



HAL
open science

**Toxinovigilance : quelles données pour quels usages ? :
Morsure par les animaux venimeux terrestres dans les
centres antipoison français**

Gaël Le Roux

► **To cite this version:**

Gaël Le Roux. Toxinovigilance : quelles données pour quels usages ? : Morsure par les animaux venimeux terrestres dans les centres antipoison français. Médecine humaine et pathologie. Université d'Angers, 2023. Français. NNT : 2023ANGE0074 . tel-04741203

HAL Id: tel-04741203

<https://theses.hal.science/tel-04741203v1>

Submitted on 17 Oct 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE DE DOCTORAT DE

L'UNIVERSITÉ D'ANGERS

ÉCOLE DOCTORALE N° 605

Biologie Santé

Spécialité : « Santé Publique »

Par

Gaël LE ROUX

Toxinovigilance : quelles données pour quels usages ?

Morsures par les animaux venimeux terrestres dans les centres
antipoison français

Thèse présentée et soutenue à Angers, le 11 octobre 2023

**Unité de recherche : Inserm U1085 IRSET équipe 10 ESTER, Université d'Angers – Centre
antipoison et Toxicovigilance Grand Ouest, CHU d'Angers**

Thèse N° : 264040

Rapporteurs avant soutenance :

Jean-Philippe CHIPPAUX
Antoine VILLA

Directeur de Recherche émérite, Institut de recherche pour le développement
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, Université d'Aix-Marseille

Composition du Jury :

Président : Sébastien FAURE
Examinatrices : Annette LECLERC
Christine ROLLARD
Dir. de thèse : Alexis DESCATHA

Professeur des Universités, Université d'Angers
Directrice de Recherche émérite, Inserm
Maîtresse de conférences, Muséum national d'histoire naturelle
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, Université
d'Angers

Invitée

Juliette BLOCH Directrice des Alertes et vigilances sanitaires, ANSES

L'auteur du présent document vous autorise à le partager, reproduire, distribuer et communiquer selon les conditions suivantes :



- Vous devez le citer en l'attribuant de la manière indiquée par l'auteur (mais pas d'une manière qui suggérerait qu'il approuve votre utilisation de l'œuvre).
- Vous n'avez pas le droit d'utiliser ce document à des fins commerciales.
- Vous n'avez pas le droit de le modifier, de le transformer ou de l'adapter.

**Consulter la licence creative commons complète en français :
<http://creativecommons.org/licences/by-nc-nd/2.0/fr/>**

*L'autre jour au fond d'un vallon,
Un serpent piqua Jean Fréron ;
Que croyez-vous qu'il arriva ?
Ce fut le serpent qui creva.*

Voltaire

*Ce que l'on conçoit bien s'énonce clairement,
Et les mots pour le dire arrivent aisément*

Nicolas Boileau

REMERCIEMENTS

Le vin de la coupe d'Hygie avait viré en eau de boudin ! Mais à force de persévérance, le breuvage est redevenu doux et agréable. Je n'aurais pas été capable de rester sur ce chemin universitaire sans le concours de quelques mentors, de mes collègues, de mes amis et de ma famille. Qu'ils en soient remerciés ici les uns après les autres.

Je remercie tout d'abord le Professeur Sébastien Faure, directeur du département des Sciences pharmaceutiques de la Faculté de Santé d'Angers, qui me fait l'honneur d'être Président du jury.

Mes remerciements vont ensuite au Professeur Jean-Philippe Chippaux, pour avoir accepté d'être rapporteur de cette thèse et pour me faire profiter, à l'occasion, de son expérience dans le domaine de la venimologie.

Je remercie vivement au Professeur Antoine Villa, *deus ex machina* qui nous a permis de (presque) résoudre la quadrature du cercle du jury de thèse, en endossant le rôle de rapporteur !

J'adresse également mes remerciements aux membres du jury :

- À Christine Rollard, aranéologue passionnée autant que passionnante ;
- Au Professeur Annette Leclerc, pour son écoute attentive et ses conseils avisés tout au long de la thèse ;
- Au Juliette Bloch, pour son énergie, communicative, mise au service de la toxicovigilance.

Je remercie le Professeur Yves Roquelaure pour m'avoir fait confiance et accueilli au sein de l'équipe ESTER, sur ce sujet un peu original, je dois bien l'avouer, au sein des thématiques du laboratoire.

J'adresse toute ma gratitude au Professeur Alexis D'Escatha, chef de service et directeur de thèse, pour avoir su me convaincre de remettre l'ouvrage sur le métier et m'accompagner tout au long de ce travail.

Mes pensées vont évidemment à Patrick Harry. Du néant, il a fait naître un centre antipoison, dont les murs résonnent encore de ses emportements, et qu'il a peuplé de pharmaciens toxicologues, dont les têtes résonnent encore de ses enseignements. Ma première histoire d'amour avec la toxicologie, c'est vous !

C'est aussi tout logiquement que je me tourne vers mes collègues toxicologues à qui je dédie également cette thèse et que je remercie pour leur patience, leur disponibilité et leur soutien : Marie, Isabelle, Géraldine, Jérémy, Morgane, Philippe, Stéphanie, Corinne, Rachid ; les infirmières d'hier et d'aujourd'hui : Nathalie, Armelle, Anne-Sylvie, Rebecca, Christine, Laurence et surtout Annie, Stéphanie, Lise et Émilie, contributrices directes aux travaux présents ici ; les secrétaires : Stéphanie, Véronique, Véronique, et même d'un peu plus loin maintenant, Anne-Marie.

Pas de données, pas de thèse ! C'est donc naturellement que je remercie le personnel de l'ensemble des centres antipoison français dont le travail quotidien nourrit nos travaux de recherche. De même, je remercie les membres de la Direction Alertes et Veille de l'ANSES, en particulier les membres du GT « Toxines Naturelles ». La richesse et la diversité des travaux que nous y menons me poussent à continuer à œuvrer dans cette voie.

La thèse a été l'occasion de rencontres, de collaborations et de discussions. Le Professeur Gérald Larcher membre bienveillant du comité de suivi individuel, Olivier Lourdaïs et Mickaël Guillon, du CNRS, CEBC de Chizé, ainsi que Sébastien Larréché, de l'HIA Bégin. Tous m'ont fait bénéficier de leurs conseils, de leur expérience et de leur point de vue.

« La pudeur des sentiments, cette délicatesse qui retient les âmes bien nées de manifester ce qu'elles éprouvent. »

Je pense à mes amis, de longue date pour certains, Matthieu et Marion ; mes amis rencontrés à la fac, Geoffrey, Ingrid, Anne-Lise ; durant l'internat et après, Chloé & Laurent, Marion & Clément, Marie et Guillaume.

À la famille retrouvée, Simon, pour les nombreuses occasions à venir de rattraper le temps perdu.

À mes parents, pour la confiance et leur inconditionnel soutien.

À Romain, complice de tous les jours, *« parce que c'était lui, parce que c'était moi »*, pour le meilleur et pour le pire.

Enfin à ceux et celles qui ne sont plus, mais grâce à qui, sans aucun doute, je suis exactement là où je souhaite être.

Sommaire

INTRODUCTION	6
1. Des animaux	6
1.1. Des araignées	7
1.2. Des reptiles	11
1.2.1. Vipères françaises	15
1.2.2. Reptiles exotiques	19
2. Et des hommes	22
2.1. Le réseau français des centres antipoison	22
2.2. Le dispositif de toxicovigilance	24
3. Problématique générale et organisation de la thèse	25
METHODES	28
1. Sources des données	28
1.1. Données des centres antipoison	28
1.1.1. Origine des données	28
1.1.2. Évaluation de la gravité	29
1.1.3. Évaluation de l'imputabilité	31
1.2. Données naturalistes	32
1.2.1. Vraisemblance géographique	33
1.3. Autres données	35
1.3.1. Zone biogéographique	35
1.3.2. Heure et lieu de morsure	35
2. Analyses statistiques	36
2.1. Cas général	36
2.2. Statistiques spécifiques des données de comptage	36
RESULTATS	38
1. Épidémiologie des morsures par les animaux venimeux terrestres	38
1.1. Morsures par les araignées en France métropolitaine (article 1).....	38
1.2. Morsures par les reptiles exotiques en France (article 2)	57
1.3. Syndrome des loges après envenimation par <i>Crotalus atrox</i> (Crotale diamantin de l'Ouest) en France métropolitaine (article 3)	74
2. Nouveaux outils d'exploitation des données	85
2.1. Déterminants du risque de morsure par les vipères dans l'ouest de la France (article 4)	85
2.2. Comparaison du score de gradation clinique des envenimations ophidiennes américain et européen (article 5)	109
3. Aller plus loin avec des données prospectives	117
3.1. Récupération fonctionnelle après envenimation vipérine (REVIP)	117
3.1.1. Cadre de l'étude	117
3.1.2. Méthodologie de l'étude REVIP	117
3.2. Morsures de vipères en France : une première approche multicentrique du suivi à long terme des patients (article 6)	121
DISCUSSION	130
1. Apports généraux	130
1.1. Épidémiologie par les morsures par les animaux terrestres	130
1.2. Morsures de vipères : facteurs de risques et évolution à long terme	131
2. Limites principales	132
3. Opportunités	134
3.1. Perspectives de recherche	134
3.2. Usage des données acquises	135
3.2.1. Des données à l'usage de la vigilance	135
3.2.2. Dialogue avec les naturalistes	136
3.2.3. Des données en appui à la décision	137
BIBLIOGRAPHIE	139

TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	154
TABLE DES TABLEAUX	155
SIGLES ET ACRONYMES	156

Introduction

Les morsures de serpents, maladie tropicale négligée (*Neglected Tropical Disease*) selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) ? De tous les continents, l'Europe n'est, à l'évidence, pas un « point chaud » de la faune venimeuse ou vénéreuse ! La France métropolitaine n'est pas l'Afrique ou l'Amérique du Sud, ni l'Asie et encore moins l'Australie, en matière de faune venimeuse ou vénéreuse.

Les espèces dangereuses sont plutôt bien connues et décrites depuis fort longtemps. Pline l'Ancien fait de nombreuses allusions aux vipères et plus généralement aux serpents dans son *Histoire naturelle*. Ainsi, il rapporte que la vipère est le seul serpent qui s'enterre et surtout qu'elle cesse d'être venimeuse pendant sa retraite hivernale. Plus loin, il rapporte un fait étonnant. En Syrie, les serpents que l'on trouve sur les rives de l'Euphrate ne blessent pas les Syriens endormis, et lorsqu'ils mordent, « le venin ne se fait pas sentir ; mais ils sont funestes aux individus de toute autre nation, qu'ils poursuivent avec acharnement à qui ils causent une mort cruelle ; aussi les Syriens ne les tuent pas ».

