            |
|--------------------|------------------------|-------------------|------------|
| - Pr L.R. MEKACHER | -Maitre de conférences | CHU de TIZI-OUZOU | -Président |
| - Dr A. MATMAR     | -Assistant             | CHU DE TIZI OUZOU | -Examineur |
| - Dr A. YAMANI     | -Assistant             | CHU DE TIZI OUZOU | -Examineur |

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2022/202



# **ETUDE DE L'EFFET TOXIQUE DU VENIN DE LA VIPERE A CORNES (*Cerastes cerastes*)**

*Dr Belazougui Ouardia , Benhamadouche M. Abdeldjalil , Belharet Saïd , Chettouf Selma*

Laboratoire de Toxicologie, Département de Pharmacie, Faculté de médecine Université  
Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou, Algérie

---

## Résumé

La vipère à corne (*Cerastes cerastes*) est l'une des espèces de serpent les plus répandue en Algérie, sa morsure est très grave et peut être mortelle, ceci revient à son venin qui comprend un cocktail d'enzymes et de toxines qui perturbent le fonctionnement normal de l'organisme de la victime, induisant des troubles pouvant être fatale. Afin de mettre en évidence les effets d'une envenimation vipérine, 2 lapins Albinos ont reçu par voie intra-péritonéale une dose sublétales de 30 µg/20 g de masse corporelle. Des dosages de l'activité des enzymes hépatiques ont été ensuite effectués. Dans un second temps, des tests sur tube mettant en contact du venin à du sang humain ont été effectués pour déterminer les troubles de l'hémostase induits par ce même venin. L'étude des variations des paramètres de l'hémostase a été entreprise par le dosage du taux de prothrombine (TP) et du temps de céphaline kaolin (TCK). Les résultats obtenus à l'issue de ces différents tests (sur lapins et sur tube) confirment le potentiel neurotoxique, cytotoxique et hémorragique du venin de la vipère à cornes.

Mots clés : **CERASTES, Venin, Lapin, Sang, TP, TCK**

## Abstract

The horned viper (*CERASTES cerastes*) is one of the most widespread snake species in Algeria. Its bite is very serious and can be fatal, due to its venom, which comprises a cocktail of enzymes and toxins that disrupt the normal functioning of the victim's body, inducing disorders that can be fatal. To demonstrate the effects of viperine envenomation, 2 Albino rabbits were given an intraperitoneal sublethal dose of 30 µg/20 g body weight. Hepatic enzyme activity assays were then performed. In a second phase, tube tests involving contact between venom and human blood were carried out to determine venom-induced haemostasis disorders. The study of variations in haemostasis parameters was undertaken by measuring the prothrombin rate (PT) and the partial thromboplastin time (PTT). The results obtained from these different tests (on rabbits and on tubes) confirm the neurotoxic, cytotoxic and hemorrhagic potential of horned viper venom.

Key words: **CERASTES, Venom, Rabbits, Blood, PTT, PT**

---

## I. Introduction

Dans le monde près de 1,8 millions de cas de morsures de serpents sont recensés annuellement avec un nombre de décès estimé à 94000 par ans. L'Asie (1,2 millions de cas dont 58000 décès), l'Afrique (420000 cas dont 32000 décès) et l'Amérique (210000 cas dont 2000 décès) sont les continents les plus touchés. La majorité des envenimations ophidiennes sont dues aux serpents de la famille des Viperidae et des Elapidae<sup>[1]</sup>.

La vipère *C. cerastes* est un petit serpent venimeux (taille 30 à 60 cm) qui se rencontre dans les déserts d'Afrique du Nord et du Moyen-Orient. Les deux écailles, ou « cornes », dressées au-dessus de ses yeux lui ont valu ce surnom. Cette vipère est la plus emblématique des régions sahariennes ; c'est un serpent venimeux potentiellement dangereux pour l'homme, actif au crépuscule et la nuit.

