

TOXICOLOGIE ENVENIMATIONS/TOXICOLOGY ENVENOMATIONS



Évaluation de l'efficacité et de la tolérance de l'acide tranexamique associé à l'antivenin Inoserp™ PAN-AFRICA dans le traitement du syndrome hémorragique au cours de l'envenimation par *Echis ocellatus* au Bénin

Evaluation of the Efficacy and Tolerance of Tranexamic Acid Combined with Inoserp™ PAN-AFRICA Antivenom in the Treatment of Hemorrhagic Syndrome during Envenomation by *Echis ocellatus* in Benin

Sébastien LARRÉCHÉ*, Noé SODJINO, Naryanan TOURITA, Seidou Alassane OUOROU, Éric GANHOINGNON, Édith ALOUKOUTOU LAYO, Achille MASSOUGBODJI, Jean-Philippe CHIPPAUX

RÉSUMÉ **Introduction.** Le syndrome hémorragique contribue à une grande partie de la mortalité et de la morbidité associées aux morsures de serpent en Afrique subsaharienne. L'hyperfibrinolyse rapportée dans certains cas suggère l'intérêt des antifibrinolytiques mais ces derniers ont été peu étudiés dans ce contexte. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'intérêt de l'association de l'acide tranexamique et d'un antivenin dans le traitement du syndrome hémorragique et de la coagulopathie associés à l'envenimation par *Echis ocellatus* (échide ocellée).

Matériel et méthode. Des patients envenimés présentant un syndrome hémorragique ont été inclus prospectivement à l'hôpital Saint Jean de Dieu de Tanguéta, au Bénin. Les patients ont été randomisés en deux groupes: un groupe recevant un antivenin et de l'acide tranexamique (groupe SAV + AT) versus un groupe recevant uniquement l'antivenin (groupe SAV). Tous les patients ont reçu deux flacons d'antivenin Inoserp™ PAN-AFRICA à leur admission. Dans le groupe SAV + AT, les patients ont reçu 1 g d'acide tranexamique en 30 minutes, puis 1 g en 8 heures. La survenue d'un saignement et le résultat du test de coagulation sanguine (test de coagulation sur tube sec ou TCTS) ont été recueillis 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48 et 72 heures après la première administration d'antivenin. L'administration d'antivenin était renouvelée en cas de saignement à l'un de ces temps. L'INR (*International Normalized Ratio*) a été mesuré à 6 et 12 heures. La tolérance a été évaluée à 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48 et 72 heures. La créatinine plasmatique a été mesurée à 24 et 72 heures.

Résultats. Vingt-cinq patients ont été inclus: 12 patients dans le groupe SAV + AT contre 13 patients dans le groupe SAV. Six patients ont présenté une persistance ou une récurrence du saignement dans le groupe SAV + AT contre 5 dans le groupe SAV ($p=0,695$). Aucune différence significative du TCTS n'a été observée aux différents temps entre les deux groupes, ni pour l'INR à 6 et 12 h. Aucun effet indésirable suggérant une intolérance à l'acide tranexamique n'a été constaté (anomalie oculaire, convulsions, thrombose), tandis que la créatinine plasmatique était sans différence significative entre les deux groupes.

Conclusion. L'utilisation systématique de l'acide tranexamique n'a montré aucun bénéfice dans le syndrome hémorragique et la coagulopathie associés à *E. ocellatus* au Bénin. Les indications de ce traitement d'appoint méritent donc d'être précisées.

Mots clés: Morsure de serpent, Viperidae, Coagulopathie, Fibrinolyse, Antifibrinolytique, Antivenin, Sérum antivenimeux, Bénin, Afrique subsaharienne

ABSTRACT **Introduction.** Hemorrhagic syndrome accounts for a significant proportion of the mortality and morbidity associated with snakebites in sub-Saharan Africa. Hyperfibrinolysis, which has been reported in some cases, suggests the potential benefit of antifibrinolytics; however, these have been little studied in this context. This study aimed to evaluate the effectiveness of combining tranexamic acid and antivenom in treating hemorrhagic syndrome and coagulopathy associated with *Echis ocellatus* (West African Carpet Viper) envenomation.

Materials and methods. Patients presenting with hemorrhagic syndrome due to envenomation were prospectively included at the Saint Jean de Dieu Hospital in Tanguéta, Benin. Patients were randomized into two groups: one receiving antivenom and tranexamic acid (SAV + AT) and one receiving only antivenom (SAV). All patients received two vials of Inoserp™ PAN-AFRICA antivenom upon admission. The SAV + AT group received 1 g of tranexamic acid over 30 minutes, followed by an additional 1 g over 8 hours. The occurrence of bleeding and the results of blood coagulation tests (whole blood clotting test or WBCT) were recorded at 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48, and 72 hours after the initial antivenom administration. Antivenom administration was repeated if bleeding occurred at any of these times. The INR (International Normalized Ratio) was measured at six and twelve hours. Tolerance was assessed at 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48, and 72 hours. Plasma creatinine was measured at 24 and 72 hours.

Results. Twenty-five patients were included: Twelve patients were in the SAV + AT group, and thirteen patients were in the SAV group. Six patients in the SAV + AT group and five patients in the SAV group experienced persistent or recurrent bleeding ($p=0.695$). There was no significant difference in WBCT at different time points between the two groups, nor in INR at 6 and 12 hours. There were no adverse effects suggesting intolerance to tranexamic acid (e.g., ocular abnormality, convulsions, or thrombosis), and plasma creatinine levels did not differ significantly between the two groups.

Conclusion. Systematic use of tranexamic acid showed no benefit for hemorrhagic syndrome and coagulopathy associated with *E. ocellatus* in Benin. Therefore, the indications for this adjunctive treatment need to be clarified.

Key Words: Snakebites, Viperidae, Coagulopathy, Fibrinolysis, Antifibrinolytic, Antivenom, Benin, Sub-Saharan Africa

Introduction

En Afrique subsaharienne, l'incidence et la gravité des morsures de serpent constituent un problème de santé publique négligé, avec plus de 300 000 envenimations traitées dans les centres de santé chaque année [7]. Un syndrome hémorragique participe pour une grande partie à la mortalité et à la morbidité associées à ces envenimations en savane soudanienne dont fait partie le nord du Bénin. Dans cette région africaine, l'espèce la plus souvent incriminée est *Echis ocellatus* (échide ocellée), un vipéridé de petite taille mais au puissant venin. La morsure d'*E. ocellatus* est marquée par un saignement local persistant. Dans certains cas, des manifestations hémorragiques systémiques peuvent survenir : phlyctènes, saignement des muqueuses, hémorragie digestive, hémorragie cérébrale ou méningée. Ces atteintes peuvent alors conduire au décès du patient [39]. Ces saignements sont le fait d'une physiopathologie complexe associant destruction vasculaire, atteinte plaquettaire et coagulopathie de consommation. Cette dernière est principalement due à la présence d'activateurs de la prothrombine, entraînant sa transformation en thrombine, aboutissant à la quasi-disparition du fibrinogène [16,34].

Le traitement de l'envenimation ophidienne, et donc du syndrome hémorragique induit par le venin, repose sur l'antivenin. Différents travaux ont montré une efficacité sur les saignements et sur la coagulopathie de consommation [10,11,24]. Cependant, chez certains patients, une persistance ou une récurrence du saignement a été rapportée sous traitement. La recommandation actuelle est alors d'administrer une nouvelle dose d'antivenin. Outre le risque de majoration des effets indésirables [21], cette attitude augmente le coût du traitement, généralement à la charge du patient. Au Bénin, le coût médian de l'antivenin nécessaire pour une envenimation est supérieur au revenu mensuel moyen par habitant [38]. Il est donc nécessaire d'évaluer l'intérêt d'autres traitements

Introduction

In sub-Saharan Africa, snakebites are a neglected public health problem. More than 300,000 envenomations are treated in health centers each year [7]. In the Sudanese savanna, which includes northern Benin, a hemorrhagic syndrome contributes significantly to the mortality and morbidity associated with these envenomations. In this region, *Echis ocellatus* (West African Carpet Viper), a small viperid with powerful venom, is the species most often implicated. The bite of *E. ocellatus* is characterized by persistent local bleeding. In some cases, systemic hemorrhagic manifestations may occur, including blister, mucosal bleeding, gastrointestinal hemorrhage, and cerebral or meningeal hemorrhage. These complications can lead to death [39]. This bleeding results from a complex pathophysiology involving vascular destruction, platelet damage, and consumption coagulopathy. Consumption coagulopathy is mainly due to the presence of prothrombin activators, which convert prothrombin to thrombin. This results in the virtual disappearance of fibrinogen [16,34]. The treatment for ophidian envenomation, and consequently the hemorrhagic syndrome induced by the venom, relies on antivenom. Various studies have demonstrated its efficacy in treating bleeding and consumption coagulopathy [10,11,24]. However, persistent or recurrent bleeding has been reported in some patients during treatment. The current recommendation is to administer an additional dose of antivenom. In addition to increasing the risk of adverse effects [21], this approach increases the cost of treatment, which is generally borne by the patient. In Benin, the median cost of the antivenom required for a snakebite exceeds the average monthly income per capita [38]. Therefore, it is necessary to evaluate the benefits of less expensive treatments. Tranexamic acid is one such treatment, and is frequently used in health centers treating snakebites in sub-Saharan Africa. It is an inexpensive antifibrinolytic that inhibits plasmin formation

moins coûteux. Parmi eux, l'acide tranexamique est fréquemment utilisé dans les centres de santé prenant en charge ces envenimations en Afrique subsaharienne. Il s'agit d'un antifibrinolytique peu onéreux qui inhibe la formation de plasmine, par blocage des sites de liaison de la lysine au niveau du plasminogène. Toutefois, peu de données cliniques sont disponibles sur son utilisation dans le cadre des envenimations par morsure de serpent. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'association acide tranexamique et antivenin dans le traitement du syndrome hémorragique et de la coagulopathie associée à l'envenimation par *E. ocellatus* au Bénin.