Jean Martin ne se souciait pas de ces considérations quand entre mai et septembre 1910, à Saint-Laurent-de-la-Plaine, il a occis plus de 10 000 vipères, débarrassant ainsi la campagne d'animaux nuisibles et contribuant, moyennant finances (20 centimes par tête), à la recherche sur les antivenins menée à l'Institut Pasteur !

Pline décrit également des araignées venimeuses au corps « petit, bigarré et pointu, et qui avancent par sauts », qu'il appelle « phalanges » ainsi que trois espèces d'araignées-loups. La douleur de la piqûre des araignées-phalanges est calmée, semble-t-il, par des macérats de feuilles d'*Anagryis foetida* ou de *Galium aparine* dans du vin vieux.

Aujourd'hui, l'écologie des vipères, comme celle des araignées, est étudiée et de mieux en mieux connue. Leur venin a été étudié et il existe un traitement efficace des envenimations vipérines.

1. Des animaux

En 1981, Habermehl propose la distinction entre les animaux venimeux « actifs » et les animaux venimeux « passifs ». Les animaux venimeux « actifs » disposent de glandes sécrétrices de venin et d'un appareil inoculateur (Habermehl, 1981). Ce dispositif d'injection du venin peut revêtir différents aspects anatomiques : soies, dard, stylets, ou encore un mors. En France

métropolitaine, les animaux terrestres venimeux par morsure sont principalement les araignées et les serpents.

1.1. Des araignées

Les araignées sont des arthropodes (plus précisément des Euarthropodes) (Figure 1), comme les insectes. La phylogénie classique les fait appartenir au groupe des Chélicérates, groupe frère des Mandibulates, dont il se distingue principalement par l'absence de mandibules et de maxilles, remplacées par une paire de chélicères et une paire de pédipalpes. Le corps des Chélicérates est divisé en deux parties appelées céphalothorax (prosoma) et opisthosoma, reliés chez les araignées par un pédicelle. Parmi les Chélicérates, les Arachnides voient notamment disparaître les appendices de l'opisthosoma, réduits à des filières chez les araignées et leur locomotion est assurée par quatre paires d'appendices.

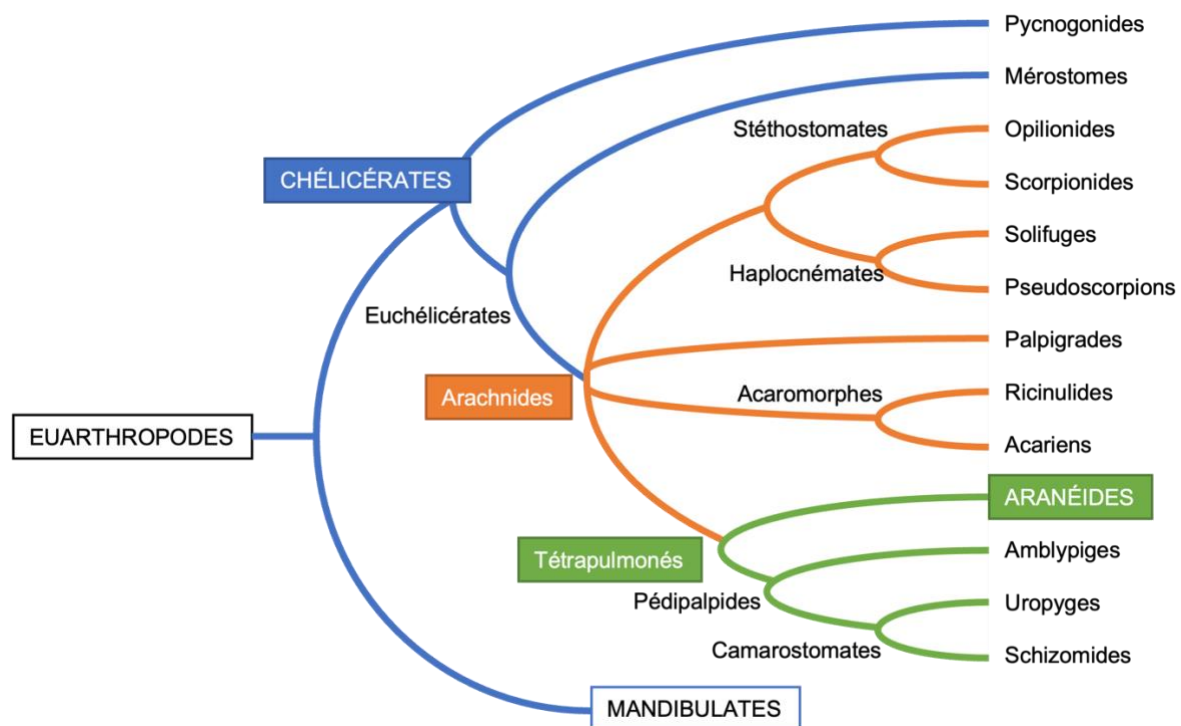


Figure 1. Phylogénie des aranéides (d'après Lecointre et al.)

Les Aranéides, enfin, constituent un groupe sœur des Pédipalpides au sein du groupe des Tétrapulmonés, arachnides qui se distinguent par la présence de 2 paires de poumons lamellaires (Lecointre and Le Guyader, 2017). Bien que la phylogénie des Arachnides soit encore soumise à discussion, le caractère monophylétique des Tétrapulmonés et le positionnement des Aranéides est soutenu par les données de phylogénie moléculaire (Shultz, 2007; Dimitrov and Hormiga, 2021).

Les Aranéides sont divisés en trois groupes, les Mésothèles, les Mygalomorphes et les Aranéomorphes. Chez ces deux derniers groupes, c'est l'articulation des chélicères qui constitue le caractère discriminant le plus évident. Les chélicères ont une fonction d'inoculation d'un venin. Ce sont des appendices pairs constitués de deux parties articulées, une tige et un crochet, formant une pince à deux mors. Les glandes à venin occupent la tige des chélicères, mais peuvent envahir une partie importante du céphalothorax. Chez les Mygalomorphes, l'articulation de la pince se produit dans l'axe du corps, alors qu'elle se produit perpendiculairement à l'axe du corps chez les Aranéomorphes (Rollard, Chippaux and Goyffon, 2015).

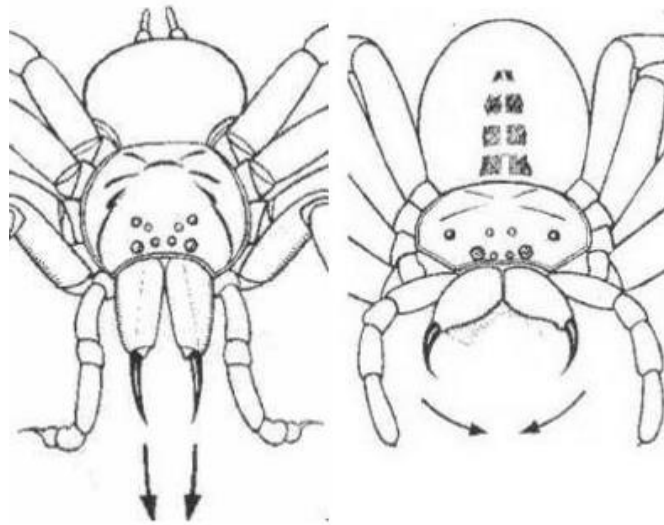


Figure 2. Chélicères types des araignées mygalomorphes (à gauche) et aranéomorphe (à droite). Source : Document © J.M Birat / Creative Commons

Toutes les araignées sont venimeuses (à l'exception de quelques rares familles chez qui les glandes à venin sont absentes ou modifiées), mais elles ne remplissent pas toutes les conditions nécessaires à réaliser une envenimation chez l'homme. Il faut notamment que les chélicères soient suffisamment puissantes pour entraîner une effraction cutanée, ce qui ne semble possible que chez les araignées d'au moins 8-10 mm (Nentwig, 2013), pour peu que la morsure ait vraiment lieu. Celle-ci ne se produit que de façon accidentelle, lorsque l'animal se sent menacé.

Le territoire métropolitain abrite 1631 espèces d'araignées dont 127 sont endémiques. Elles sont réparties en 47 familles dont 3 sont des mygalomorphes. Parmi ces espèces, seules quelques-unes sont susceptibles d'entraîner une envenimation significative (Rollard and Canard, 2015; Lecigne *et al.*, 2022).

Dans la famille des Sicariidae, le genre *Loxosceles* (Figure 3) est représenté en France par *Loxosceles rufescens*, parfois appelée araignée violoniste, petite araignée native du sud de l'Europe. Elle y trouve des habitats chauds et secs, plutôt pierreux, qu'elle affectionne. Elle peut toutefois également être retrouvée à proximité – voire à l'intérieur – des habitations, où elle trouve une température propice toute l'année (Nentwig, Pantini and Vetter, 2017; Fusto *et al.*, 2020). Bien que n'étant pas une araignée particulièrement agressive, elle peut mordre quand elle se sent menacée ou pressée contre la peau, ce qui peut arriver la nuit lorsque le patient se retourne dans ses draps, ou bien lors de l'enfilage des vêtements (Mullen and Vetter, 2019). L'envenimation se traduit par un aranésisme nécrosant appelé loxoscélisme, qui dans le cas de *L. rufescens*, ne semble pas évoluer vers les formes graves cutanéoviscérales que l'on observe sur le continent américain avec *L. reclusa* ou *L. laeta*.



Figure 3. *Loxosceles rufescens* (source : MNHN)



Figure 4. *Latrodectus tredecimguttatus* (source : MNHN)

Le genre *Latrodectus* (Figure 4) appartient à la famille des *Theridiidae*. Il est représenté en France par la malmignatte (*Latrodectus tredecimguttatus*). Cette espèce affectionne les endroits caillouteux et les buissons, dans un environnement chaud et sec. Les adultes sont visibles en juin et juillet. Le latrodectisme est un aranésisme neurotoxique qui associe des douleurs et des contractures musculaires, notamment au niveau abdominal et de la face, et une hypertension artérielle.

Le genre *Steatoda* appartient également à la famille des *Theridiidae*. Les *Steatoda* peuvent être identifiées à tort comme des malmignattes par les personnes non spécialistes (Mullen and Vetter, 2019). Elles n'en sont pas moins responsables d'un syndrome proche du latrodectisme, associant signes locaux, myalgies diffuses et signes anticholinergiques, appelé parfois stéatodisme (Dunbar *et al.*, 2018). Il a déjà été décrit pour *Steatoda nobilis* en Provence

(Torrents *et al.*, 2016), mais aussi pour *Steatoda triangularis* (Pommier, Rollard and de Haro, 2006) dans le Languedoc.