L'envenimation causée par cette vipère peut être grave et potentiellement létale. En effet, le venin de *C. cerastes* contient un arsenal de toxines. Ce profil toxicologique explique les manifestations cliniques de l'envenimation due à cette vipère. Elle est responsable de phénomènes inflammatoires et nécrotiques au niveau du membre mordu, de coagulopathies, de microangiopathies avec anémie hémolytique et d'insuffisance rénale aigue. Une observation clinique récente a même rapporté la survenue d'un accident vasculaire ischémique secondaire à une envenimation à *C. cerastes*<sup>[2]</sup>.

Le venin est une substance toxique sécrétée par certains animaux qui l'injectent par morsure ou par piqûre pour capturer leur proie en la paralysant ou se défendre contre un prédateur<sup>[3]</sup>.

Le venin de *Cerastes cerastes* est composé d'un mélange complexe de protéines, d'enzymes, de peptides et de toxines. Selon des études récentes, le venin de *Cerastes cerastes* contient plus de 100 protéines différentes. Les principales familles de protéines trouvées dans ce venin comprennent : *les phospholipases A2, métalloprotéinases, les serinoprotéases, les L-aminoacylases, les désintégrines et les inhibiteurs de la coagulation.*

Le venin de *Cerastes cerastes* contient également des facteurs de coagulation, tels que le facteur X activant, qui peut provoquer des troubles de la coagulation chez les victimes mordues. Cela peut entraîner une coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD) et des saignements importants<sup>[4]</sup>.

## **II. Matériel et méthode :**

### **1. Matériel:**

#### **1.1. Matériel biologique:**

- Le venin de Cerastes cerastes : Nous a été fourni par un herpétologiste de la wilaya de Ghar-daïa.
- 3 Lapins albinos provenant de l'élevage d'une animalerie (Lapin1=2,547 Kg, Lapin2=2,710 Kg et un lapin témoin= 2.600 kg)
- Sang humains sains : Prélèvements de sang frais chez 13 personnes

#### **1.2. Matériel non biologique :**

##### **1.2.1. Automate :**

**-Pentra C400**

**- Coagulomètre magnétique ST4**

-Balance de pesée (Minimum 200 gr /Maximum 30 Kg)

-Balance de précision (Minimum 10 mg/Maximum 220 gr )

##### **1.2.2. Réactif :**

- Réactif ABX Pentra LDH CP pour le dosage quantitatif in vitro du lactate déshydrogénase (LDH) dans le sérum ou le plasma.
- Réactif ABX Pentra CK NAC CP pour le dosage quantitatif in vitro de la créatine kinase totale dans le sérum et le plasma basé sur un test UV optimisé.
- ReactifsThromborel S pour le dosage quantitatif in vitro du taux de prothrombine dans le sang totale et le sérum par l'automate strat4 (coagulometre)
- RéactifActin FS + cacl2 pour le dosage quantitatif in vitro du temps de céphaline activée dans le sang totale et le sérum par l'automate strat4 (coagulometre )

##### **1.2.3. Consommables**

- Seringue à insuline ;
- Aiguilles de prélèvement type épicroânienne(Micro perfuseurs épicroâniens Mirage 22G 19mm 7/10 noir) ;
- Tubes pour prélèvement héparines et citratés ;

-Eau Physiologique(BIOLYSE chlorure de sodium 0,9 %).

## **2. Méthode :**

### **2.1. Collecte du venin de cérastes cérastes et conservation:**

L'extraction du venin se fait manuellement à la main, on presse sur la tête et sur la queue du serpent pour stimuler l'extraction du venin; cette opération est faite par Monsieur Hadj Aissa Abdelazziz, au zoo des reptiles à Ghardaïa, au mois de mai 2023.

On a recueilli une quantité de 100 µl.

### **2.2. Etude de l'effet métabolique du venin : IN VIVO**

#### **2.2.1 Envenimation des lapins**

En vue de l'étude de l'effet métabolique du venin de serpent cerastes cerastes, 2 lapins Albinos ont reçu par voie intra-péritonéale une dose sublétales de 30 µg/20 g de masse corporelle<sup>[10]</sup>. Un lapin témoin a reçu la même quantité en eau physiologique par voie intra-péritonéale en vue d'une comparaison sur les effets cliniques.