Matériel et méthodes

Cet essai clinique contrôlé randomisé de phase III s'est déroulé à l'hôpital Saint Jean de Dieu, à Tanguiéta, dans le nord-ouest du Bénin, du 30 mai au 29 octobre 2023. Les patients se présentant pour une morsure de serpent avec un saignement actif ont été inclus dans l'étude.

Outre le refus de participer à l'étude, les critères de non-inclusion étaient une morsure datant de plus de 4 jours, l'administration d'un antivenin préalable à l'arrivée à l'hôpital Saint-Jean de Dieu ou la présence d'une contre-indication à l'acide tranexamique (thrombose artérielle ou veineuse, insuffisance rénale sévère avec clairance de la créatinine < 30 ml/min, convulsions actuelles ou rapportées dans les antécédents, antécédent d'épilepsie, grossesse au 1^{er} trimestre ou allaitement, hypersensibilité connue à l'acide tranexamique. Les critères d'exclusion étaient la découverte d'une clairance de la créatinine < 30 ml/min sur le bilan biologique d'admission ou la décision du patient de se retirer de l'étude.

Les patients non inclus ont reçu le traitement standard recommandé par le ministère de la santé du Bénin.

Les patients inclus ont été randomisés en deux groupes à l'admission (H0) : un groupe recevant l'Inoserp™ PAN-AFRICA et l'acide tranexamique (groupe SAV + AT) et un groupe recevant uniquement l'Inoserp™ PAN-AFRICA (groupe SAV). L'inclusion d'un patient conduisait à l'ouverture d'une fiche de recueil sur le site EasyMedStat (version 3.27; www.easymedstat.com). Un numéro d'identification était généré automatiquement par le site pour chaque fiche : les patients avec un numéro pair étaient inclus dans le groupe SAV + AT et ceux avec un numéro impair dans

by blocking plasminogen's lysine binding sites. However, little clinical data is available on its use in treating snakebite envenomation.

This study aimed to evaluate the efficacy and tolerance of combining tranexamic acid and antivenom to treat hemorrhagic syndrome and coagulopathy associated with *E. ocellatus* envenomation in Benin.

Materials and methods

This phase III randomized controlled clinical trial was conducted at the Saint Jean de Dieu Hospital in Tanguiéta, northwestern Benin, from May 30 to October 29, 2023. Patients presenting with an active bleeding snake bite were included in the study.

Exclusion criteria included refusal to participate in the study, bites older than four days, administration of antivenom prior to arrival at the hospital, and the presence of a contraindication to tranexamic acid (e.g., arterial or venous thrombosis, severe renal failure with creatinine clearance less than 30 ml/min, current or reported history of seizures or epilepsy, pregnancy in the first trimester or breastfeeding, or known hypersensitivity to tranexamic acid).

Other exclusion criteria included creatinine clearance of less than 30 ml/min based on admission laboratory tests or the patient's decision to withdraw from the study.

Patients who were not included received the standard treatment recommended by the Benin Ministry of Health.

Upon admission (H0), included patients were randomized into two groups: one receiving Inoserp™ PAN-AFRICA and tranexamic acid (SAV + AT group), and one receiving only Inoserp™ PAN-AFRICA (SAV group). Inclusion of a patient resulted in the creation of a data collection form on the EasyMedStat website (version 3.27; www.easymedstat.com). The site automatically generated an identification number for each record: patients with an even number were included in the SAV + AT group, and patients with an odd number were included in the SAV group. However, it appeared that the generated numbers were systematically

le groupe SAV. Il est apparu que les numéros générés étaient systématiquement impairs, aussi la consigne d'inclusion a été inversée à partir du 16 août, alors que 13 patients étaient déjà inclus : un numéro pair faisait inclure dans le groupe SAV et un numéro impair dans le groupe SAV + AT. Malgré ce changement de règle de recrutement, les trois patients suivants ont été attribués au groupe SAV. Il a donc été décidé à partir du 30 août d'admettre systématiquement les nouveaux patients dans le groupe SAV + AT pour équilibrer les effectifs, soit 9 nouveaux patients recevant le SAV et l'AT.

L'Inoserp™ PAN-AFRICA (Inosan Biopharma, Madrid, Espagne) est un antivenin polyvalent lyophilisé (lots 2IT02001 et 3IT01001). L'antivenin a été administré selon le protocole préconisé par la Société africaine de venimologie [8]. Chaque ampoule est à reconstituer avec 10 ml de solution saline injectable. Elle neutralise au moins 250 DL₅₀ de venin d'*E. ocellatus*. La voie d'administration est la voie intraveineuse directe lente (injection en 5 minutes minimum). La posologie initiale est de deux ampoules. Une nouvelle évaluation clinique est réalisée 2 h (H2), 4 h (H4), 6 h (H6), 8 h (H8), 12 h (H12), 24 h (H24), 48 h (H48), 72 h (H72) après la 1^{re} administration d'antivenin : deux ampoules d'antivenin sont administrées à nouveau en cas de persistance ou de récurrence d'un saignement. Une dernière évaluation était réalisée le jour du retour à domicile quelle que soit la durée de l'hospitalisation.

L'acide tranexamique (Exacyl, Kwaliti Pharmaceuticals Ltd, Amritsar, Inde, lot N-17207) est administré selon le protocole suivant : une dose de charge de 2 ampoules de 500 mg dans une perfusion de 250 ml de glucosé 5 % en 30 minutes puis une dose d'entretien de 2 ampoules de 500 mg dans une perfusion de 500 ml de NaCl 0,9 % en 8 heures par voie intraveineuse. Il était prévu de ne pas administrer de dose d'entretien en cas de créatininémie supérieure à 250 µmol/l sur le bilan réalisé à l'admission. Pour les enfants (patients âgés de moins de 18 ans), les doses de charge et d'entretien étaient de 10 mg/kg (1 g maximum). L'apparition de troubles de la vision, d'une anurie, d'une convulsion ou d'une thrombose devait faire arrêter la perfusion d'acide tranexamique. Pour les patients du groupe SAV, la perfusion suivante était prévue : 250 ml de glucosé 5 % en 30 minutes puis 500 ml de NaCl 0,9 % en 8 heures.

Un formulaire de recueil standardisé a été rempli avec les caractéristiques du patient : genre, âge, délai entre morsure et admission, identification du serpent, grade de l'œdème et de

l'œdème. Therefore, the inclusion criteria were reversed on August 16, after 13 patients had already been included. An even number was assigned to the SAV group, and an odd number was assigned to the SAV + AT group. Despite this change in the recruitment rule, the following three patients were assigned to the SAV group. Therefore, it was decided that starting on August 30, new patients would be systematically admitted to the SAV + AT group to balance the numbers, with nine new patients receiving SAV and AT.

Inoserp™ PAN-AFRICA (Inosan Biopharma, Madrid, Spain) is a lyophilized, polyvalent antivenom (batches 2IT02001 and 3IT01001). The antivenom was administered according to the protocol recommended by the African Society of Venimology [8]. Each vial must be reconstituted with 10 mL of injectable saline solution. It neutralizes at least 250 LD₅₀ of *E. ocellatus* venom. The recommended route of administration is a slow, direct intravenous injection over a minimum of five minutes. The initial dosage is two vials. A new clinical assessment is performed two hours (H2), four hours (H4), six hours (H6), eight hours (H8), 12 hours (H12), 24 hours (H24), 48 hours (H48), and 72 hours (H72) after the initial administration of the antivenom. Two vials of antivenom are administered again if bleeding persists or recurs. A final assessment was carried out on the day of discharge, regardless of the length of hospitalization.

Tranexamic acid (Exacyl, Kwaliti Pharmaceuticals Ltd., Amritsar, India, batch N-17207) is administered according to the following protocol: a loading dose of two 500-mg vials in a 250-mL infusion of 5% glucose over 30 minutes, followed by a maintenance dose of two 500-mg vials in a 500-mL infusion of 0.9% NaCl over eight hours intravenously. A maintenance dose was not administered if creatinine level was above 250 µmol/L upon admission. For children (patients under 18 years of age), the loading and maintenance doses were 10 mg/kg (maximum 1 g). Discontinuation of the tranexamic acid infusion was to result from the onset of visual disturbances, anuria, convulsions, or thrombosis. For patients in the SAV group, the following infusion was planned: 250 mL of 5% glucose over 30 minutes, followed by 500 mL of 0.9% NaCl over eight hours.

A standardized data collection form was completed for each patient including the following characteristics: gender, age, time between bite and admission, snake identification, edema and hemorrhage grade (Table I), presence of necrosis or other clinical signs, biological results, and

l'hémorragie (Tableau I), présence de nécrose ou d'autres signes cliniques, résultats biologiques, traitement (nombre d'ampoules d'antivenin et d'acide tranexamique, date et heure d'administration). Un œdème important était défini par un grade de l'œdème ≥ 2 . Un saignement systémique était défini par un grade de l'hémorragie ≥ 2 . Les serpents incriminés dans les morsures et rapportés à l'hôpital étaient identifiés par un herpétologue. Dans cette région du Bénin, la seule espèce responsable d'envenimation avec un syndrome hémorragique est *E. ocellatus*. Ainsi, même si le serpent n'a pu être apporté, nous avons considéré qu'il s'agissait d'*E. ocellatus* en cas de saignement détecté à l'admission. Ces données ont été ensuite saisies dans une base de données sécurisée en ligne sur le site EasyMedStat.

Le patient était ensuite surveillé pendant une heure puis aux différentes visites précisées ci-dessus pour rechercher un éventuel signe d'intolérance. Tous les symptômes ou signes apparaissant après l'administration ou la réadministration d'Inoserp™ PAN-AFRICA ou d'acide tranexamique et évoquant une possible intolérance ont été considérés comme des effets indésirables.

À l'admission, après inclusion et avant administration de l'antivenin, un échantillon de sang total veineux était prélevé pour un test de coagulation sur tube sec (TCTS), une numération formule sanguine et un dosage de la créatinine plasmatique. Le TCTS a été réalisé selon la méthode décrite par Benjamin *et al.* [5]. Quelques millilitres de sang total veineux sont déposés dans un tube en verre

pour le traitement (nombre de antivenom and tranexamic acid vials administered, and the date and time of administration). Significant edema was defined as a grade of edema ≥ 2 . Systemic bleeding was defined as a hemorrhage grade ≥ 2 . The snakes responsible for the bites reported to the hospital were identified by a herpetologist. In this region of Benin, *E. ocellatus* is the only species responsible for envenomation with hemorrhagic syndrome. Therefore, even if the snake could not be brought in, we considered the bite to be from *E. ocellatus* if bleeding was detected upon admission. This data was entered into a secure online database on the EasyMedStat website.