Les chircanthes (genre *Cheiracanthium*, Figure 5) sont des espèces qui se retrouvent de façon assez ubiquitaire sur le territoire métropolitain (données INPN). Elles sont actives la nuit principalement à la fin de l'été et en automne. Elles vivent habituellement dans les strates herbacées et buissonnantes des habitats chauds et ouverts, mais elles peuvent à l'occasion être un hôte accidentel à l'intérieur des maisons. Des auteurs évoquent la possibilité d'un synanthropisme pour les chircanthes les incitant à s'établir durablement dans les maisons (Papini, 2012)11/09/2023 15:30:00. Les femelles en particulier sont territoriales et défendent féroce­ment leurs œufs en période de reproduction (Rollard, Chippaux and Goyffon, 2015). La morsure est ressentie comme particulièrement douloureuse. Les propriétés nécrotiques du venin sont soumises à caution.

Zoropsis spinimana (Figure 6) semble être une espèce fréquente. Il s'agit d'une araignée d'Europe méditerranéenne que l'on trouve jusqu'en Bretagne ou en région parisienne. Elle vit habituellement dans les lisières de forêts, sous les pierres et les écorces, mais elle peut aussi être synanthropique (données européennes). Elle peut mordre pour se défendre ou lorsque la femelle garde ses œufs. Dans une étude les morsures d'araignée en Suisse, elle était l'espèce la plus fréquemment impliquée (Fusto *et al.*, 2020). La morsure est décrite par les patients comme peu douloureuse, même si une réaction locale extensive peut survenir (Bertlich *et al.*, 2019).



Figure 5. *Cheiracanthium punctorium* (source : MNHN)



Figure 6. *Zoropsis spinimana* (source : MNHN)

En avril 2023, un signal d'alarme est lancé par l'UICN et ses partenaires (Muséum National d'Histoire naturelle et Association française d'arachnologie) sous la forme d'une publication, dans le cadre de la Liste rouge des espèces menacées en France, de 170 espèces

d'araignées considérées comme en danger d'extinction sur notre territoire (Lecigne *et al.*, 2022).

1.2. Des reptiles

L'ordre des Squamates inclut les lézards (~4900 espèces), les serpents (~3000 espèces) et les amphisbènes (~200 espèces), qui partagent différentes caractéristiques anatomiques : un corps allongé recouvert d'écailles cornées et une disposition des os du crâne leur permettant une mobilité maximale de la mâchoire pour la préhension de proies volumineuses. Jusqu'à il y a une dizaine d'années, il était admis de diviser les Squamates en deux clades construits sur des travaux anatomiques. Les Iguaniens constituaient alors une « lignée basale », dont se serait séparée la lignée des Scléroglosses. L'évènement majeur à l'origine de cette divergence serait le passage à l'utilisation de la mâchoire pour la préhension des proies, quand l'utilisation de la langue (chez les iguanes) était considérée comme un trait primitif (Estes, de Queiroz and Gauthier, 1988).

Les travaux de biologie moléculaire menés par Vidal et Hedges ont bouleversé cette phylogénie. Il était admis que la fonction venimeuse chez les reptiles avait connu au moins deux étapes évolutives indépendantes : une première fois chez les lézards du groupe des Héléodermatidés (monstres de Gila et lézards perlés) et une seconde fois chez les *Caenophidia* (serpents « évolués ») (Hargreaves, Tucker and Mulley, 2015). Cependant, la distribution apparente de gènes connus pour coder les toxines venimeuses chez les serpents dans les glandes salivaires d'une large gamme de reptiles a conduit à la création d'un clade *Toxicofera*. Ce groupe inclut des reptiles venimeux mais aussi ceux dont on avait précédemment suggéré qu'ils avaient secondairement perdu leur venin au profit d'autres techniques de prédation (p. ex. la constriction) et ceux dont on pensait auparavant qu'ils n'avaient jamais été venimeux. Les *Toxicofera* sont ainsi réunis par la comparaison de plusieurs gènes nucléaires : le proto-oncogène *c-mos* (qui code une protéine de la famille des sérine kinases), les gènes *rag1* et *rag2* d'activation de la recombinaison des gènes des immunoglobulines, le gène *R35*, le gène de l'homéoboîte *HoxA13*, le proto-oncogène *Jun*, le gène de l'alpha-énolase, le gène de l'amélogénine (AMEL) et l'homologue B de l'oncogène du fibrosarcome musculo-aponévrotique *v-maf* (MAFB) (Vidal and Hedges, 2005, 2009). Ce clade comprend donc les lignées *Iguania*, *Anguimorpha* et *Serpentes* (Figure 7).

Par suite, le regain d'intérêt pour les sécrétions des glandes salivaires des lézards et anguimorphes a permis d'entreprendre des travaux de recherche visant à vérifier la pertinence anatomique et physiologique du clade *Toxicofera*. Il a ainsi été montré que la morsure d'au

moins quatre espèces de varans (dont le dragon de Komodo, *Varanus komodensis*) entraîne des symptômes dont la rapidité de survenue n'est pas compatible avec une infection bactérienne, mais plutôt avec une véritable envenimation (Fry *et al.*, 2009). L'absence de bactéries virulentes dans la flore buccale du dragon de Komodo, flore par ailleurs typique d'autres carnivores (reflet de la flore digestive et cutanée des proies et de l'environnement), corrobore cette hypothèse (Goldstein *et al.*, 2013).

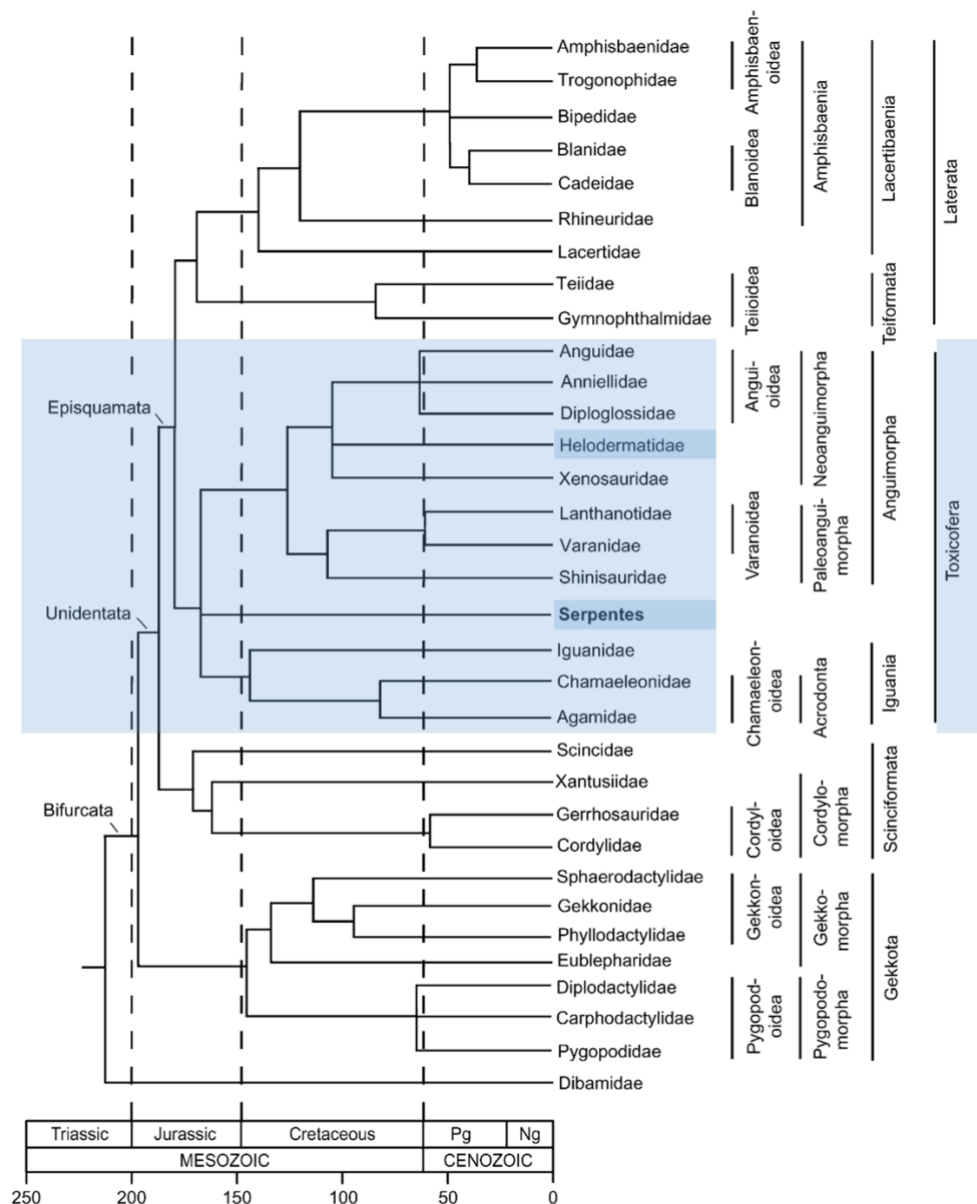


Figure 7. Phylogénie des Squamates (Vidal et Hedges 2009).

Les serpents sont séparés en deux groupes principaux, les Scolécophidiens (~370 espèces), petits serpents fouisseurs non venimeux, et les Aléthinothidiens, serpents « vrais », qui ont pu conquérir de nombreuses niches écologiques (terrestre, arboricole, marines) dans tous les continents (à l'exception de l'Antarctique), jusqu'au cercle polaire arctique. La majorité des quelque 2 500 espèces du clade des Aléthinothidiens sont classées dans le groupe des

Caenophidia, un sous-ordre divisé schématiquement en quatre grandes lignées appartenant à la superfamille des Colubroïdés.

La taxonomie des serpents subit encore des ajustements, au fur et à mesure de l'acquisition des données de biologie moléculaire, expliquant le nombre variable de familles au sein, notamment, des Colubroïdés. La classification phylogénique actuelle, utilisée notamment par le site reptile-database.org, inclut dans le groupe des Colubroïdés les familles suivantes (Pyron et al. 2011) (Figure 8) : Colubridae, Elapidae, Homalopsidae, Lamprophiidae, Pareatidae, Viperidae et Xenodermatidae.