Des prélèvements sur tube hépariné avant injection (Témoin 0) et 6 heures après injection ont été fait.

Le sang prélevé pour chaque lapin est ensuite centrifugé (3000tr/mn) pendant 10mn ; Le sérum récupéré est ensuite congelé à -4°C<sup>[5]</sup>.

#### **Mesure des enzymes hépatiques (LDH, CPK, ASAT et ALAT)**

### **2.3. Etude de l'effet hématologique du venin : IN VITRO**

L'étude des variations des paramètres de l'hémostase provoquées par le venin de cerastes cerastes a été entreprise par le dosage du taux de prothrombine (TP) et du temps de céphaline kaolin (TCK) sur tube après mise en contact de sang total ou de sérum avec le venin.

#### **2.3.1. Sur sang total :**

##### **Avec incubation de 2H**

On prépare 6 tubes citratés contenant du sang total de patients ; Des quantités croissantes de venin de cerastes cerastes sont ajoutés dans 5 tubes de sang humain ; Sur le 6<sup>ème</sup> tube (témoin) on rajoute de l'eau physiologique.

Des dosages du TP et TCK sont effectués après 2H d'incubation à + 37 °C.

Tableau 1 : Quantité de venin ajouté sur sang total

Tube	Tube1	Tube2	Tube3	Tube4	Tube5	Tube6
Quantité du venin	5µl	10µl	15µl	20µl	25µl	0µl

### Sans incubation

Nous avons utilisé trois tubes et introduits des doses décroissantes de venin de *Cerastes cerastes*.

Tableau 2 : quantité de venin ajouté sur sang

Tube	Tube 7	Tube 8	Tube 9
Quantité de venin	5µl	2µl	1µl

### 2.3.2. Sur sérum humain :

Cette fois les mesures du TP et TCK on été effectuée immédiatement après l'inoculation.

On prépare 4 tubes contenant du sérum humains selon le tableau suivant :

Après des dilutions au 1/10(Tube 10) et 1/20 (Tube 11 et 12) avec de l'eau physiologique, du venin a été ajouté au sérum humain.

Tableau 3 : Quantité de venin ajouté sur sérum

Tube	Tube 10 (1/110)	Tube 11 (1/20)	Tube 12 (1/20)	Tube 13 (témoin)
Quantité	1µl	1µl	5µl	1µl

### III. Résultats

#### 1. Observation des effets cliniques sur les lapins après envenimation

Après injection du venin par voie intra-péritonéale, les effets cliniques suivants ont été constatés visuellement :

- Une rigidité au niveau des membres inférieure quelques instants après l'inoculation du venin aux lapins ;
- Tremblements et raideur ;
- Une accélération du rythme cardiaque et respiratoire (après palpation) ;
- Un apaisement entre coupé de mouvements brusques ont été observé 3 heures après l'inoculation ;
- Mort des lapins inoculés 3 jours après .

Le lapin témoin a gardé un comportement naturel .

#### 2. Etude de l'effet métabolique du venin : IN VIVO

Les résultats des différents dosages des paramètres hépatiques obtenus avant injection de venin sont résumés dans le tableau 4.

Tableau 4 : Résultat des bilans biochimique des lapins avant l'injection du venin (à h0)

bilan	Lapin 1	Lapin 2
ASAT( UI/L)	54,7	28,7
ALAT (UI/L)	37	30,8
Créatine Kinase (UI/L)	3612,9	5165,2
Lactate déshydrogénase (UI/L)	379	671

Les résultats des différents dosages des paramètres hépatiques obtenus 6 heures après injection de venin sont résumés dans le tableau 5.