The patient was monitored for one hour and during the specified visits above to check for signs of intolerance. Any symptoms or signs that appeared after the administration or re-administration of Inoserp™ PAN-AFRICA or tranexamic acid that suggested possible intolerance were considered adverse events.

Upon admission, after inclusion, and before the administration of the antivenom, a venous whole blood sample was drawn to carry out a whole blood clotting test (WBCT), perform a complete blood count, and measure plasma creatinine.

The WBCT was performed according to the method described by Benjamin *et al.* [5]. A few milliliters of venous whole blood were placed in a clean glass tube and kept upright at room temperature. The WBCT was read at three-time points: 20, 30, and 60 minutes. The quality of the clot was assessed at each time point. A normal

Tableau I: Critères de gradation de l'œdème et de l'hémorragie
Table I: Criteria for grading edema and hemorrhage

Grade / Grade	Œdème / Edema	Hémorragie / Hemorrhage
0	Absence / Absence	Absence / Absence
1	N'excédant pas une articulation / Not exceeding one joint	Persistance d'un saignement au site de morsure pendant plus de 30 minutes / Persistent bleeding at the bite site for more than 30 minutes
2	Atteignant deux articulations / Affecting two joints	Saignement des muqueuses ou des cicatrices récentes / Bleeding from mucous membranes or recent scars
3	Touchant l'ensemble du membre sans dépasser la racine / Affecting the entire limb without exceeding the root	Saignement sous-cutané à distance de la morsure ou des cicatrices anciennes / Subcutaneous bleeding away from the bite or old scars
4	Dépassant la racine / Exceeding the root	Externalisation d'un saignement interne ou saignement du système nerveux cérébral / Externalization of internal bleeding or bleeding from the cerebral nervous system

propre, maintenu droit à température ambiante. Le TCTS était lu à 3 temps: 20, 30 et 60 minutes. Pour chaque temps de lecture, la qualité du caillot était appréciée. Un caillot normal reste fixé lorsque le tube est horizontalisé (grade 0). Si le sang reste liquide, la présence d'un petit caillot ou d'un caillot qui se détruit lors de la manipulation du tube est un grade 1. L'absence de caillot est un grade 2. Le TCTS est considéré comme anormal pour les caillots classés 1 ou 2 pour au moins un temps de lecture.

Après administration de la 1^{re} dose d'antivenin, les patients ont été également prélevés à H2, H4, H6, H8, H12, H24, H48, H72 et le jour du retour à domicile. Un TCTS a été réalisé sur ces différents prélèvements, un INR à H6 et H12, un dosage de la créatinine plasmatique à H24 et H72. L'ajout de l'INR en plus du TCTS correspond à des recommandations récentes pour définir les critères de jugement d'un essai clinique sur les morsures de serpents: il est préconisé de mesurer ce paramètre à H6 et H12 pour évaluer l'efficacité d'un antivenin en cas d'envenimation avec coagulopathie [2].

Le critère de jugement principal était l'absence d'un saignement persistant ou récidivant. Un saignement persistant est défini comme un saignement encore présent à H2. Un saignement récidivant est défini comme un saignement absent à H2 puis présent à au moins une des évaluations suivantes au cours du suivi.

Les critères de jugement secondaires étaient la récurrence d'une coagulopathie définie par un TCTS redevenant anormal après une correction notée à au moins une des évaluations précédentes au cours du suivi: l'INR à H6 et H12, le nombre total d'ampoules d'antivenin par patient, la présence d'effets indésirables, la valeur de la créatinine à H24 et H72.

L'analyse statistique a été réalisée avec GraphPad PRISM 9.5.0 (GraphPad Prism Inc., La Jolla, CA, États-Unis). Les variables qualitatives ont été exprimées en valeurs absolues et en pourcentages et les variables quantitatives sous forme de médiane, assortie des quartiles à 25 % et 75 %. La normalité des variables quantitatives a été vérifiée par le test de Shapiro-Wilk. Du fait de la faiblesse des effectifs, nous avons utilisé le test non paramétrique de Mann-Whitney pour comparer les médianes des variables quantitatives et le test exact de Fisher pour la comparaison des pourcentages. L'objectif de l'étude était de démontrer que l'association antivenin et acide tranexamique était plus efficace que la seule administration d'antivenin. Si les deux stratégies

clot remains fixed when the tube is horizontal (grade 0). If the blood remains liquid or if a small clot forms that breaks down when the tube is handled, it is grade 1. The absence of a clot is grade 2. The WBCT is considered abnormal if clots are classified as 1 or 2 at any reading time.

After the first antivenom dose was administered, samples were taken from patients at H2, H4, H6, H8, H12, H24, H48, H72, and on discharge day. A WBCT was performed on these samples, an INR was performed at H6 and H12, and a plasma creatinine assay was performed at H24 and H72. Adding INR to WBCT aligns with recent recommendations for defining endpoints in clinical trials on snakebites. It is recommended that this parameter be measured at H6 and H12 to evaluate the efficacy of antivenom in cases of envenomation with coagulopathy [2].

The primary endpoint was the absence of persistent or recurrent bleeding. Persistent bleeding is defined as bleeding that is still present at H2. Recurrent bleeding is defined as bleeding that is absent at H2 but present at least once during subsequent evaluations during follow-up.

The secondary endpoints were the recurrence of coagulopathy, defined as a WBCT returning to abnormal levels after correction at least once during follow-up, and the total number of vials of antivenom per patient. Other secondary endpoints included the presence of adverse effects and creatinine values at H24 and H72.

Statistical analysis was performed using GraphPad PRISM 9.5.0 (GraphPad Prism Inc., La Jolla, CA, USA). Qualitative variables were expressed as absolute values and percentages, and quantitative variables as medians, accompanied by 25% and 75% quartiles. The normality of quantitative variables was verified using the Shapiro-Wilk test. Due to the small sample size, we used the nonparametric Mann-Whitney test to compare the medians of quantitative variables and Fisher's exact test to compare percentages. The objective of the study was to demonstrate that the combination of antivenom and tranexamic acid was more effective than antivenom alone. If the two strategies have similar efficacy, systematic addition would not be appropriate. Fisher's exact test was therefore performed unilaterally to compare the groups on the outcome measures. The statistical difference in results was considered significant when $p < 0.05$.

This clinical trial was approved by the National Health Research Ethics Committee (CNER) of Benin (Ethical Opinion No. 101/MS/DC/SGM/

ont une efficacité similaire, l'ajout systématique ne serait pas opportun. Le test exact de Fisher a donc été réalisé en unilatéral pour comparer les groupes sur les critères de jugement. La différence statistique des résultats a été considérée comme significative lorsque $p < 0,05$.

Cet essai clinique a été approuvé par le Comité national d'éthique pour la recherche en santé (CNER) du Bénin (Avis éthique favorable N°101/MS/DC/SGM/CNERS/SA du 25 juillet 2022). Tous les participants (ou le cas échéant, leurs parents ou leurs tuteurs pour les mineurs) ont signé un consentement écrit après avoir reçu une information claire, appropriée et loyale.

Résultats

Vingt-cinq patients ont été inclus: 12 dans le groupe SAV + AT et 13 dans le groupe SAV.

Les données épidémiologiques, cliniques et biologiques à l'admission sont présentées dans le Tableau II. Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence pour ces différentes variables. Deux patients sont arrivés juste avant le délai limite de quatre jours. Aucune nécrose cutanée ou manifestation neurologique n'a été notée. Le serpent n'a été rapporté que pour un patient et a été identifié comme un *E. ocellatus*.

CNERS/SA of July 25, 2022). All participants (or, where applicable, their parents or guardians for minors) signed a written consent form after receiving clear, appropriate, and honest information.

Results

Twenty-five patients were included: 12 in the SAV + AT group and 13 in the SAV group.

The epidemiological, clinical, and biological data at admission are presented in Table II. No statistically significant differences were found for these different variables. Two patients arrived just before the 4-day deadline. No skin necrosis or neurological manifestations were noted. The snake was reported in only one patient and was identified as an *E. ocellatus*.

Tableau II : Description des caractéristiques des patients à l'admission

Table II: Description of patient characteristics at admission

	Groupe SAV + ATN = 12 / SAV + AT group = 12	Groupe SAV = 13 / SAV group = 12	p-Value / p-Value
Sex-ratio homme/femme / Male/female sex ratio	8/4	10/3	0,673
Âge moyen (années) / Average age (years)	23 (\pm 11,0)	29 (\pm 11)	0,207
Délai moyen morsure/admission (heures) / Average time between bite and admission (hours)	47,2 (\pm 31,4)	32,6 (\pm 28,8)	0,236
Œdème important / Significant edema	11 (92 %)	9 (69 %)	0,322
Saignement systémique / Systemic bleeding	12 (100 %)	12 (92 %)	>0,999
TCTS anormal / Abnormal WBCT	12 (100 %)	13 (100 %)	>0,999
Hémoglobine (g/dl) / Hemoglobin (g/dL)	10,8 (\pm 4,2)	12,0 (\pm 3,7)	0,457
Plaquettes (G/l) / Platelets (G/L)	216 (\pm 95)	180 (\pm 56,6)	0,258
Créatinine (μ mol/l) / Creatinine (μ mol/L)	84 (\pm 25)	93 (\pm 23)	0,383

TCTS: test de coagulation sur tube sec / WBCT: Whole blood clotting test

Le nombre de patients ayant corrigé leur saignement au cours du temps est présenté sur la Figure 1. Six patients (50 %) ont présenté un saignement persistant ou récidivant dans le groupe SAV + AT et 5 patients (38 %) dans le groupe SAV ($p=0,837$). Quatre patients ont présenté un saignement persistant dans chaque groupe ($p=0,714$). Les saignements persistants ont disparu chez l'ensemble des patients à partir de H8. Un saignement récidivant a été noté chez deux patients du groupe SAV + AT à H48 et à H72 et chez un patient du groupe SAV au-delà du suivi (au 4^e jour) ($p=0,904$).