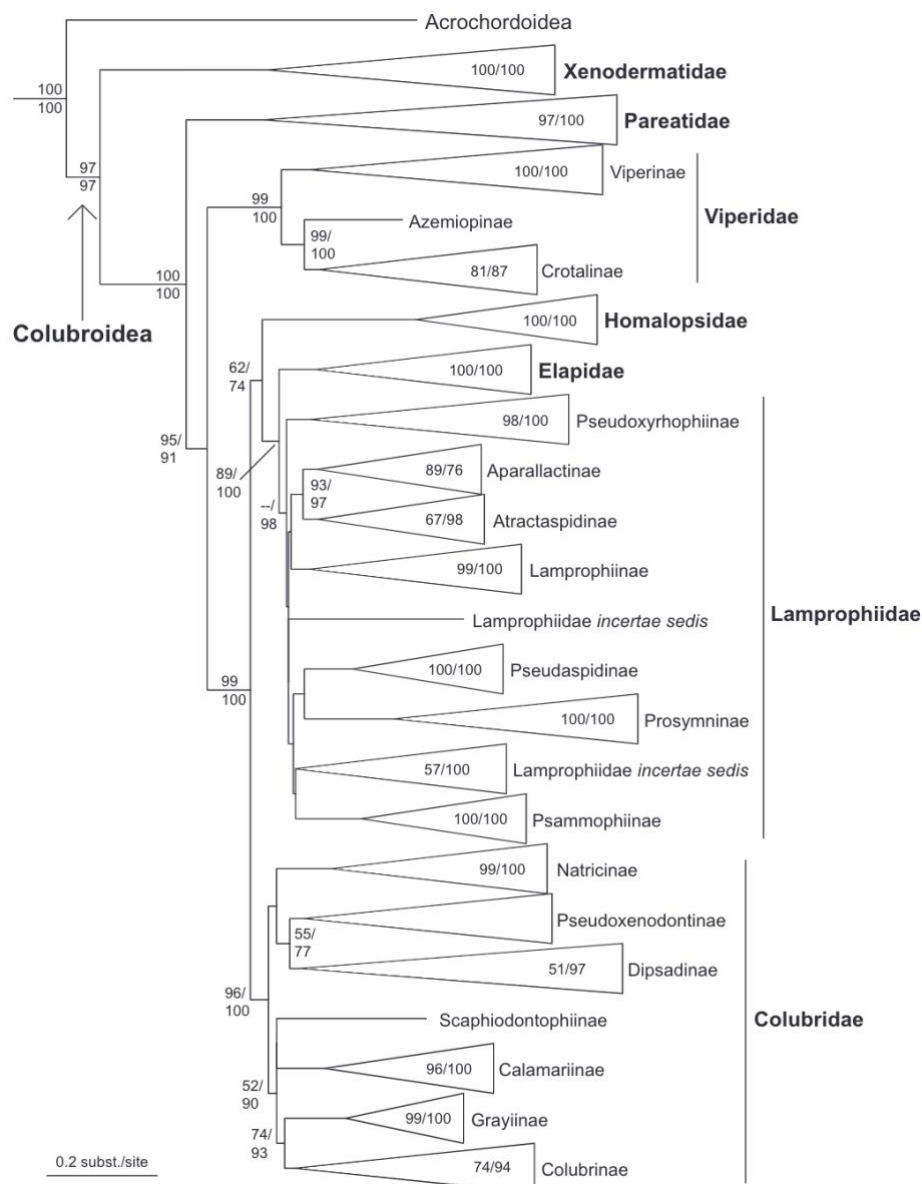


Figure 8. Phylogénie des serpents (Pyron et al., 2011)

Les Colubridae constituent donc une seule et unique famille regroupant sept sous-familles dont trois renferment des animaux, pour la plupart aglyphes ou opisthophiles, réputés

dangereux pour l'homme : les Dipsadinae (genre *Philodryas*), les Natricinae (genre *Rhabdophys*) et les Colubrinae (genres *Dispholidus*, *Thelotornis*, *Boiga*, *Toxicodryas*, *Oxybelis*). La couleuvre de Montpellier (*Malpolon monspessulanus*) appartient quant à elle à la famille des Lamprophiidae (sous-famille des Psammophinae, denture opistoglyphe), avec les espèces du genre *Psammophis*. Les Elapidae (cobras, bongares, mambas, serpents-corail) sont des animaux protéroglyphes au venin principalement neurotoxique, présents sur tous les continents à l'exception de l'Europe. Trois sous-familles sont classiquement reconnues (mais pas soutenues par les données phylogénétiques) : les Elapinae, terrestres et deux groupes marins, les Hydrophiinae et les Laticaudinae. Les Viperidae sont des animaux solénoglyphes au venin hématoxique, répartis en trois sous-familles dont celle des Viperinae (vipères de l'Ancien Monde) et les Crotalinae (continent asiatique et américain). Les Viperidae sont absents d'Australie et de Madagascar. Les Crotalinae se distinguent des Viperinae entre autres par l'existence d'une fossette loréale (d'où le nom anglo-saxon de *pit viper* pour désigner les crotales) entre l'œil et la narine, qui correspond à un organe thermosensible.

Historiquement, c'est sur la denture des serpents et les variations anatomiques des glandes salivaires que reposait leur classification dans les différentes familles. Ainsi, on décrit classiquement quatre grands types de maxillaires chez les serpents :

1. Les maxillaires aglyphes portent des dents pleines, de tailles variables. Les dents postérieures peuvent être particulièrement robustes comparées aux autres dents, desquelles elles sont séparées par un diastème, chez les serpents aglyphes opistodontes. C'est la denture des boas, des pythons et de la plupart des Colubroidea.
2. Les maxillaires opistoglyphes (Figure 9A) portent également des dents antérieures pleines, mais quelques dents postérieures possèdent un sillon permettant l'écoulement des sécrétions de la glande de Duvernoy ou glande à venin. Les Lamprophiidae (p. ex. la couleuvre de Montpellier) possèdent ce type de denture.
3. Les maxillaires protéroglyphes (Figure 9B) sont munis en position antérieure d'une dent canaliculée, en liaison directe avec une glande à venin. Il s'agit d'un crochet fixe. C'est une organisation typique des Elapidae.
4. Les maxillaires solénoglyphes (Figure 9C) portent uniquement un crochet canaliculé mobile qui peut pivoter en arrière lors de la fermeture de la cavité

buccale ou être protracté en avant lors de la morsure. Cette disposition est celle des Viperidae.

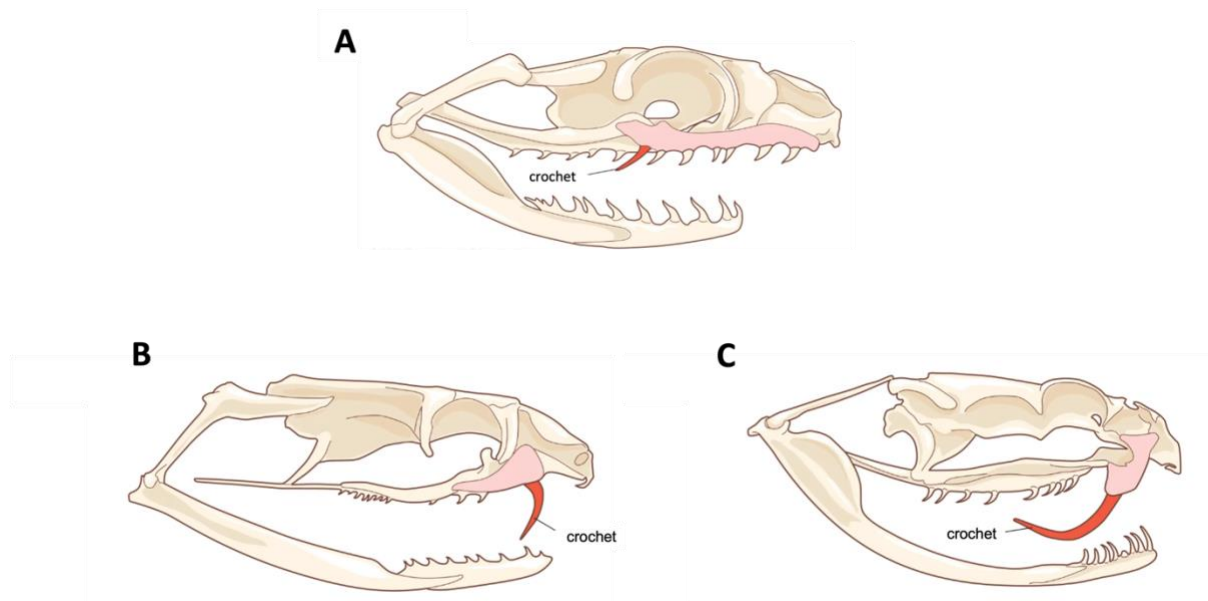


Figure 9. Disposition des crochets venimeux. A, maxillaire opistoglyphe ; B, maxillaire protéroglyphe ; C, maxillaire solénoglyphe.

1.2.1. Vipères françaises

Quatre espèces de vipères peuvent être rencontrées sur le territoire français métropolitain. La vipère aspic (*Vipera aspis*) possède la plus grande aire de répartition, suivie de la vipère péliade (*Vipera berus*). Les populations des deux autres espèces, la vipère de Seoane et la vipère d'Orsini, sont extrêmement réduites en France, qui constitue respectivement les limites nord et ouest de leur répartition européenne.

La vipère aspic (*Vipera aspis*, Figure 11) a une aire de distribution plus restreinte, limitée à une partie de l'Europe occidentale. En France, elle atteint sa limite septentrionale, d'une ligne allant de l'embouchure de la Loire jusqu'à la Forêt Noire en Allemagne, en passant par le sud de l'Ille-et-Vilaine, le sud du Perche et le sud du Bassin parisien. Si schématiquement, on admet qu'elle est absente de Bretagne et de Normandie, il faut toutefois prendre en compte des observations récentes (2000) dans l'Orne, l'existence de possibles populations relictuelles en Bretagne (observations dans les années 1950) ou encore l'introduction délibérée d'animaux qui forment des populations stables (comme au nord de Granville dans la Manche ou en Alsace).

La vipère péliade (*Vipera berus*) est l'espèce de serpent terrestre qui connaît la plus vaste distribution au monde, puisqu'on la trouve dans toute la zone paléarctique de l'Écosse à l'ouest à l'île Sakhalin sur la côte Pacifique, ainsi que du cercle polaire arctique au nord aux

montagnes grecques au sud. En France, elle est présente principalement au nord de la Loire et dans quelques zones d'altitude du Massif Central et du massif du Jura (Figure 12).