Tableau5 : Résultats des bilans biochimiques du lapin 1 et 2 à H6 après injection du venin

bilan	Lapin 1	Lapin 2
ASAT( UI/L)	63,3	114
ALAT (UI/L)	47,6	46,3
Créatine Kinase (UI/L)	11117	11457
Lactate déshydrogénase (UI/L)	748	691

### 3. Etude de l'effet sur les paramètres de l'hémostase : In vitro :

#### a. Sur sang humain total :

##### i. Après incubation de 2 heures (afin de s'assurer si l'effet est immédiat ou prolongé)

Les résultats des différents dosages des TP et TCK obtenus sont résumés dans le tableau 6 .

Tableau 6 : Résultats des dosages du TP et TCK obtenues avant et après rajout de venin

Numéro de tubes	Taux de pro-thrombine à T0	Temps de céphaline active à T0	Quantité de venin ajouté	Taux de pro-thrombine a T=2H	Temps de céphaline active a T=2H
1	100 %	27 secondes	5 µl	TQ supérieur ou égale a 64 secondes →TP incoagulable	>180seconde TCA incoagulable
2	100 %	27 secondes	10 µl	TQ supérieur ou égale a 64 secondes →TP incoagulable	>180secondeTCA incoagulable
3	100 %	30 secondes	15 µl	TQ supérieur ou égale a 64 secondes →TP incoagulable	>180secondeTCA incoagulable
4	100 %	30 secondes	20 µl	TQ supérieur ou égale a 64 secondes →TP incoagulable	>180secondeTCA incoagulable
5	100 %	27 secondes	25 µl	TQ supérieur ou égale a 64 secs →TP incoagulable	>180secondeTCA incoagulable
6 Témoin	100%	27 secondes	0µl	/	/

##### ii. Sans incubation

Tableau 7 : Résultats des dosages du TP et TCK obtenues avant et après rajout de venin sans incubation

Numéro de tubes	Taux de pro-thrombine a T0	Temps de céphaline active a T0	Dose du venin injectée	Taux de pro-thrombine a T=2H	Temps de céphaline active a T=2H
7	100 %	27 secondes	1 µl	TQ supérieur ou égale a 64 secondes →TP incoagulable	>180seconde
8	100 %	29 secondes	2 µl	TQ supérieur ou égale a 64 secondes →TP incoagulable	>180seconde
9	100 %	27 secondes	5 µl	TQ supérieur ou égale a 64 secondes →TP incoagulable	>180seconde

b. **Sur sérum** : après centrifugation à 4000tr/mn pendant 10mn :

Tableau 8 : Résultats des dosages du TP et TCK obtenues avant et après rajout de venin sur sérum

Numéro du tube	Dilution du venin	TP a T0	TCA a T0	TQ	TCA
10	1/10(1ul)	100%	27 secondes	5,4secondes TQ Raccourci	4,7secondes
11	1/20(1ul)	100%	27 secondes	6,1secondesTQ Raccourci	4,8secondes
12	1/20(5ul)	100%	27 secondes	6,8secondesTQ Raccourci	4,5secondes
13	Sans dilution	100%	27 secondes	TQ supérieur ou égale a 64 secondes →TP incoagulable	>180seconde

L'usage des dilutions a diminué la vitesse de coagulation permettant ainsi la lecture des résultats et une observation du processus de coagulation activé par le venin.

## IV. DISCUSSION

Les venins de serpent sont généralement constitués d'un mélange de 20 à 100 composants, dont la majorité (>90%) sont des peptides et des protéines. Les bioactivités dominantes étant la neurotoxicité, l'hématotoxicité et la cytotoxicité<sup>[6]</sup>.

Le venin des viperidae sont riches en enzymes complexes, agissant sur de nombreux systèmes. Ils induisent principalement des effets hémolytiques (perturbation de la coagulation) et nécrosants tout en étant peu neurotoxiques.<sup>[7]</sup>

### IN VIVO

#### 1 Les signes cliniques :

Des signes neurologiques ont été observés chez les lapins ayant reçu le venin bien que rare chez les vipéridés (ceci étant la caractéristique des envenimations par les élapidés)<sup>[6]</sup>.

Les effets neurologiques constatés sont dû principalement aux toxines de la famille des Phospholipases A2.