Le nombre de patients ayant corrigé leur TCTS au cours du temps est présenté sur la Figure 2. Six patients (50 %) ont présenté une coagulopathie récidivante dans le groupe SAV + AT et 5 (38 %) patients dans le groupe SAV ($p=0,837$).

Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes pour l'INR mesuré à H6 ($p=0,978$) et à H12 ($p=0,663$) (Fig. 3).

Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes pour le nombre total médian d'ampoules d'antivenin administrées par patient ($p=0,548$) (Fig. 4).

Aucun décès n'a été observé au cours de l'étude. Dans le groupe SAV + AT, il est survenu un prurit chez deux patients, une urticaire généralisée chez un patient, des vertiges chez un patient et un malaise chez un patient. Dans le groupe SAV, il est survenu des vertiges chez deux patients et un malaise chez un patient. Aucun autre effet indésirable n'a été rapporté: en particulier, pas d'hypotension, pas de trouble de la vision, pas de convulsions, pas de thrombose. Aucune augmentation pathologique de la créatininémie n'a été notée dans le groupe SAV + AT et aucune différence significative n'a été observée avec le groupe SAV pour cette variable à H24 ($79,27 \pm 17,71 \mu\text{mol/l}$ versus $86,36 \pm 18,47 \mu\text{mol/l}$, $p=0,339$) et à H72 ($83,16 \pm 20,86 \mu\text{mol/l}$ versus $83,1 \pm 14,65 \mu\text{mol/l}$, $p=0,993$).

Figure 1 shows the number of patients whose bleeding was corrected over time. Five patients (38%) in the SAV group and six patients (50%) in the SAV + AT group had persistent or recurrent bleeding ($p=0.837$). There were four patients with persistent bleeding in each group ($p=0.714$). All patients experienced resolution of persistent bleeding at H8 or later. Recurrent bleeding was noted in two patients in the SAV + AT group at H48 and H72, as well as in one patient in the SAV group after follow-up on day 4 ($p=0.904$).

Figure 2 shows the number of patients whose WBCT corrected over time. Six patients (50%) experienced recurrent coagulopathy in the SAV + AT group, compared to five patients (38%) in the SAV group ($p=0.837$).

There was no significant difference between the two groups for INR measured at H6 ($p=0.978$) and H12 ($p=0.663$) (Fig. 3).

There was no significant difference between the two groups in the median total number of vials of antivenom administered per patient ($p=0.548$) (Fig. 4).

No deaths were observed during the study.

In the SAV + AT group, pruritus occurred in two patients, generalized urticaria in one patient, dizziness in one patient, and malaise in one patient. In the SAV group, dizziness occurred in two patients, and malaise occurred in one patient. No other adverse effects were reported, including hypotension, visual disturbances, convulsions, and thrombosis. There was no pathological increase in serum creatinine in the SAV + AT group, and no significant difference was observed in the SAV group for this variable at 24 hours ($79.27 \pm 17.71 \mu\text{mol/L}$ versus $86.36 \pm 18.47 \mu\text{mol/L}$, $p=0.339$) or at 72 hours ($83.16 \pm 20.86 \mu\text{mol/L}$ versus $83.1 \pm 14.65 \mu\text{mol/L}$, $p=0.993$).

Évaluation de l'efficacité et de la tolérance de l'acide tranexamique associé à l'antivenin Inoserp™ PAN-AFRICA dans le traitement du syndrome hémorragique au cours de l'envenimation par *Echis ocellatus* au Bénin
 Evaluation of the Efficacy and Tolerance of Tranexamic Acid Combined with Inoserp™ PAN-AFRICA Antivenom in the Treatment of Hemorrhagic Syndrome during Envenomation by *Echis ocellatus* in Benin