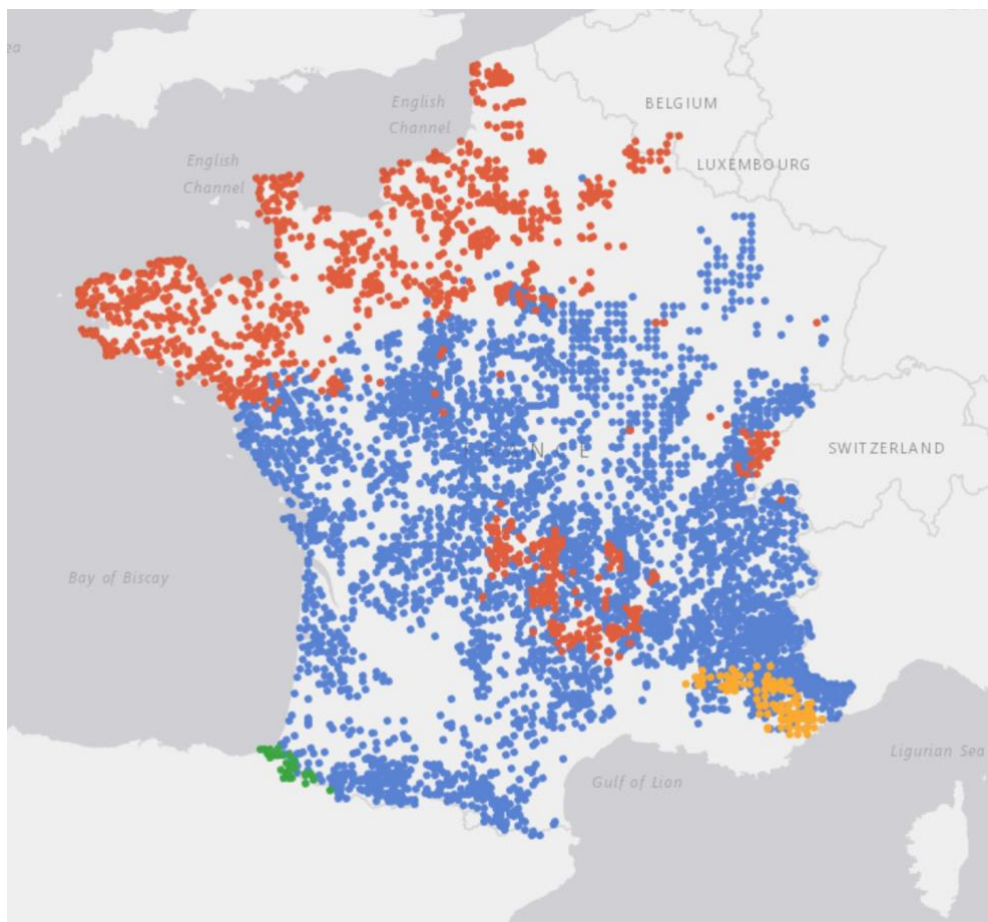


Figure 10. Présence en France des 4 espèces de vipères. En rouge, vipère péliade ; en bleu, vipère aspic ; en vert, vipère de Seoane ; en jaune, vipère d'Orsini (données INPN).

La distribution typiquement parapatrique des vipères en Europe n'exclut pas des zones de contact entre espèces, en particulier dans les régions de transition climatique. Les populations sympatriques de *V. berus* et *V. aspis* ont fait l'objet d'études approfondies, en particulier en Loire-Atlantique. Bien que suspectée depuis les années 70, l'existence d'hybrides entre ces deux espèces n'a été mise en évidence que récemment (Guillon *et al.*, 2014; Guiller, Lourdais and Ursenbacher, 2017; Zwahlen *et al.*, 2022). La superposition des habitats ainsi que des périodes de reproduction est un élément favorisant ce phénomène. Il a également été démontré qu'en raison de l'activité humaine, la réduction des habitats préférentiels de chacun des espèces (en particulier la raréfaction des haies et des lisières et l'assèchement par drainage des zones humides) fait tomber les barrières écologiques naturelles (Guiller, Lourdais and Ursenbacher, 2017)



Figure 11. *Vipera aspis* (source INPN)



Figure 12. *Vipera berus* (source INPN)

En France, le nombre de morsures par ces deux espèces est autour de 300 cas par an. Les morsures ont lieu principalement dans l'ouest et le sud de la France. Elles présentent les caractéristiques cliniques d'une envenimation vipérine, mais la survenue de signes neurotoxiques chez les patients mordus dans le sud et le sud-ouest du territoire est décrite régulièrement. Enfin, il est difficile, en l'absence d'identification de l'animal dans la très grande majorité des cas, de connaître l'espèce responsable de la morsure (Jollivet *et al.*, 2015; Boels *et al.*, 2021).

La vipère de Seoane (*Vipera seoanei*) (Figure 13) est une espèce à part entière depuis 1976. Son aire de répartition est réduite au nord-ouest de la péninsule ibérique. La sous-espèce *V. s. seoanei* n'est présente en France que dans l'extrême sud-ouest, le long d'une bande frontalière d'une dizaine de kilomètres de large, le massif d'Irati constituant la limite est de sa présence en France (Pottier *et al.*, 2001). Même si son héritage phylogénétique la rapproche de *Vipera berus*, elle arbore en France une livrée et un comportement sexuel proche de *Vipera aspis* (en particulier, pour l'aspect général, de la sous-espèce *V. a. zinnikeri*) (Pottier *et al.*, 2001; Pille and Bonnet, 2018). En France, aucun cas de morsure par la vipère de Seoane n'a été publié, contre quelques publications très anecdotiques en Espagne ou au Portugal (Tazón Varela *et al.*, 2017; Valdoleiros *et al.*, 2021).



Figure 13. *Vipera seoanei* (source SHF, Matthieu Berroneau)

La vipère d'Orsini (*Vipera ursinii*) (Figure 14) est une espèce particulièrement menacée en Europe, dont l'aire de distribution est très morcelée. Les populations françaises (*V. u. ursinii*) alpines et préalpines (900-2150 m d'altitude) constituent la limite ouest de cette répartition. Les relevés de présence attestent d'une quinzaine de populations, confinées dans les alpages et les pelouses sèches calcaires de quelques massifs montagneux (p. ex. Mont Ventoux, Préalpes de Grasse) (Penloup, 1999; Ferchaud *et al.*, 2011). Bien que possibles lors de la manipulation des animaux, les morsures sont rares et toujours bénignes. Les symptômes restent locaux (douleur, œdème) et régressent spontanément en 2 à 3 jours (Orsini *et al.*, 1998, 2007).



Figure 14. *Vipera ursinii* (source INPN)

1.2.2. Reptiles exotiques

Il est difficile de connaître la part que représentent les reptiles parmi les nouveaux animaux de compagnie (NAC) en France et en Europe, en l'absence de données publiques. D'après les chiffres publiés en 2018 par l'industrie des aliments pour animaux, le nombre de reptiles dans les foyers européens approche les 8 millions (soit 7,8 % de tous les animaux dont la détention est autorisée dans l'Union Européenne). La France domine le tableau avec 2,2 millions d'animaux, contre 1 million en Allemagne, en Italie ou en Espagne (Fediaf, 2012). Le marché des animaux exotiques est dominé par un petit nombre de taxons populaires pour leur comportement et par la possibilité d'obtenir des variations de couleur intéressantes (Toland *et al.*, 2020), tels que les serpents des blés (Figure 15) ou les pythons (Figure 16). Il y aurait par ailleurs 2000 espèces de reptiles ou d'amphibiens (Crook, V. and Van der Henst, E., 2020). La Banque des sérums antivenimeux (BSA), à laquelle adhèrent les éleveurs capacitaires en France, recense 173 espèces de serpents venimeux.

Selon un rapport du Fonds mondial pour la nature (WWF), la France joue un rôle majeur dans le commerce légal et illégal des animaux. Un quart des saisies pratiquées dans le pays entre 2008 et 2017 a eu lieu principalement à l'aéroport Paris-Charles de Gaulle, l'un des plus gros aéroports européens (Shiraishi *et al.*, 2020). Selon ce même rapport, les locaux de certains détaillants sont placés stratégiquement pour garantir un accès facile aux clients des pays voisins. Ils sont ainsi fréquents au centre ouest de l'Allemagne, proche des frontières avec la Belgique, les Pays-Bas ou encore la France. Qui plus est, les animaux vivants, bien qu'ils soient également proposés à la vente en ligne, sont souvent acquis lors de foires animalières. Les grandes bourses

aux reptiles de Hamm (Allemagne), de Houten ou de Zwolle (Pays-Bas) attirent ainsi de nombreux amateurs de reptiles (Crook, V. and Van der Henst, E., 2020).



Figure 15. Serpent des blés (*Pantherophis guttatus* 'sunkissed') juvénile (photo Bebesaurus, site de vente de reptiles en ligne).



Figure 16. Python royal (*Python regius* 'Bumblebee') (photo Reptiligne, site de vente de reptiles en ligne).

Le droit français encadre la détention d'animaux dits « de compagnie », qu'ils soient considérés comme des animaux domestiques ou non (arrêté du 8 octobre 2018 fixant les règles

générales de détention d'animaux d'espèces non domestiques). Aucun reptile ne figure sur la liste limitative des espèces considérées comme domestiques, ce qui implique que leur détention est, sauf exception, soumise à déclaration préalable voire à autorisation préfectorale, en fonction de l'espèce et du nombre d'individus détenus (Tableau 1).

Tableau 1. Extrait de l'annexe 2 de l'arrêté du 8 octobre 2018 fixant les règles générales de détention d'animaux d'espèces non domestiques