Il s'agit surtout de neurotoxines pré-synaptiques ou de neurotoxines  $\beta$  qui inhibent le recyclage de l'acétylcholine dans les vésicules synaptiques manifestant un relâchement musculaire<sup>[8]</sup>.

Une étude sur des souris injectées avec du venin de *Cerastes cerastes* a démontré la présence aussi de neurotoxines à action post-synaptique. Ces neurotoxines post-synaptiques se lient spécifiquement au récepteur nicotinique de l'acétylcholine dans la membrane post-synaptique des muscles squelettiques, empêchant ainsi la liaison du neurotransmetteur et bloquant ainsi l'excitation des muscles. Ce blocage de la jonction neuromusculaire entraîne une paralysie flasque et provoque la mort par insuffisance respiratoire<sup>[9]</sup>. Ce qui a probablement provoqué le décès des lapins 3 jours après injection.

#### 2 Cytotoxicité

L'analyse des résultats des dosages des enzymes plasmatiques (CK, LDH, ASAT et ALAT) révèle une augmentation des taux de ces dernières. Cette modification serait le résultat de la diffusion de ces enzymes à partir des tissus endommagés vers le sang.

En effet, plusieurs processus peuvent être à l'origine de la libération de ces enzymes de la cellule vers le sang. Selon Charrel (1991)<sup>[4]</sup>, quatre mécanismes peuvent expliquer la sémiologie enzymatique :

- Une cytolysse entraîne l'apparition importante dans le plasma des enzymes solubles.
- Une souffrance cellulaire en absence d'une cytolysse.

-Une perméabilité membranaire favorisant le passage des enzymes.

-L'accroissement de la synthèse d'une enzyme particulière même en absence d'atteinte cellulaire.

On constate alors que le venin de *Cerastes cerastes* induit une cytolyse caractérisée par la diffusion des enzymes des organes lésés (cœur, foie, rein et poumon) vers le sang.<sup>[4]</sup>

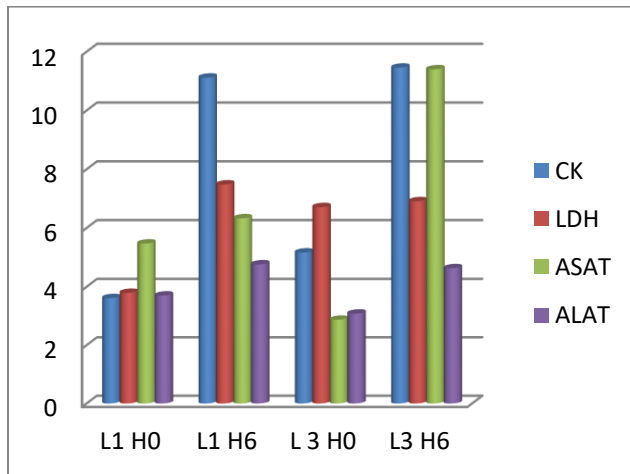


Figure 1 : schéma de l'évolution des paramètres biologique de deux lapin à H0 et a H6

mètres biologique de deux lapin à H0 et a H6

Cette cytolyse est la conséquence de la cytotoxicité avérée du venin du serpent à corne (*cerastes cerastes*).

Les phospholipases A2 enzyme majoritairement retrouvée dans le venin des viperidea, serait à l'origine des lésions tissulaires constatées.

En effet, ces enzymes lipolytiques, hydrolysent en présence de calcium, les glycérophospholipides (libres ou membranaires) en acide gras et lisophospholipides. Ces dernières sont responsables de destruction cellulaire.<sup>[7]</sup>

Elles peuvent provoquer des dommages sur les organes ou tissus (poumon, cœur, foie, rein...) ; L'augmentation de la concentration plasmatique de la LDH et des ASAT, enzymes ubiquitaires retrouvés dans la plupart des tissus en serait la conséquence.

Les phospholipases A2 sont par conséquent associées à une série complexe d'événements dégénératifs : œdème, infiltrat inflammatoire et nécrose du muscle squelettique. La myotoxicité, la cardiotoxicité du venin sont alors objectivées par l'augmentation des CPK, LDH et des ASAT dans le sérum des lapins.