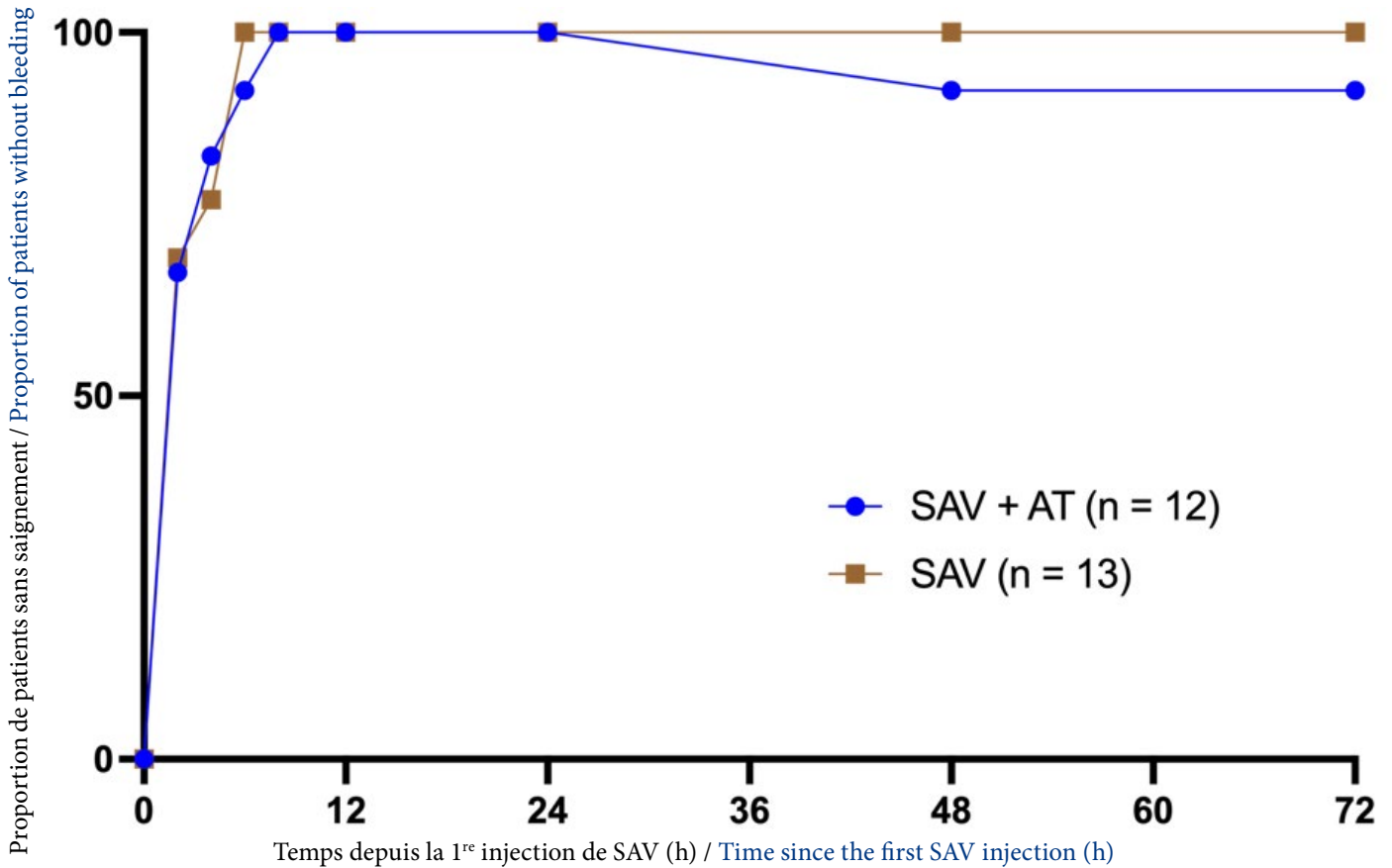


Figure 1 : Correction du saignement au cours du temps

Figure 1: Time-dependent correction of bleeding

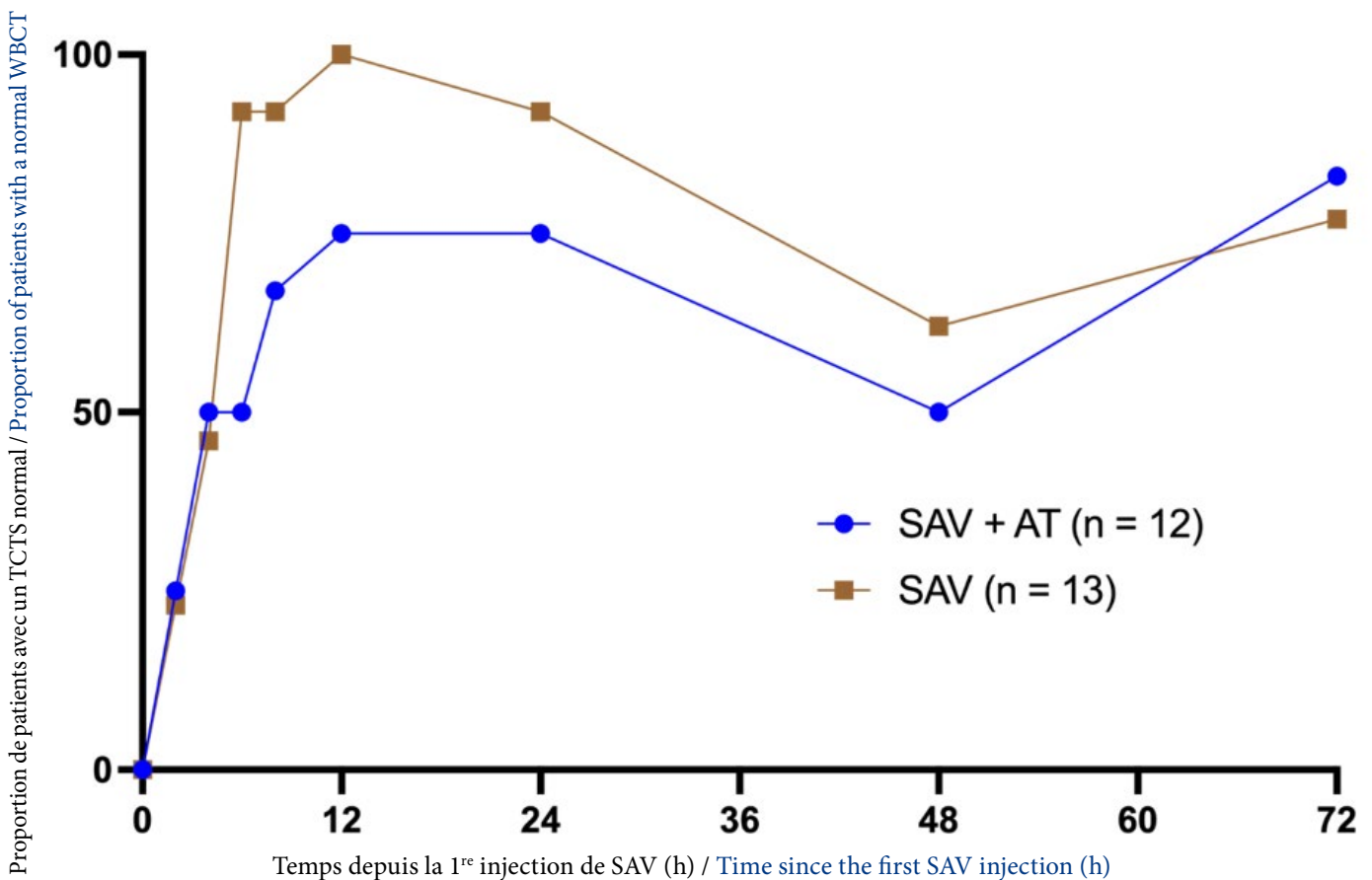


Figure 2 : Correction du test de coagulation sur tube sec au cours du temps

Figure 2: Time-dependent correction of whole blood clotting test

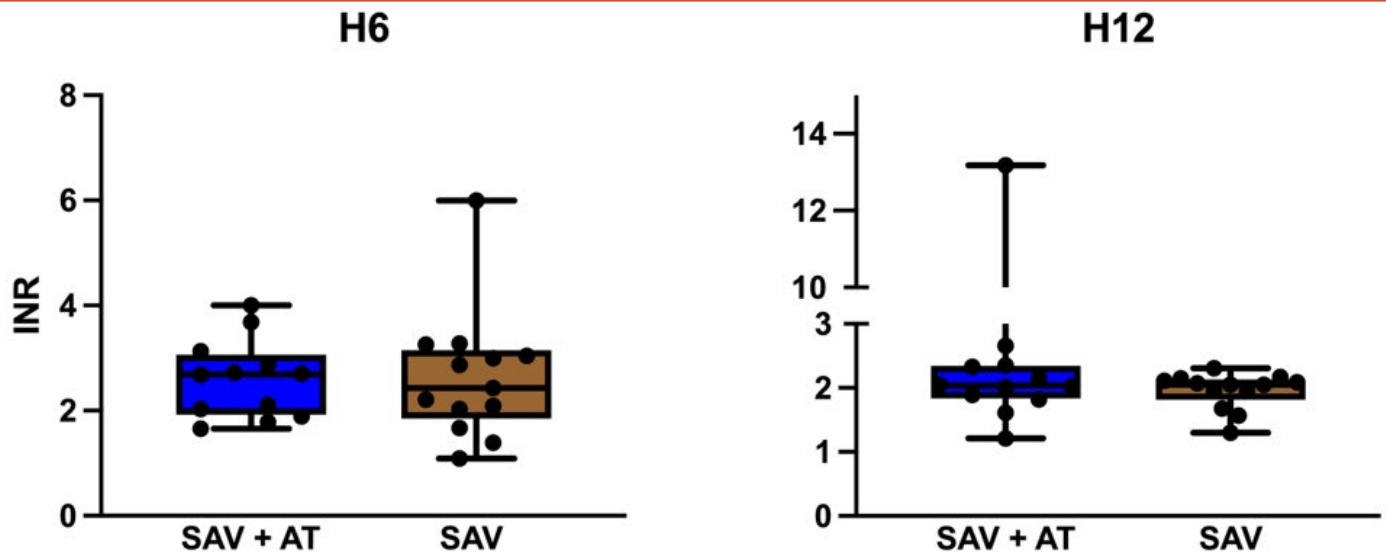
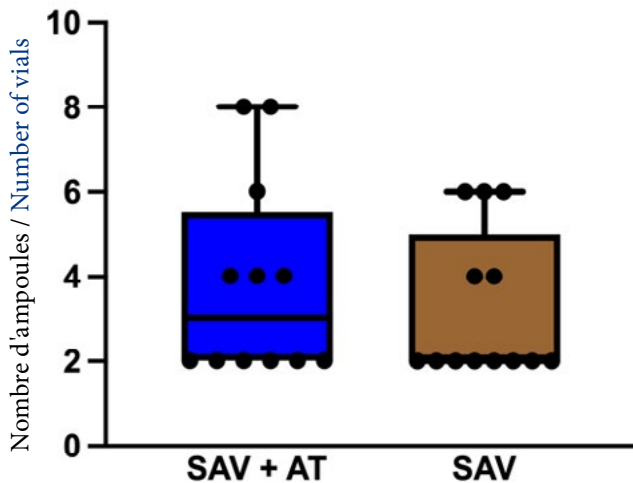
Figure 3 : INR à la 6^e heure et à la 12^e heure après la 1^{re} administration d'antiveninFigure 3: INR at the 6th hour and at the 12th hour after the first administration of antivenom

Figure 4 : Nombre total d'ampoules d'antivenin par patient

Figure 4: Total number of antivenom vials per patient

Discussion

À notre connaissance, aucun travail ne s'est intéressé à l'association acide tranexamique et antivenin. Deux études prospectives ont évalué l'intérêt de l'acide tranexamique sans aucun antivenin administré en parallèle. La première étude réalisée en Irak ne retrouvait pas de différence significative pour la mortalité entre les patients présentant un saignement après morsure traité ou non par acide tranexamique, respectivement de 30 % de 20 patients et 48 % de 23 patients [1]. Il n'y avait pas de critères de jugement relatif au saignement ou à la coagulopathie. L'autre étude menée au Népal chez des patients envenimés par *Ahaetulla nasuta*, un Colubridae venimeux potentiellement responsable de syndrome hémorragique, a montré un bénéfice sur la correction de l'INR au 5^e et 6^e jour et sur la durée d'hospitalisation [32]. Chez ces patients, le traitement standard était l'association plasma frais congelé et vitamine K.

Discussion

To our knowledge, no studies have examined the combination of tranexamic acid and antivenom. Two prospective studies evaluated the benefits of tranexamic acid when administered alongside antivenom. The first study, conducted in Iraq, found no significant difference in mortality between patients who bled after being bitten and were treated with tranexamic acid (30% of 20 patients) and those who were not treated with tranexamic acid (48% of 23 patients) [1]. There were no endpoints related to bleeding or coagulopathy. The other study, conducted in Nepal on patients bitten by *Ahaetulla nasuta* (a potentially hemorrhagic Colubridae species), showed benefits in terms of INR correction on days 5 and 6, as well as shorter hospital stays [32]. The standard treatment for these patients was a combination of fresh frozen plasma and vitamin K.

Plusieurs causes peuvent expliquer la persistance et la récurrence des saignements. Hormis l'absence ou le retard de régénération des facteurs de la coagulation qui n'est pas corroboré par une insuffisance hépatique [23,24,30,39], la persistance ou la reprise du syndrome hémorragique pourraient être attribuées à deux facteurs: une fibrinolyse secondaire à l'activation toxique de la coagulation ou la libération de venin résiduel à partir d'un foyer de séquestration hors d'atteinte de l'antivenin [9,19,20,28,30,33,35].

L'association antivenin et acide tranexamique visait à répondre aux deux causes évoquées de saignement. D'une part, la demi-vie des fragments d'anticorps de type F(ab')₂ de l'antivenin dans le compartiment plasmatique est d'une cinquantaine d'heures, ce qui devrait permettre de neutraliser le venin circulant pendant plusieurs jours [4,31]. D'autre part, l'acide tranexamique avait pour objectif de contrôler l'hyperfibrinolyse, surtout si celle-ci persistait après l'élimination du venin. Dans cet essai clinique portant sur le traitement du syndrome hémorragique et de la coagulopathie associés aux morsures d'*E. ocellatus*, l'association antivenin et acide tranexamique n'a pas fait la preuve de son efficacité.

Chez certains patients, l'antivenin ne semble pas empêcher la persistance ou la récurrence des saignements. Ceci n'est pas spécifique de l'Inoserp™ Pan-Africa puisqu'également décrit avec d'autres antivenins tels que l'Antivipmyn™ Africa (Bioclon, Mexico, Mexique) [10], l'EchiTab Plus-ICP (Institut Clodomiro Picado, Vazquez de Coronado, Costa Rica) [12,37] et l'EchiTab G (MicroPharm Ltd, Newcastle Emllyn, UK) [3,12]. Ce constat suggère que la coagulopathie récidivante est indépendante de l'antivenin utilisé et semble liée à un relargage de venin à distance qui n'est pas neutralisé par l'antivenin [33]. Les mécanismes sous-tendant cette libération secondaire restent méconnus.

Plusieurs hypothèses peuvent expliquer l'inefficacité de l'acide tranexamique dans notre étude. Tout d'abord, l'hyperfibrinolyse n'est pas constante au cours de l'envenimation par *E. ocellatus*. Seuls 26 % des patients étudiés en viscoélastométrie à Tanguiéta présentaient une hyperfibrinolyse [19]. Chez le traumatisé sévère, il a été démontré que l'acide tranexamique n'a d'intérêt dans la correction des troubles de l'hémostase que chez les patients présentant une hyperfibrinolyse [26]. Idéalement, il faudrait utiliser l'acide tranexamique uniquement chez les patients présentant cette atteinte biologique, mais ce diagnostic est

There are several possible explanations for the persistence and recurrence of bleeding. Apart from an absence or delay in the regeneration of clotting factors — which is not corroborated by hepatic insufficiency [23,24,30,39] — the persistence or recurrence of the hemorrhagic syndrome could be attributed to two factors. The first is fibrinolysis secondary to toxicogenic activation of clotting. The second is the release of residual venom from a sequestration site beyond the reach of the antivenom [9,19,20,28,30,33,35]. The combination of antivenom and tranexamic acid addresses the two aforementioned causes of bleeding. First, the half-life of the antivenom's F(ab')₂ antibody fragments in the plasma compartment is around 50 hours, which should allow the circulating venom to be neutralized for several days [4,31]. Second, tranexamic acid was intended to control hyperfibrinolysis, especially if it persisted after the venom was eliminated.