	Pas de formalité	Déclaration de détention	Certificat de capacité et autorisation d'ouverture
II. REPTILES			
3° Squamata (Lézards, serpents, etc.)			
Serpentes :			
- <i>Ahaetulla</i> spp. (Serpents lianes)	s.o.	s.o.	1 et plus
- <i>Alsophis</i> spp. (Couleuvres des Antilles)	s.o.	s.o.	1 et plus
- <i>Amplorhinus</i> spp. (Couleuvres tachetées du Cap)	s.o.	s.o.	1 et plus
- Aniliidés (Serpents-tuyaux)	s.o.	s.o.	1 et plus
- Anomalépididés (Serpents aveugles américains)	s.o.	s.o.	1 et plus
- <i>Apostolepis</i> spp. (Couleuvres terrestres d'Amérique du Sud)	s.o.	s.o.	1 et plus
- <i>Atractaspis</i> spp. (Atractaspides)	s.o.	s.o.	1 et plus
- <i>Balanophis</i> spp. (Couleuvres de Ceylan)	s.o.	s.o.	1 et plus
- <i>Boa constrictor</i> / <i>Boa imperator</i> (Boa constricteur)	De 1 à 3	s.o.	4 et plus
- Autres Boïdés et Pythonidés (Boas, anacondas, pythons), lorsque leur taille adulte est supérieure ou égale à 3 mètres	s.o.	s.o.	1 et plus
- <i>Boiga</i> spp. (Serpents ratiers à ventre jaune)	s.o.	s.o.	1 et plus
- <i>Cerberus</i> spp. (Couleuvres cynocéphales)	s.o.	s.o.	1 et plus
- <i>Clelia</i> spp. (Mussuranas)	s.o.	s.o.	1 et plus
- <i>Coniophanes</i> spp. (Couleuvres à bandes noires d'Amérique)	s.o.	s.o.	1 et plus
- <i>Conopsis</i> spp. (Couleuvres perfides d'Amérique)	s.o.	s.o.	1 et plus
- <i>Crotaphopeltis</i> spp. (Couleuvres à lèvres jaunes d'Afrique)	s.o.	s.o.	1 et plus
- <i>Diadophis</i> spp. (Couleuvres à collier d'Amérique du Nord)	s.o.	s.o.	1 et plus
- <i>Dipsadoboa</i> spp. (Couleuvres arboricoles vertes d'Afrique)	s.o.	s.o.	1 et plus
- <i>Dispholidus</i> spp. (Boomslang africain ou serpent d'arbre du Cap)	s.o.	s.o.	1 et plus
- Elapidés (Cobras, najas, etc.)	s.o.	s.o.	1 et plus
- <i>Elapomorphus</i> spp. (Couleuvres d'Amérique du Sud)	s.o.	s.o.	1 et plus
- <i>Enhydris</i> spp. (Couleuvres aquatiques d'Asie)	s.o.	s.o.	1 et plus
- <i>Erythrolamprus</i> spp. (Faux serpents corail)	s.o.	s.o.	1 et plus
- <i>Heterodon</i> spp. (Couleuvres à nez plat)	s.o.	s.o.	1 et plus
- <i>Hydrodynastes</i> spp. (Faux cobras aquatiques d'Amérique du Sud)	s.o.	s.o.	1 et plus
- Hydrophiidés (Serpents marins)	s.o.	s.o.	1 et plus
- <i>Langaha</i> spp. (Serpents à nez de feuille)	s.o.	s.o.	1 et plus
- <i>Leptodeira</i> spp. (Couleuvres forestières d'Amérique du Sud)	s.o.	s.o.	1 et plus
- <i>Leptophis</i> spp. (Couleuvres arboricoles vertes d'Amérique)	s.o.	s.o.	1 et plus
- Leptotyphlopidés (Serpents-vers)	s.o.	s.o.	1 et plus
- <i>Macrelaps</i> spp. (Couleuvres noires d'Afrique australe)	s.o.	s.o.	1 et plus
- <i>Madagascarophis</i> spp. (Couleuvres nocturnes de Madagascar)	s.o.	s.o.	1 et plus
- <i>Malpolon</i> spp. (Couleuvres de Montpellier)	s.o.	s.o.	1 et plus
- <i>Opheodrys</i> spp. (Serpents des buissons)	s.o.	De 1 à 25	26 et plus
- <i>Oxybelis</i> spp. (Serpents-lianes à nez pointu d'Amérique du Sud)	s.o.	s.o.	1 et plus

- Phalotris spp. (Couleuvres à collier d'Amérique du Sud)	s.o.	s.o.	1 et plus
- Philodryas spp. (Serpents-lianes perfides d'Amérique du Sud)	s.o.	s.o.	1 et plus
- Psammophis spp. (Serpents des sables)	s.o.	s.o.	1 et plus
- Psammophylax spp. (Serpents des sables d'Afrique australe)	s.o.	s.o.	1 et plus
- Rhabdophis spp. (Couleuvres aquatiques d'Asie orientale), y compris <i>Natrix tigrina</i> = <i>Rhabdophis tigrinus</i>	s.o.	s.o.	1 et plus
- Stenorrhina spp. (Couleuvres à museau étroit)	s.o.	s.o.	1 et plus
- Tachymenis spp. (Serpents-fouets d'Amérique du Sud)	s.o.	s.o.	1 et plus
- Telescopus spp. (Serpents-chats)	s.o.	s.o.	1 et plus
- Thelotornis spp. (Serpents lianes)	s.o.	s.o.	1 et plus
- Trimorphodon spp. (Serpents-lyres)	s.o.	s.o.	1 et plus
- Typhlopidés (Serpents minute)	s.o.	s.o.	1 et plus
- Uropeltidés (Serpents à queue cuirassée)	s.o.	s.o.	1 et plus
- Vipéridés (Vipères)	s.o.	s.o.	1 et plus
- Xenodon spp. (Couleuvres à dents inégales d'Amérique du Sud)	s.o.	s.o.	1 et plus
- Autres espèces de Serpentes, lorsque leur taille adulte est inférieure ou égale à 1,50 mètre, hors espèces figurant en annexe A du règlement (CE) n° 338/97 susvisé et hors espèces protégées en application de l'article L. 411-1 du code de l'environnement	De 1 à 25	s.o.	26 et plus
- Autres espèces de Serpentes, lorsque leur taille adulte est supérieure à 1,50 mètre, hors espèces figurant en annexe A du règlement (CE) n° 338/97 susvisé et hors espèces protégées en application de l'article L. 411-1 du code de l'environnement	De 1 à 10	s.o.	11 et plus

2. Et des hommes

La population qui a été prise en compte est celle des patients du territoire métropolitain qui ont eu recours à un CAP-TV français à la suite d'une morsure avérée ou supposée par une araignée, un reptile exotique ou une vipère présente à l'état sauvage sur le territoire français.

2.1. Le réseau français des centres antipoison

Les huit centres antipoison (CAP-TV) sont des services hospitaliers de centres hospitaliers universitaires (CHU) qui assurent une double mission de réponse téléphonique à l'urgence (RTU) et de toxicovigilance. Cela consiste « à évaluer le risque des expositions toxiques aiguës ou chroniques à tout produit ou toute substance et de donner des avis et conseils en matière de diagnostic, de pronostic et de traitement des intoxications qui en résultent ».

Ils assurent ces missions auprès de l'ensemble de la population française métropolitaine et des départements d'outre-mer (Guadeloupe, Martinique, Guyane, La Réunion, Mayotte)¹, soit 67,75 millions d'habitants. Les zones géographiques couvertes par chacun des huit CAP-

¹ Les CAP de Paris et de Marseille se partagent la responsabilité des départements d'outre-mer, respectivement de l'océan Atlantique et de l'océan Indien.

TV sont définies par l'Arrêté du 8 mars 2017 fixant la liste des centres hospitaliers régionaux comportant un CAP-TV ou un organisme de toxicovigilance (Figure 17).

Ces zones géographiques permettent, en l'absence d'une régionalisation des appels, de définir le CAP régionalement compétent pour le suivi d'un dossier, quand bien même il ne serait pas destinataire de l'appel initial. Chaque CAP est donc autonome en ce qui concerne la prise en charge, le suivi, mais aussi l'analyse des données des cas pour lesquels il est régionalement compétent. Il doit en revanche demander l'accord de l'ensemble des CAP-TV pour travailler sur les données nationales.

Le CAP Grand Ouest du CHU d'Angers reçoit ainsi les appels des régions Bretagne, Centre-Val de Loire, Pays de la Loire et Normandie, correspondant à la zone de défense Ouest. Ceci représente une population résidente de 13 millions d'habitants (chiffres INSEE 2019). Toutefois, l'attrait de la vallée de la Loire ainsi que les quelque 3700 km de côtes attirent une population touristique dont l'ampleur est difficile à mesurer.

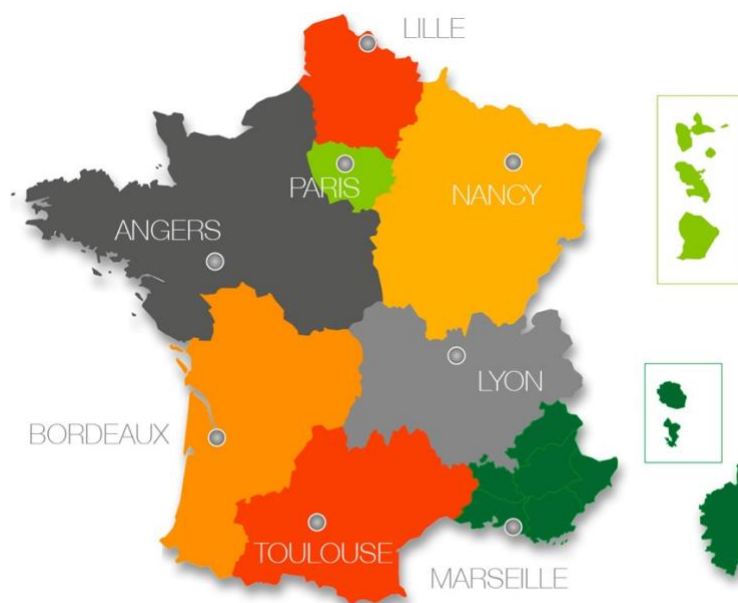


Figure 17. Zones de compétences des CAP-TV français

Le positionnement des CAP en tant que services de premier recours fait qu'ils sont souvent à l'origine des signaux sanitaires qui le cas échéant génèrent des alertes ou des enquêtes de toxicovigilance, pour peu qu'un agent ou une circonstance d'exposition soit susceptible d'entraîner un danger pour la santé publique. Pour cela, les CAP sont à la base du dispositif national de toxicovigilance.

2.2. Le dispositif de toxicovigilance

En France, la toxicovigilance est décrite comme « la surveillance des effets toxiques pour l'homme d'un produit, d'une substance ou d'une pollution aux fins de mener des actions d'alerte, de prévention, de formation et d'information ». Le cadre réglementaire de la toxicovigilance est donné par l'article R1340 du Code de la santé publique.

La toxicovigilance est une vigilance « par défaut », dont le champs d'application concerne tout ce qui n'est pas pris en charge par d'autres systèmes de vigilance, notamment les vigilances « produit » (pharmacovigilance, phytopharmacovigilance, nutrivi-gilance, etc.).

Au plan national, la coordination du dispositif national de toxicovigilance a été confiée à l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et des conditions de travail (ANSES), l'expertise étant assurée par le Comité de coordination de la toxicovigilance (CCTV) (Figure 18). Le CCTV regroupe, sous l'égide de la Direction alerte et veilles sanitaires de l'ANSES l'ensemble des CAP-TV et des départements de toxicovigilance ultramarins (DTV), des représentants de l'Agence nationale du médicament et des produits de santé (ANSM), de Santé publique France (SPF) et de la Direction générale de la santé (DGS). Son rôle est d'organiser le programme de travail des études portant sur les données du SICAP (en groupe de travail de l'ANSES et hors groupe de travail) et de suivre et d'informer sur les travaux de toxicovigilance effectués dans le cadre des missions des CAP-TV. Le CCTV s'appuie en particulier sur une « cellule opérationnelle », qui répond de façon réactive aux sollicitations notamment en cas d'alerte sanitaire ou de demande d'extraction de données du SICAP.

Enfin, un Comité stratégique des vigilances des CAP-TV, présidé par l'ANSES et regroupant des représentants des CAP-TV, de la DGS, de la Direction générale de l'offre de soins (DGOS), de l'Institut national de recherche et de sécurité (INRS), de SPF, de l'ANSM et de l'Agence du numérique en santé (ANS). Ce comité émet des avis sur l'organisation générale des vigilances des CAP-TV, d'un point de vue technique et stratégique.