L'augmentation de la concentration des enzymes hépatiques est aussi la conséquence de l'hépatotoxicité du venin essentiellement ALAT (plus spécifique du tissu hépatique).

## IN VITRO : Trouble de l'hémostase :

L'effet du venin du serpent à corne sur tube semble être hémorragique. En effet, l'ajout de quantité connue et croissante du venin à du sang total ou du sérum humain provoque une absence de coagulation avec ou sans incubation après épuisement des facteurs de coagulations contenus dans le sang.

Les envenimations vipérines peuvent donc, par superposition des résultats obtenu sur tube, entraîner des troubles complexes de l'hémostase. Ces troubles provoquent le plus souvent un syndrome hémorragique.

Ceci est dû à l'activation de la coagulation sanguine par des activateurs de la prothrombine, plasminogène, les facteurs V, IX et X, présents dans le venin de serpent, conduisant à une consommation des facteurs de coagulation. Le sang devient alors incoagulable.

Les protéines qui agissent sur l'hémostase sont groupée en<sup>[10]</sup> :

- celles qui induisent des troubles de la perméabilité capillaire
- Protéines qui perturbent l'hémostase primaire
- Protéines qui interfèrent avec la coagulation
- Protéines qui activent la fibrinolyse

Le venin semble agir sur l'ensemble des étapes de la coagulation. Chaque protéase pro coagulante possède des propriétés analogues à l'un des facteurs de coagulation (principe de substitution)<sup>[11]</sup>

Ceci mènera donc à la consommation totale des différents facteurs dans les tubes contenant du sang ou du sérum donnant un effet antagoniste non réversible au réactif de coagulation du coagulomètre ce qui se traduit par un temps de QUICK et de céphaline activé élevée ce qui concorde avec nos résultats.

Une étude récente du profil vénomique de *Cerastes cerastes* montre la présence prédominante de quatre types de toxines : métalloprotéases (61 % du poids du venin), phospholipase A2 (19 %), désintégrines (9 %) et sérines protéases (8 %) <sup>[12]</sup>.

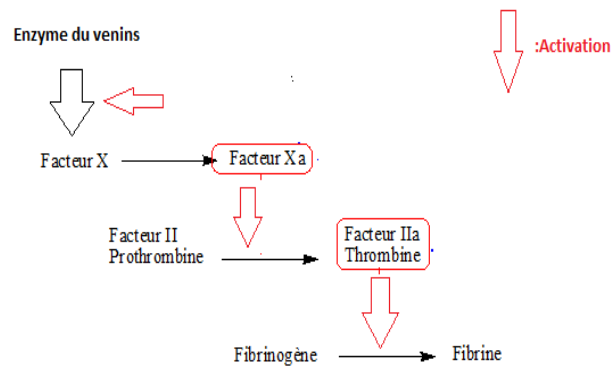
Les métalloprotéases, également appelées hémorragines, constituent une famille hétérogène d'enzymes qui entraînent des lésions endothéliales, des atteintes vasculaires (vascularites) et possèdent une activité antiplaquettaire. Elles sont de ce fait responsables des hémorragies locales et systémiques.

Les métalloprotéases comprennent aussi des enzymes fibrinolytiques qui abaissent les taux circulants de fibrinogène, entraînant une coagulopathie de consommation.

La phospholipase A2 possède une forte activité anticoagulante en hydrolysant les phospholipides, support indispensable des réactions de coagulation. Les désintégrines favorisent le saignement en inhibant l'agrégation plaquettaire. Certaines de ces molécules agissent en bloquant la liaison entre les récepteurs plaquettaires GPIIb/IIIa et le fibrinogène. Enfin, les sérines protéases pro-coagulantes, telles la cérastobine et la cérastotine, ont le plus souvent une activité thrombine-like. Elles activent la coagulation jusqu'à épuisement et consommation des facteurs (coagulopathie de consommation). Avec la chute du taux de fibrinogène, l'organisme envenimé est sujet à un syndrome hémorragique.<sup>[13]</sup>