However, in this clinical trial on the treatment of hemorrhagic syndrome and coagulopathy associated with *E. ocellatus* bites, the combination of antivenom and tranexamic acid was ineffective. In some patients, antivenom does not seem to prevent persistent or recurrent bleeding. This phenomenon is not limited to Inoserp™ Pan-Africa; it has also been observed with other antivenoms, including Antivipmyn™ Africa (Bioclon, Mexico City, Mexico) [10], EchiTab Plus-ICP (Clodomiro Picado Institute, Vázquez de Coronado, Costa Rica) [12,37], and EchiTab G (MicroPharm Ltd., Newcastle Emllyn, UK) [3,12]. These findings suggest that recurrent coagulopathy is independent of the antivenom used and appears to be related to the release of venom that is not neutralized by the antivenom [33]. The mechanisms underlying this secondary release remain unknown.

There are several hypotheses that could explain the ineffectiveness of tranexamic acid in our study. First, hyperfibrinolysis is not consistent during envenomation by *E. ocellatus*. Of the patients studied using viscoelastometry in Tanguiéta, only 26% presented with hyperfibrinolysis [19]. In severely traumatized patients, tranexamic acid has only been shown to be useful in correcting hemostasis disorders in patients with hyperfibrinolysis [26]. Ideally, tranexamic acid would be used only in patients with this condition, but it is usually impossible to make this diagnosis routinely. An alternative would be to target envenomations in which hyperfibrinolysis is prevalent and the primary hemostasis disorder. The venom of *Ahaetulla prasina*, a species closely

le plus souvent impossible en routine. Une alternative consisterait à cibler des envenimations pour lesquelles l'hyperfibrinolyse est fréquente et constitue le principal trouble de l'hémostase. Le venin d'*Ahaetulla prasina*, une espèce voisine d'*Ahaetulla nasuta* dont le venin n'a pas été étudié à notre connaissance, possède une prédominance de métalloprotéinases de type III et une activité fibrinogénolytique [25]. Il est donc possible que le saignement observé au cours de l'envenimation par *A. nasuta* soit dû à une hyperfibrinolyse, ce qui expliquerait l'efficacité sur la correction de l'INR dans l'étude menée au Népal chez les patients envenimés par *A. nasuta* [32]. D'autres espèces ophidiennes sont responsables d'envenimations dominées par ce mécanisme physiopathologique. Par exemple, *Hypnale hypnale*, un vipéridé présent au Sri-Lanka et au sud de l'Inde, est doté d'un venin provoquant une coagulopathie marquée par une fibrinogénolyse isolée [29]. L'utilisation de l'acide tranexamique pourrait donc être étudiée dans les envenimations dues à cette espèce. La principale hypothèse expliquant l'échec de l'acide tranexamique semble être l'hypofibrinogénémie majeure observée au cours de l'envenimation par les espèces du genre *Echis* [24]. La consommation intense des facteurs de coagulation et en particulier du fibrinogène conduit à leur quasi-disparition. L'antivenin *per se* ne restaure pas les facteurs de coagulation tandis que leur synthèse hépatique nécessite un délai incompressible. La traduction de cet état en viscoélastométrie est un caillot très réduit pendant plusieurs jours malgré l'antivenin [19]. Une hyperfibrinolyse peut rendre ce caillot instable mais sa correction n'est pas suffisante pour assurer une hémostase efficace arrêtant le saignement. Dans un modèle porcin de traumatisme hépatique grave, il a été montré que l'acide tranexamique seul ne permet pas de restaurer l'hémostase dans les situations d'hypofibrinogénémie profonde pour lesquelles l'ajout de concentré de fibrinogène demeure indispensable [42]. Il pourrait être intéressant d'associer une transfusion de facteurs de coagulation afin de corriger plus rapidement ce déficit. Le concentré de fibrinogène est disqualifié du fait de son coût et de son manque de disponibilité dans les centres de santé périphériques amenés à prendre en charge la majorité des patients. L'alternative est la transfusion de plasma frais congelé qui contient au moins 2,5 g/l de fibrinogène [14] et qui est recommandé dans la coagulopathie intravasculaire disséminée avec manifestations hémorragiques [22]. En outre, il est peu coûteux, ce qui le rend compatible avec les moyens

related to *Ahaetulla nasuta*, has not been studied to our knowledge. Its venom is predominantly composed of type III metalloproteinases and exhibits fibrinogenolytic activity [25]. Therefore, it is possible that the bleeding observed during *A. nasuta* envenomation is due to hyperfibrinolysis. This would explain the effectiveness of INR correction in a study conducted in Nepal on patients envenomated by *A. nasuta* [32]. Other snake species are responsible for envenomations dominated by this pathophysiological mechanism. For example, *Hypnale hypnale*, a viperid found in Sri Lanka and southern India, has venom that causes coagulopathy marked by isolated fibrinogenolysis [29]. Therefore, the use of tranexamic acid could be studied in envenomations caused by this species.

The main hypothesis explaining the failure of tranexamic acid is the significant decrease in fibrinogen observed during envenomation by species of the genus *Echis* [24]. The intense consumption of clotting factors, particularly fibrinogen, leads to their near disappearance. Antivenom alone does not restore these factors, and their hepatic synthesis requires an unavoidable delay. This results in a very small clot for several days despite the antivenom [19]. Hyperfibrinolysis can destabilize this clot, but correcting it is insufficient to ensure effective hemostasis and stop bleeding. In a porcine model of severe liver trauma, it has been demonstrated that, in cases of profound hypofibrinogenemia, tranexamic acid alone cannot restore hemostasis, and the addition of fibrinogen concentrate is essential [42]. Combining this with a transfusion of clotting factors may be beneficial to correct this deficiency more quickly. However, fibrinogen concentrate is ruled out due to its cost and lack of availability in peripheral health centers, which treat the majority of patients. An alternative is a transfusion of fresh frozen plasma, which contains at least 2.5 g/L of fibrinogen [14] and is recommended for disseminated intravascular coagulopathy with hemorrhagic manifestations [22]. Additionally, it is inexpensive, making it affordable for most patients. A clinical trial conducted in Australia showed that the INR was corrected more quickly in patients receiving fresh frozen plasma in addition to antivenom [17]. Another benefit of adding fresh frozen plasma, observed in Sri Lanka and India, is reducing the number of antivenom vials needed, thus reducing the cost of treatment [15, 18]. However, plasma transfusion carries a risk of transmitting bloodborne agents, such as HIV, HBV, and HCV, in Africa [40,41].

financiers de la plupart des victimes. Un essai clinique mené en Australie a montré que l'INR était corrigé plus rapidement chez les patients recevant du plasma frais congelé en complément de l'antivenin [17]. Un autre bénéfice de l'ajout du plasma frais congelé observé au Sri Lanka et en Inde est la réduction du nombre d'ampoules d'antivenin et ainsi du coût du traitement [15,18]. Cependant, la transfusion de plasma n'est pas anodine en Afrique et comporte un risque de transmission d'agents transmissibles par le sang tels que le VIH, le VHB et le VHC [40,41].

En contrepartie, nous avons observé que l'acide tranexamique présente une très bonne tolérance dans le contexte des morsures de serpent. En particulier, aucune complication thrombotique ou convulsive n'a été observée. Théoriquement, l'inhibition de la fibrinolyse pourrait conduire à une formation de caillots du fait de l'activation intense de la coagulation par le venin. En réalité, la consommation des facteurs de coagulation est responsable d'un phénotype hypocoagulant marqué qui protège les patients de ce risque thrombotique. Dans les études précédentes réalisées lors d'envenimations ophidiennes, la tolérance était également excellente [1,32]. De façon générale, l'acide tranexamique est bien toléré, notamment aux doses usuelles de 1 à 2 g/jour que nous avons utilisé. Les événements thromboemboliques ne semblent pas augmenter de manière significative selon plusieurs méta-analyses [27,36]. Les convulsions sont un risque rare et dose-dépendant, surtout à dose élevée ou dans un contexte de chirurgie cardiaque [6,26].

Plusieurs limites de cette étude doivent être soulignées. Cette étude a un effectif modeste mais un plus grand nombre de patients n'aurait probablement pas permis de montrer une efficacité de l'acide tranexamique. En particulier, la plupart des saignements ne concernait que les muqueuses et il y avait peu de cas graves. De même, l'absence d'événements indésirables peut être due à la taille de l'effectif. Les modifications des règles de recrutement dans les deux bras au cours de l'étude ont conduit à une absence de vraie randomisation. Toutefois, il est peu probable que cela ait eu un retentissement sur l'étude car il n'y a pas d'argument pour une modification des venins des serpents à cette échelle de temps et nous avons utilisé le même lot pour les différents médicaments tout au long de l'étude. Les morsures étant concentrées sur une période de l'année entre mai et octobre, nous avons arrêté l'inclusion fin octobre. L'analyse des données nous a amenés à ne pas poursuivre cette étude durant la saison des

On the other hand, we have found that tranexamic acid is well tolerated in cases of snakebite. In particular, no thrombotic or convulsive complications have occurred. In theory, the inhibition of fibrinolysis could lead to clot formation due to the intense activation of coagulation by the venom. However, the consumption of clotting factors results in a pronounced hypocoagulant phenotype that safeguards patients against this thrombotic risk. Previous studies on ophidian envenomation also reported excellent tolerance [1,32]. Tranexamic acid is generally well tolerated, especially at the typical dosage of 1 to 2 g/day. According to several meta-analyses, thromboembolic events do not appear to increase significantly [27,36]. Seizures are a rare, dose-dependent risk, especially at high doses or during cardiac surgery [6,26].