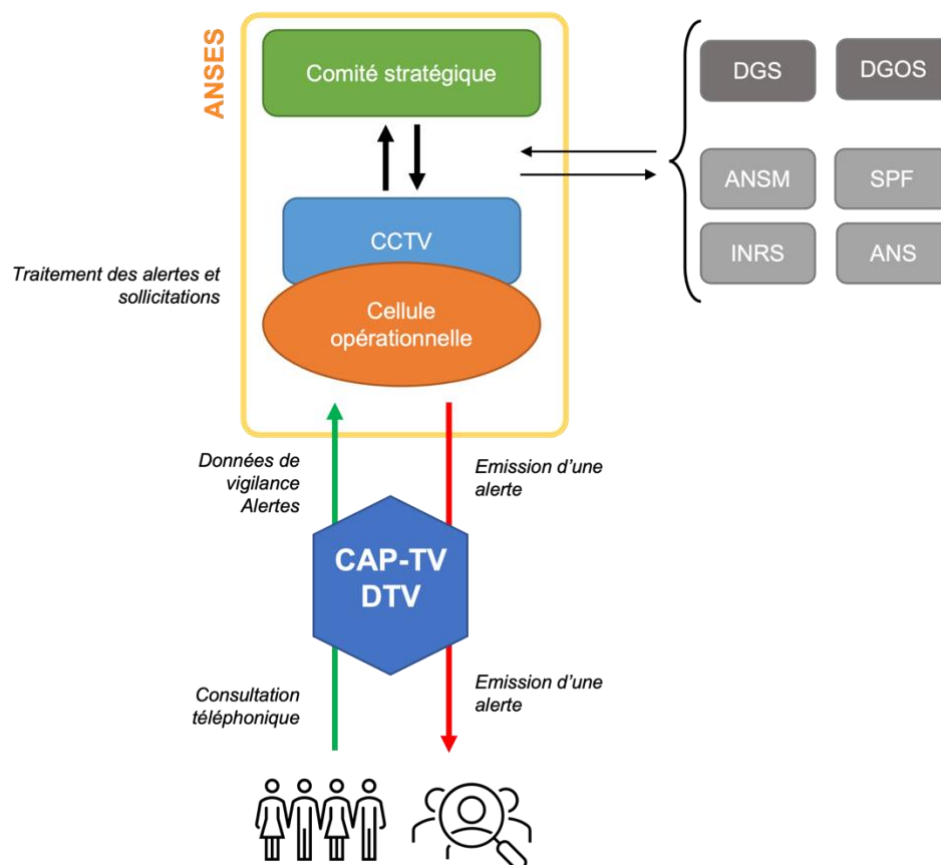


Figure 18. Dispositif national simplifié de toxicovigilance. ANSES : agence nationale de sécurité sanitaire des aliments, de l'environnement et des conditions de travail ; CAP-TV : centre antipoison et toxicovigilance ; DTV : département de toxicovigilance ; CCTV : comité de coordination de la toxicovigilance ; DGS : direction générale de la santé ; DGOS : direction générale de l'offre de soins ; ANSM : agence nationale du médicament et des produits de santé ; SPF : Santé publique France ; ANS : agence du numérique en santé ; INRS : institut national de recherche scientifique.

En région, les structures régionales de vigilance et d'appui (SRVA) que sont notamment les CAP-TV, mais aussi les Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) ou les Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) s'organisent en Réseau régionaux de vigilance et d'appui (RREV) dont l'animation a été confié aux Agences régionales de santé (ARS).

3. Problématique générale et organisation de la thèse

La base nationale des cas médicaux d'intoxication (BNCM) des CAP-TV français est une source de données riche régulièrement exploitée à des fins de recherche clinique, épidémiologique et de vigilance sanitaire. Les cas d'envenimation sont rares, y compris dans les CAP-TV, et se mêlent à l'ensemble des très nombreuses autres sources d'intoxication, beaucoup plus fréquentes. Ceci a plusieurs conséquences :

- faute de cas fréquents et d'expérience suffisante, l'écologie des animaux en cause et le mécanisme d'action des venins est mal connu des toxicologues eux-mêmes ;
- c'est la prise en charge du patient qui fait prioritairement l'objet d'études menées habituellement dans ce domaine ;
- seule la prise en charge initiale est habituellement prise en compte et malgré le suivi des patients réalisé par les CAP-TV, l'évolution à long terme et l'impact psychologique de ces évènements sont laissés de côté.

Nous faisons l'hypothèse que, en complément à l'analyse classique et rétrospective des données des CAP-TV, envisager d'autres approches et d'autres sources de données (notamment naturalistes) doit permettre de faire émerger des messages clés à l'usage non seulement des toxicologues, mais aussi du public, des naturalistes eux-mêmes et des décideurs publics.

L'objectif de cette thèse a donc été i) de décrire l'épidémiologie des morsures qui, jusqu'ici, n'avaient pas fait l'objet d'un traitement exhaustif (araignées indigènes, reptiles exotiques), et ii) d'élargir notre base de travail à des sources de données complémentaires afin de développer de nouveaux outils de recherche utiles à terme à la prise en charge des patients, mais aussi à la prévention du risque de morsure.

Il s'agit d'une thèse par articles dans laquelle nos résultats seront présentés dans trois chapitres sous forme d'articles correspondants aux axes de recherche suivants :

1. **Épidémiologie des morsures par les animaux venimeux terrestres.** Deux études épidémiologiques ont été réalisées, la première portant sur les morsures par araignées indigènes (article 1, publié) et la seconde sur les morsures par les reptiles exotiques (article 2, publié). L'approche est toutefois différente puisque dans le premier cas, en plus de la description des espèces en cause et des symptômes nous avons cherché à savoir à quelles conditions un cas rapporté d'envenimation était exploitable en toxicologie clinique. Dans le second cas, ce sont plutôt les facteurs de risque individuels de morsure qui nous ont intéressés, de même que la pertinence des différentes options thérapeutiques existantes. En complément et comme une illustration de cette étude, nous proposons un *case report* d'une morsure de crotale américain (article 3, publié).
2. **Nouvelles modalités d'exploitation des données.** Dans ce chapitre, nous présentons un premier travail consacré à la recherche des déterminants du risque de morsure. Partant du constat que les morsures de vipères sont inégalement réparties

sur le territoire, nous avons cherché les déterminants de cette disparité (article 4, publié). Ce travail est le fruit d'une collaboration avec les herpétologues de l'équipe CNRS de Chizé. La deuxième partie est consacrée à un travail original sur deux scores de gravité d'envenimation (article 5), dans l'idée de disposer d'un score harmonisé autorisant les comparaisons entre espèces.

3. **Aller plus loin avec les données prospectives.** Ce dernier axe propose une étude prospective sur la récupération fonctionnelle après envenimation vipérine (article 6, soumis). L'originalité de ce travail réside dans le mode d'acquisition des données par le biais d'une enquête intégré à SICAP autorisant le suivi des patients à long terme.

Méthodes

1. Sources des données

1.1. Données des centres antipoison

Les CAP s'appuient sur une solution logicielle, le Système d'information des CAP-TV (SICAP), qu'ils ont développé avec le concours de l'Agence numérique en santé (ANS) et qui s'articule autour de trois outils :

- le Service des cas médicaux (SCM), qui est l'outil de saisie et de suivi des cas d'intoxication, qui alimente la Base nationale des cas médicaux (BNCM) ;
- le Service des agents et compositions (SAC), qui permet de gérer la Base nationale des produits et compositions (BNPC) ;
- le Service d'information décisionnelle (SID), outil d'interrogation et d'exploitation des données non nominatives provenant de la BNCM et de la BNPC.

1.1.1. Origine des données

Les appels aux CAP proviennent aussi bien du public que des professionnels de santé. En 2022, les CAP ont pris en charge un peu plus de 200 000 cas d'exposition dont 3105 cas à un animal (1.5 %). Au niveau national, les appels provenaient à 69,3 % du public et à 26,9 % de médecins (principalement des urgentistes, des réanimateurs et des pédiatres). Chaque cas d'exposition symptomatique fait l'objet par la suite d'un suivi (téléphonique ou par SMS) (Vaucel *et al.*, 2022).

Les CAP recueillent des données selon 3 modalités :

- Lors de la prise en charge des patients lors de la réponse téléphonique urgente (RTU), complétées le cas échéant par une consultation du dossier médical des patients.
- En dehors de l'activité de RTU (collecte quotidienne des cas du service de réanimation ou de pédiatrie par exemple).
- Au cours d'une enquête spécifique.

Les données collectées dans le SCM lors de la prise en charge concernent :

- le patient lui-même (âge, sexe poids, taille) ;
- les circonstances d'exposition (lieu, cadre) ;
- l'agent en cause (nature, forme, quantité, voie d'exposition) ;
- des éléments cliniques (délai et durée d'apparition des symptômes)

- des éléments de prise en charge toxicologique (options thérapeutiques, examens complémentaires).

Enfin, les CAP peuvent mener des enquêtes prospectives sur des sujets d'intérêt, au niveau local comme national.

1.1.2. Évaluation de la gravité

a) Cas général

L'évaluation de la gravité des cas d'intoxication s'appuie sur *Poisoning Severity Score* (Persson *et al.*, 1998) qui, organe par organe, en fonction des symptômes observés, classe les cas d'intoxication en 5 catégories de gravité :

- Gravité nulle (PSS 0) : absence de symptôme ;
- Gravité faible (PSS 1) : symptômes bénins ;
- Gravité modérée (PSS 2) : symptômes de gravité moyenne ;
- Gravité forte (PSS 3) : symptômes de gravité forte ayant notamment engagé le pronostic vital ;
- Décès (PSS 4).

Le score de gravité est calculé à chaque appel téléphonique à partir des symptômes et signes cliniques et paracliniques renseignés dans le dossier.

b) Cas spécifique de l'envenimation vipérine et autres scores

En France, la prise en charge des envenimations vipérines, en particulier l'indication d'administrer un antivenin spécifique, repose sur l'établissement d'un grade clinique d'envenimation, proposé pour la première fois en 1992 par Audebert (Audebert, Sorkine and Bon, 1992). La gradation, initialement en 4 grades puis modifiée en 2012 (Boels *et al.*, 2012), repose sur un petit nombre d'éléments cliniques et paracliniques considérés comme pertinents et bien corrélés à la quantité de venin inoculé lors de la morsure (Tableau 2).

Pour les envenimations par les serpents exotiques, il existe des systèmes de gradation clinique utilisés dans les pays d'où ils sont endémiques. On citera en particulier aux Etats-Unis le *Snakebite Severy Score*, utilisé comme outil de recherche pour classifier les patients mordus par un crotalidé américain (Dart *et al.*, 1996; Nishioka, 1996) (Tableau 3).