Le schéma suivant résume le mécanisme

figure 02 : Schéma récapitulative de l'effet du venin sur la formation de la fibrine



## V. Conclusion

Cette étude portant sur l'effet du venin de la vipère à cornes d'Algérie révèle une variété d'effets toxiques : neurologique (par la perturbation de la transmission des signaux au niveau synaptique), cytolytique (par une lyse des cellules et atteinte des organes vitaux) et hémato-logique (par la perturbation de l'hémostase et action hémorragique).

Ces effets reflètent la richesse de la composition des venins de serpents en générale et celle du venin de *Cerastes cerastes* en particulier. Rendant complexe la synthèse de sérum anti-vipérins pour lutter contre les effets d'une envenimation qui doit être spécifique à chaque vi-père.

Il est important d'enrichir le répertoire national avec des études locales qui répertorient la composition et les effets de chaque vipère pour une meilleure prise en charge des victimes mais aussi répertorier certains composants actifs pouvant avoir des effets pharmacologiques et thérapeutiques.

## VI. Références

1. Boumaiza Sabrina. *Etude comparative de l'immunoréactivité de deux venins de Vipéridae [mémoire]*. Alger : université des sciences et de la technologie Houari Boumediene ; 2016. 148 p.
2. Aissaoui Y, Kichna H, Boughalem M, Kamili ND. La paraspecificité des antivenins: exemple d'une envenimation grave par la vipère à cornes du Sahara (*Cerastes cerastes*) traitée par un antivenin polyvalent non spécifique.
3. Delage, V. (n.d.-b). *Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine*. <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=venin+de+serpent>
4. Paula Juárez and others, Evolution of Snake Venom Disintegrins by Positive Darwinian Selection, *Molecular Biology and Evolution*, Volume 25, Issue 11, November 2008, Pages 2391–2407, <https://doi.org/10.1093/molbev/msn179>
5. Nasri, R. (2012). Etude de l'activité cytotoxique du venin de *Cerastes cerastes* sur un modèle animale.
6. Oliveira, A.L., Viegas, M.F., da Silva, S.L. *et al.* The chemistry of snake venom and its medicinal potential. *Nat Rev Chem* **6**, 451–469 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41570-022-00393-7>
7. Alexandrine Perrimond. *Le serpent, son venin et ses applications thérapeutiques*. Sciences pharmaceutiques. 2019. (dumas-02023095)
8. Mion, G., Larréché, S., Goyffon, M. (2010). *Envenimations par vipéridés R syndrome vipérin*. Paris. Urgence Pratique Publications. 89 p.
9. Mahmoud, Y. I. (2013). *Grapeseed extract neutralizes the effects of Cerastes cerastes post-synaptic neurotoxin in mouse diaphragm*. *Micron*, **44**, 298–302. doi:10.1016/j.micron.2012.07.007
10. Chelghoum, H. (2018). *Etude de l'activité cytotoxique du venin de Cerastes cerastes et de ses constituants peptidiques" caractérisation des mécanismes impliqués"* (Doctoral dissertation).
11. Abib, H., & Laraba-Djebari, F. (2003). *Effects of <sup>60</sup>Co gamma radiation on toxicity and hemorrhagic, myonecrotic, and edema-forming activities of Cerastes cerastes venom*. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, **81**(12), 1125–1130. doi:10.1139/y03-121
12. Fahmi L, Makran B, Pla D, et al (2012) Venomics and antivenomics profiles of North African *Cerastes cerastes* and *C. vipera* populations reveals a potentially important therapeutic weakness. *J Proteomics* **75**(8):2442–53
13. Larréché S, Mion G, Goyffon M. Troubles de l'hémostase induits par les venins de serpents [Haemostasis disorders caused by snake venoms]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2008 Apr; **27**(4):302-9. French. doi: 10.1016/j.annfar.2008.02.009. Epub 2008 Apr 16. PMID: 18420371.