Several limitations of this study should be noted. First, this study has a modest sample size; however, a larger number of patients would probably not have demonstrated the efficacy of tranexamic acid. In particular, most bleeding involved only the mucous membranes, and there were few severe cases. Similarly, the absence of adverse events may be due to the sample size. Changes in the recruitment rules in both groups during the study led to an absence of true randomization. However, this is unlikely to have impacted the study because there is no reason to believe that snake venoms change over such a short period of time. Additionally, we used the same batch of drugs throughout the study. Since most bites occur between May and October, enrollment ended at the end of October. Analysis of the data led us to decide not to continue the study during the following bite season. Excess plasmin generated during hyperfibrinolysis consumes fibrinogen [13]. It would have been interesting to measure this parameter; however, we opted for tests that are either routinely available, such as WBCT, or recommended in antivenom clinical trials, such as INR.

morsures suivante. L'excès de plasmine générée au cours de l'hyperfibrinolyse consomme le fibrinogène [13]. Il aurait été intéressant de mesurer ce paramètre, mais nous avons fait le choix d'utiliser des tests soit accessibles en routine tels que le TCTS, soit recommandés dans les essais cliniques portant sur les antivenins tels que l'INR.

Conclusion

L'ajout systématique de l'acide tranexamique à l'antivenin ne semble pas avoir d'intérêt dans le traitement des saignements associés aux morsures d'*E. ocellatus* au Bénin. L'utilisation de ce traitement peu coûteux mérite toutefois d'être étudiée dans d'autres pays où les envenimations sont marquées par une hyperfibrinolyse fréquente et prédominante tels que les morsures d'*H. hypnale* dans le sous-continent indien.

Remerciements

Nous remercions l'ensemble du personnel de l'hôpital Saint Jean de Dieu de Tanguiéta pour son accueil et son aide au cours de cette étude.

Financement

Cette étude a été financée sur fonds propres de l'Institut de recherche pour le développement et de l'Institut de recherche clinique du Bénin. Les antivenins ont été fournis gracieusement par Inosan Biopharma que nous remercions.

Contributions des auteurs et autrices

SL: conception de l'étude, rédaction du protocole, coordination de l'étude, vérification et validation des données, analyse des données, rédaction du manuscrit

NS, NT, SAO, EG: recueil des données, correction du manuscrit

EAL: révision et validation du protocole, correction du manuscrit

AM: promoteur de l'étude, révision et validation du protocole, correction du manuscrit

JPC: conception de l'étude, acquisition du financement, validation du protocole, validation de l'analyse, révision et correction du manuscrit

Déclaration de liens d'intérêts

Aucun lien d'intérêt n'a été déclaré.

Conclusion

Adding tranexamic acid to antivenom does not appear to benefit the treatment of bleeding associated with *E. ocellatus* bites in Benin. However, this inexpensive treatment warrants further study in countries where envenomation is characterized by frequent and predominant hyperfibrinolysis, such as with *H. hypnale* bites in the Indian subcontinent.

Acknowledgments

We would like to thank the staff at the Saint Jean de Dieu Hospital in Tanguiéta for their hospitality and assistance during this study.

Funding

This study was funded by the Research Institute for Development and the Clinical Research Institute of Benin. The antivenoms were provided free of charge by Inosan Biopharma, for which we are grateful.

Authors' contributions

SL: Study design, protocol drafting, study coordination, data verification and validation, and data analysis.

NS, NT, SAO, EG: Data collection and manuscript editing.

EAL: protocol review and validation, manuscript correction

AM: Study sponsor, protocol review and validation, and manuscript correction.

JPC: study design, funding acquisition, protocol validation, analysis validation, manuscript revision, and correction.

Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

Auteurs et autrices / Authors

Sébastien LARRÉCHÉ* (1, ORCID: 0000-0002-8961-7132), Noé SODJINOU (2, n.sodjinou@gmail.com), Naryanan TOURITA (3, touritanaryana@gmail.com, ORCID: 0009-0005-6238-5852), Seidou Alassane OUOROU (4, ouorouseidoua@gmail.com, ORCID: 0000-0003-4306-2079), Éric GANHOUINGNON (5, ericganhouingnon@gmail.com), Édith ALOUKOUTOU LAYO (2, aloukoutoulayo@yahoo.fr), Achille MASSOUBODJI (2, massoubodjiachille@yahoo.fr, ORCID: 0000-0001-7656-3553), Jean-Philippe CHIPPAUX (6, jean-philippe.chippaux@ird.fr, ORCID: 0000-0002-1976-8568)

1. Service de biologie médicale, Hôpital national d'instruction des armées Bégin, 69 avenue de Paris, 94160 Saint-Mandé; École du Val-de-Grâce, 1 place Alphonse Laveran, 75005 Paris; UMR-S1144, Université Paris Cité, 4 avenue de l'observatoire, 75006, Paris, France
 2. Institut de recherche clinique du Bénin, Abomey-Calavi, Bénin
 3. Département Santé, Université Senghor, 1, Place Ahmed Orabi, Al Mancheya, BP 415, 21111 Alexandrie, Égypte
 4. Service des urgences, Hôpital Saint-Jean de Dieu, Tanguiéta, Bénin
 5. Laboratoire de biologie, Hôpital Saint-Jean de Dieu, Tanguiéta, Bénin
 6. Université Paris Cité, IRD, Inserm, MERIT, F-75006 Paris, France
- * Auteur correspondant: slarrece@hotmail.fr

Références / References

1. Abdul-Kareem HK. Study of snake bite clinical signs, complication and management. *Al-Qadisiyah Med J*. 2007;2:101-9. doi: 10.28922/qmj.2007.2.3.101-109.
2. Abouyannis M, Esmail H, Hamaluba M, Ngama M, Mwangudzah H, Mumba N, Yeri BK, Mwalukore S, Alphan HJ, Aggarwal D, Alcoba G, Cammack N, Chippaux J-P, Coldiron ME, Gutiérrez JM, Habib AG, Harrison RA, Isbister GK, Lavonas EJ, Martins D, Ribeiro I, Watson JA, Williams DJ, Casewell NR, Walker SA, Lalloo DG. Définition d'un jeu universel de critères de décision de base pour les essais cliniques sur les morsures de serpent. *Med Trop Sante Int* 3:mtsi.v3i3.2023.421. doi: 10.48327/mtsi.v3i3.2023.421.
3. Abubakar IS, Abubakar SB, Habib AG, Nasidi A, Durfa N, Yusuf PO, Larnyang S, Garnvwa J, Sokomba E, Salako L, Theakston RD, Juszcak E, Alder N, Warrell DA; Nigeria-UK EchiTab Study Group. Randomised controlled double-blind non-inferiority trial of two antivenoms for saw-scaled or carpet viper (*Echis ocellatus*) envenoming in Nigeria. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010 Jul 27;4(7):e767. doi: 10.1371/journal.pntd.0000767.
4. Audebert F, Urtizberea M, Sabouraud A, Scherrmann JM, Bon C. Pharmacokinetics of *Vipera aspis* venom after experimental envenomation in rabbits. *J Pharmacol Exp Ther*. 1994 Mar;268(3):1512-7. PMID: 8138962.
5. Benjamin JM, Chippaux JP, Sambo BT, Massoubodji A. Delayed double reading of whole blood clotting test (WBCT) results at 20 and 30 minutes enhances diagnosis and treatment of viper envenomation. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis*. 2018 May 16;24:14. doi: 10.1186/s40409-018-0151-1.
6. Bouras M, Bourdiol A, Rooze P, Hourmant Y, Caillard A, Roquilly A. Tranexamic acid: a narrative review of its current role in perioperative medicine and acute medical bleeding. *Front Med (Lausanne)*. 2024 Aug 7;11:1416998. doi: 10.3389/fmed.2024.1416998.
7. Chippaux JP. Estimate of the burden of snakebites in sub-Saharan Africa: a meta-analytic approach. *Toxicon*. 2011 Mar 15;57(4):586-99. doi: 10.1016/j.toxicon.2010.12.022.
8. Chippaux JP. Prise en charge des morsures de serpent en Afrique subsaharienne. *Med Sante Trop*. 2015 Jul-Sep;25(3):245-8. doi: 10.1684/mst.2015.0473.
9. Chippaux JP, Amta P, Madec Y, Ntone R, Noël G, Clauteaux P, Boum Ii Y, Nkwescheu AS, Taieb F. Epidemiologic, clinical, and therapeutic aspects of formally identified *Echis romani* bites in northern Cameroon. *PLoS Negl Trop Dis*. 2025 Jul 28;19(7):e0013195. doi: 10.1371/journal.pntd.0013195.
10. Chippaux JP, Massoubodji A, Stock RP, Alagon A; Investigators of African Antivipmyin in Benin. Clinical trial of an F(ab')₂ polyvalent equine antivenom for African snake bites in Benin. *Am J Trop Med Hyg*. 2007 Sep;77(3):538-46. PMID: 17827375.
11. Chippaux JP, Ntone R, Benhammou D, Madec Y, Noël G, Perilhou A, Karl F, Amta P, Sanchez M, Matchim L, Clauteaux P, Eteki L, Ndifon M, Boum Y, Nkwescheu AS, Taieb F. Real life condition evaluation of Inoserp PAN-AFRICA antivenom effectiveness in Cameroon. *PLoS Negl Trop Dis*. 2023 Nov 8;17(11):e0011707. doi: 10.1371/journal.pntd.0011707.

12. Dajel TB, Abubakar SB, Dan-Amarya NM, Azi NA, Mu'azu S, Hamza M, Iiyasu G, Gwarzo MY, Habib AG. A prospective observational phase IV study on effectiveness of animal derived polyclonal antibody antivenoms against West African carpet viper (*Echis romani*) induced coagulopathy and mortality. *Toxicon*. 2023 Aug 15;232:107211. doi: 10.1016/j.toxicon.2023.107211.
13. Dempfle CE, Kohl R, Harenberg J, Kirschstein W, Schlauch D, Heene DL. Coagulopathy after snake bite by *Bothrops neuwiedi*: case report and results of in vitro experiments. *Blut*. 1990 Dec;61(6):369-74. doi: 10.1007/BF01738552.
14. Heymann C von, Keller MK, Spies C, Schuster M, Meinck K, Sander M, Wernecke KD, Kiesewetter H, Pruss A. Activity of clotting factors in fresh-frozen plasma during storage at 4 degrees C over 6 days. *Transfusion*. 2009 May;49(5):913-20. doi: 10.1111/j.1537-2995.2008.02063.x
15. Holla SK, Rao HA, Shenoy D, Bolor A, Boyanagari M. The role of fresh frozen plasma in reducing the volume of anti-snake venom in snakebite envenomation. *Trop Doct*. 2018 Apr;48(2):89-93. doi: 10.1177/0049475518756083.
16. Howes JM, Kamiguti AS, Theakston RD, Wilkinson MC, Laing GD. Effects of three novel metalloproteinases from the venom of the West African saw-scaled viper, *Echis ocellatus* on blood coagulation and platelets. *Biochim Biophys Acta*. 2005 Jun 20;1724(1-2):194-202. doi: 10.1016/j.bbagen.2005.03.011.
17. Isbister GK, Buckley NA, Page CB, Scorgie FE, Lincz LF, Seldon M, Brown SG; ASP Investigators. A randomized controlled trial of fresh frozen plasma for treating venom-induced consumption coagulopathy in cases of Australian snakebite (ASP-18). *J Thromb Haemost*. 2013 Jul;11(7):1310-8. doi: 10.1111/jth.12218.
18. Isbister GK, Jayamane S, Mohamed F, Dawson AH, Maduwage K, Gawarammana I, Lalloo DG, de Silva HJ, Scorgie FE, Lincz LF, Buckley NA. A randomized controlled trial of fresh frozen plasma for coagulopathy in Russell's viper (*Daboia russelii*) envenoming. *J Thromb Haemost*. 2017 Apr;15(4):645-654. doi: 10.1111/jth.13628.
19. Larréché S, Chacha RB, Sodjinou N, Ouorou SA, Ganhouingnon E, Layo EA, Mégarbane B, Massoubodji A, Chippaux JP. Viscoelastic Study of Hemostasis Disorders Associated with *Echis ocellatus* Envenoming in North Benin Using a Quanta Analyzer. *Toxins (Basel)*. 2024 Dec 24;17(1):3. doi: 10.3390/toxins17010003.
20. Larréché S, Jean FX, Benois A, Mayet A, Bousquet A, Vedy S, Clapson P, Dehan C, Rapp C, Kaiser E, Mérens A, Mion G, Martinaud C. Thromboelastographic study of the snakebite-related coagulopathy in Djibouti. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2018 Mar;29(2):196-204. doi: 10.1097/MBC.0000000000000702.
21. León G, Herrera M, Segura Á, Villalta M, Vargas M, Gutiérrez JM. Pathogenic mechanisms underlying adverse reactions induced by intravenous administration of snake antivenoms. *Toxicon*. 2013 Dec 15;76:63-76. doi: 10.1016/j.toxicon.2013.09.010.
22. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol*. 2009 Apr;145(1):24-33. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07600.x.
23. Longwap A, Emmanuel I, Affi A, Imoh L, Mbwas M, Dajel T, Bawa I, Sani A, Akpagher F, Odo A, Isichei C, Ajang Y, Adebisi S, Salihu F. Effect of Envenomation on Serum Hepatic Biomarkers in Snake (*Echis Ocellatus*) Bitten Individuals in Zamko Comprehensive Health Centre of the Jos University Teaching Hospital, North Central Nigeria. *Niger Med J*. 2024 May 23;65(2):142-152. doi: 10.60787/nmj-v65i2-353.
24. Mion G, Larréché S, Benois A, Petitjeans F, Puidupin M. Hemostasis dynamics during coagulopathy resulting from *Echis* envenomation. *Toxicon*. 2013 Dec 15;76:103-9. doi: 10.1016/j.toxicon.2013.09.003.
25. Modahl CM, Frieze S, Mackessy SP. Transcriptome-facilitated proteomic characterization of rear-fanged snake venoms reveal abundant metalloproteinases with enhanced activity. *J Proteomics*. 2018 Sep 15;187:223-234. doi: 10.1016/j.jprot.2018.08.004.
26. Moore HB, Moore EE, Chapman MP, Hansen KC, Cohen MJ, Pieracci FM, Chandler J, Sauaia A. Does Tranexamic Acid Improve Clot Strength in Severely Injured Patients Who Have Elevated Fibrin Degradation Products and Low Fibrinolytic Activity, Measured by Thrombelastography? *J Am Coll Surg*. 2019 Jul;229(1):92-101. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2019.03.015.

27. Murao S, Nakata H, Roberts I, Yamakawa K. Effect of tranexamic acid on thrombotic events and seizures in bleeding patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2021 Nov 1;25(1):380. doi: 10.1186/s13054-021-03799-9.
28. Neri-Castro E, Bénard-Valle M, Paniagua D, V Boyer L, D Possani L, López-Casillas F, Olvera A, Romero C, Zamudio F, Alagón A. Neotropical Rattlesnake (*Crotalus simus*) Venom Pharmacokinetics in Lymph and Blood Using an Ovine Model. *Toxins (Basel)*. 2020 Jul 17;12(7):455. doi: 10.3390/toxins12070455.
29. Premawardena AP, Seneviratne SL, Gunatilake SB, de Silva HJ. Excessive fibrinolysis: the coagulopathy following Merrem's hump-nosed viper (*Hypnale hypnale*) bites. *Am J Trop Med Hyg*. 1998 Jun;58(6):821-3. doi: 10.4269/ajtmh.1998.58.821.
30. Reid HA. Prolonged defibrination syndrome after bite by the carpet viper *Echis carinatus*. *Br Med J*. 1977 Nov 19;2(6098):1326. doi: 10.1136/bmj.2.6098.1326.
31. Rivière G, Choumet V, Saliou B, Debray M, Bon C. Absorption and elimination of viper venom after antivenom administration. *J Pharmacol Exp Ther*. 1998 May;285(2):490-5. PMID: 9580588.
32. Sapkota S, Acharya RR, Paudel N. Tranexamic Acid in Patients with Green Snake Bite in Western Region of Nepal. *Birat J Health Sc*. 2018;3:346-9. doi: 10.3126/bjhs.v3i1.19739.
33. Seifert SA, Boyer LV. Recurrence phenomena after immunoglobulin therapy for snake envenomations: Part I. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of immunoglobulin antivenoms and related antibodies. *Ann Emerg Med*. 2001 Feb;37(2):189-95. doi: 10.1067/mem.2001.113135.
34. Slagboom J, Kool J, Harrison RA, Casewell NR. Haemotoxic snake venoms: their functional activity, impact on snakebite victims and pharmaceutical promise. *Br J Haematol*. 2017 Jun;177(6):947-959. doi: 10.1111/bjh.14591.
35. Swinson C. Control of antivenom treatment in *Echis carinatus* (Carpet Viper) poisoning. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1976;70(1):85-7. doi: 10.1016/0035-9203(76)90014-6.
36. Taeuber I, Weibel S, Herrmann E, Neef V, Schlesinger T, Kranke P, Messroghli L, Zacharowski K, Choorapoikayil S, Meybohm P. Association of Intravenous Tranexamic Acid With Thromboembolic Events and Mortality: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. *JAMA Surg*. 2021 Apr 14;156(6):e210884. doi: 10.1001/jamasurg.2021.0884.
37. Tianyi FL, Hamza M, Abubakar SB, Al Solais J, Trelfa A, Abdullahi HL, Ilyasu G, Mohammed N, Mohammed SA, Casewell NR, Harrison RA, Lalloo DG, Stienstra Y, Habib AG. Diagnostic characteristics of the 20-minute whole blood clotting test in detecting venom-induced consumptive coagulopathy following carpet viper envenoming. *PLoS Negl Trop Dis*. 2023 Jun 26;17(6):e0011442. doi: 10.1371/journal.pntd.0011442.
38. Tourita N, Sodjinou N, Ouorou SA, Ganhouingnon É, Massougboji A, Chippaux JP, Larréché S. Évaluation du coût du traitement des envenimations par morsure de serpent à l'hôpital Saint Jean de Dieu de Tanguiéta, Bénin. *Med Trop Sante Int*. 2024 Dec 10;4(4):mtsi.v4i4.2024.522. doi: 10.48327/mtsi.v4i4.2024.522.
39. Warrell DA, Davidson NMCD, Greenwood BM, Ormerod LD, Pope HM, Watkins BJ, Prentice CR. Poisoning by bites of the saw-scaled or carpet viper (*Echis carinatus*) in Nigeria. *Q J Med*. 1977 Jan;46(181):33-62. PMID: 866568.
40. Wongjarupong N, Oli S, Sanou M, Djigma F, Kiba Koumare A, Yonli AT, Hassan MA, Mara K, Harmsen WS, Therneau T, Barro O, Vodounhessi G, Sawadogo S, Chamcheu JC, Simpore J, Roberts LR, Nagalo BM. Distribution and Incidence of Blood-Borne Infection among Blood Donors from Regional Transfusion Centers in Burkina Faso: A Comprehensive Study. *Am J Trop Med Hyg*. 2021 Feb 22;104(4):1577-1581. doi: 10.4269/ajtmh.20-0601.
41. Yambasu EE, Reid A, Owiti P, Manzi M, Murray MJS, Edwin AK. Hidden dangers-prevalence of blood borne pathogens, hepatitis B, C, HIV and syphilis, among blood donors in Sierra Leone in 2016: opportunities for improvement: a retrospective, cross-sectional study. *Pan Afr Med J*. 2018 May 18;30:44. doi: 10.11604/pamj.2018.30.44.14663.
42. Zentai C, van der Meijden PE, Braunschweig T, Hueck N, Honickel M, Spronk HM, Rossaint R, Grottke O. Hemostatic Therapy Using Tranexamic Acid and Coagulation Factor Concentrates in a Model of Traumatic Liver Injury. *Anesth Analg*. 2016 Jul;123(1):38-48. doi: 10.1213/ANE.0000000000001379.