Tableau 2. Grades cliniques de l'envenimation vipérine en France

Grade	Envenimation	Présentation clinique
0	Pas d'envenimation Morsure « blanche »	Marques des crochets Absence d'œdème Absence de réaction locale
1	Envenimation mineure	Œdème local autour de la zone de morsure Pas de réaction systémique
2	Envenimation modérée	2a Œdème régional (de la plupart du membre mordu) et/ou hématome, adénopathie 2b Grade 2a + signes systémiques modérés : hypotension, vomissements, diarrhée, signes de neurotoxicité, et/ou critères biologiques de sévérité - Plaquettes < 150 G/L - Leucocytes > 5 G/L - INR > 1,5 - Fibrinogène < 2 g/L
3	Envenimation sévère	Œdème extensif atteignant le tronc et/ou signes généraux sévères (hypotension sévère avec systolique < 80 mmHg, choc, hémorragie)

Tableau 3. Snakebite severity score, d'après Dart et al. 1996

Criterion	Points
Pulmonary system	
No symptoms/signs	0
Dyspnea, minimal chest tightness, mild or vague discomfort, or respirations of 20 to 25	1
Moderate respiratory distress (tachypnea, 26 to 40 breaths/minute; accessory muscle use)	2
Cyanosis, air hunger, extreme tachypnea, or respiratory insufficiency/failure	3
Cardiovascular system	
No symptoms/signs	0
Tachycardia (100 to 125 bpm), palpitations, generalized weakness, benign dysrhythmia, or hypertension	1
Tachycardia (126 to 175 bpm) or hypotension, with systolic blood pressure greater than 100 mm Hg	2
Extreme tachycardia (>175 bpm), hypotension with systolic blood pressure <100 mm Hg, malignant dysrhythmia, or cardiac arrest	3
Local wound	
No symptoms/signs	0
Pain, swelling, or ecchymosis within 5 to 7.5 cm of bite site	1
Pain, swelling, or ecchymosis involving less than half the extremity (7.5 to 50 cm from bite site)	2
Pain, swelling, or ecchymosis involving half to all of extremity (50 to 100 cm from bite site)	3
Pain, swelling, or ecchymosis extending beyond affected extremity (more than 100 cm from bite site)	4
Gastrointestinal system	
No symptoms/signs	0
Pain, tenesmus, or nausea	1
Vomiting or diarrhea	2
Repeated vomiting, diarrhea, hematemesis, or hematochezia	3
Hematologic symptoms	
No symptoms/signs	0
Coagulation parameters slightly abnormal: PT, <20 seconds; PTT, <50 seconds; platelets, 100,00 to 150,000/mL; or fibrinogen, 100 to 150 µg/mL	1
Coagulation parameters abnormal: PT, <20 to 50 seconds; PTT, <50 to 75 seconds; platelets, 50,000 to 100,000/mL; or fibrinogen, <50 µg/mL	2
Coagulation parameters abnormal: PT, <50 to 100 seconds; PTT, <75 to 100 seconds; platelets, 20,000 to 50,000/mL; or fibrinogen, <50 µg/mL	3
Coagulation parameters markedly abnormal, with serious bleeding or the threat of spontaneous bleeding: unmeasurable PT or PTT; platelets, <20,000/mL; or undetectable fibrinogen; severe abnormalities of other laboratory values also fall into this category	4
Central nervous system	
No symptoms/signs	0
Minimal apprehension, headache, weakness, dizziness, chills, or paresthesia	1
Moderate apprehension, headache, weakness, dizziness, chills, paresthesia, confusion, or fasciculation in area of bite site	2
Severe confusion, lethargy, seizures, coma, psychosis, or generalized fasciculation	3
PT, prothrombin time; PTT, partial thromboplastin time. Points are assessed on the basis of manifestations caused by the venom itself (antivenom reactions not included). Ranges given are for adults; appropriate compensation should be made for age.	

1.1.3. Évaluation de l'imputabilité

a) Score d'imputabilité

L'imputabilité désigne la force du lien causal entre une exposition à un agent (en l'occurrence, un animal) et la survenue d'un effet de santé (symptôme, syndrome, maladie). L'imputabilité est donc évaluée pour chaque cas symptomatique selon la méthode d'imputabilité en toxicovigilance (CAPTV, 2015) qui comporte cinq niveaux :

- imputabilité très probable [I4] ;
- imputabilité probable [I3] ;
- imputabilité possible [I2] ;
- imputabilité non exclue/douteuse [I1] ;
- imputabilité nulle [I0].

b) Vraisemblance de l'exposition

Dans le cadre spécifique des envenimations il nous a semblé utile de préciser la notion d'exposition. À la lecture des cas, il est facile de s'apercevoir que l'animal n'a que rarement été observé. Cette incertitude a été prise en compte lors de l'analyse des cas grâce à l'ajout d'une variable dédiée. Typiquement :

- L'animal a pu ne pas être vu ou alors à distance (temporelle ou physique) de la morsure.
- L'animal a été vu à proximité immédiate de la morsure.
- Le patient a été témoin de la morsure par l'animal.

c) Compétence du déterminateur

Rares sont les toxicologues des CAP-TV à posséder des compétences solides de terrain, que ce soit en botanique, en mycologie, en herpétologie ou en entomologie. Ces compétences sont encore plus rares chez les patients.

Les CAP se sont entourés très tôt d'un réseau de naturalistes, formalisé aujourd'hui par des listes de diffusion appelée « Mycoliste » (Bourgeois *et al.*, 2017), « Phytolistes » et plus récemment, « Zooliste ».

Aussi, il peut être intéressant, pour renforcer ou nuancer l'imputabilité d'un animal en cause dans l'apparition de symptôme, d'apprécier le niveau de compétence et d'expérience de celui qui a identifié l'animal. Le découpage suivant est proposé :

- « Expert » quand l'animal a été identifié par arachnologue expert sur la base d'un spécimen capturé, ou au moins d'une photographie ;

- « Confirmé » quand l'animal a été identifié par un toxicologue expérimenté sur la base d'un spécimen capturé, ou au moins d'une photographie ;
- « Moyen » quand l'animal a été identifié par un toxicologue expérimenté sur la base de la seule description faite par le patient ;
- « Faible » quand l'animal a été identifié par le patient lui-même, ne possédant a priori aucune compétence dans le domaine

d) Typicité de la lésion

Dans certains cas, la présentation clinique et la chronologie d'apparition des symptômes sont des informations utiles au diagnostic étiologique d'espèce (Figure 19).



Figure 19. Evolution initiale typique d'une morsure de Loxoscele (source : Reddit)

1.2. Données naturalistes

Les données naturalistes sont nombreuses et leur qualité variable, car produites par de nombreux acteurs et selon des modalités hétérogènes. Il existe un Système d'information de l'inventaire du patrimoine naturel (SINP), dispositif partenarial entre le ministère chargé de l'environnement, l'Office français de la biodiversité, le Muséum national d'Histoire naturelle, les associations, les établissements publics et privés, les collectivités territoriales et les services déconcentrés de l'État. Il s'agit de structurer les connaissances sur la biodiversité, sur l'ensemble du territoire. La plateforme nationale de ce système est l'Inventaire national du patrimoine naturel (INPN), géré par l'UMS Patrinat, alors que l'animation régionale du SINP est confiée aux Directions régionales de l'environnement, de l'aménagement et du logement (DREAL).

1.2.1. Vraisemblance géographique

a) Relevés naturalistes

La zone de répartition connue pour chaque espèce est disponible sur des sites de relevés naturalistes comme celui l’Inventaire national du patrimoine naturel (INPN OpenObs)² (Figure 20).

Pour les cas de morsure où l’espèce ou le genre ont été identifiés, une variable de vraisemblance géographique peut être ajoutée au jeu de données. Elle indique la probabilité de présence de l’espèce impliquée dans la morsure en fonction du code postal actualisé du cas et de la zone de répartition connue de l’espèce. Par souci de simplification et devant le faible effectif d’espèce clairement identifiées, cette variable prend deux valeurs : présence probable et présence douteuse.

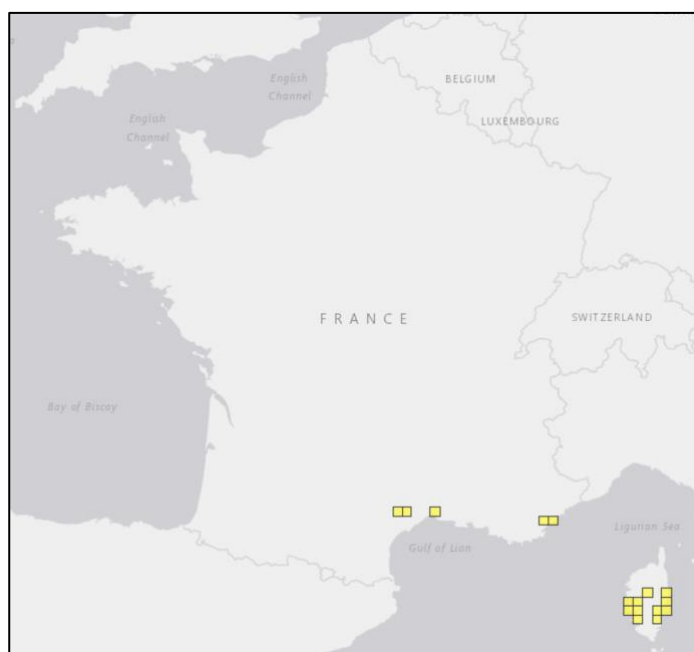


Figure 20. Exemple de données INPN OpenObs : observations de *Latrodectus tredecimguttatus* depuis 1980.

b) Modélisation de présence

Les données d’occurrence sont possiblement inhomogènes sur le territoire et la localisation précise, à la fois des animaux en cause et de l’évènement à l’origine d’un cas d’envenimation, peut compliquer la mise en relation de ces deux variables.

² <https://inpn.mnhn.fr/accueil/index>

Depuis les années 2000, le concept de modélisation de niches écologiques (ENM), permet de reconstituer la niche écologique d'une espèce à partir de méthodes corrélatives. Ces méthodes associent des données d'observation sur le terrain à des variables environnementales (température, humidité, etc.) et biologiques (présence d'espèces avoisinantes, etc.) (Vignoles, 2022).

Ce travail a été réalisé pour la vipère aspic et la vipère péliade (Guillon, 2012). Les données d'occurrence proviennent de la Société herpétologique de France (SHF) et ont été recueillies au cours des 30 dernières années au niveau de la commune auprès d'organismes de conservation régionaux et d'observations d'herpétologistes. Les variables environnementales utilisées comprenaient les données de température et de précipitations (AURELHY, METEO-FRANCE correspondant à la période 1971-2000) et la base de données d'irradiation solaire interpolée mensuellement (PVGIS © Communautés Européennes). Des projections spatiales ont alors été obtenues pour la probabilité de présence des deux espèces de vipères.

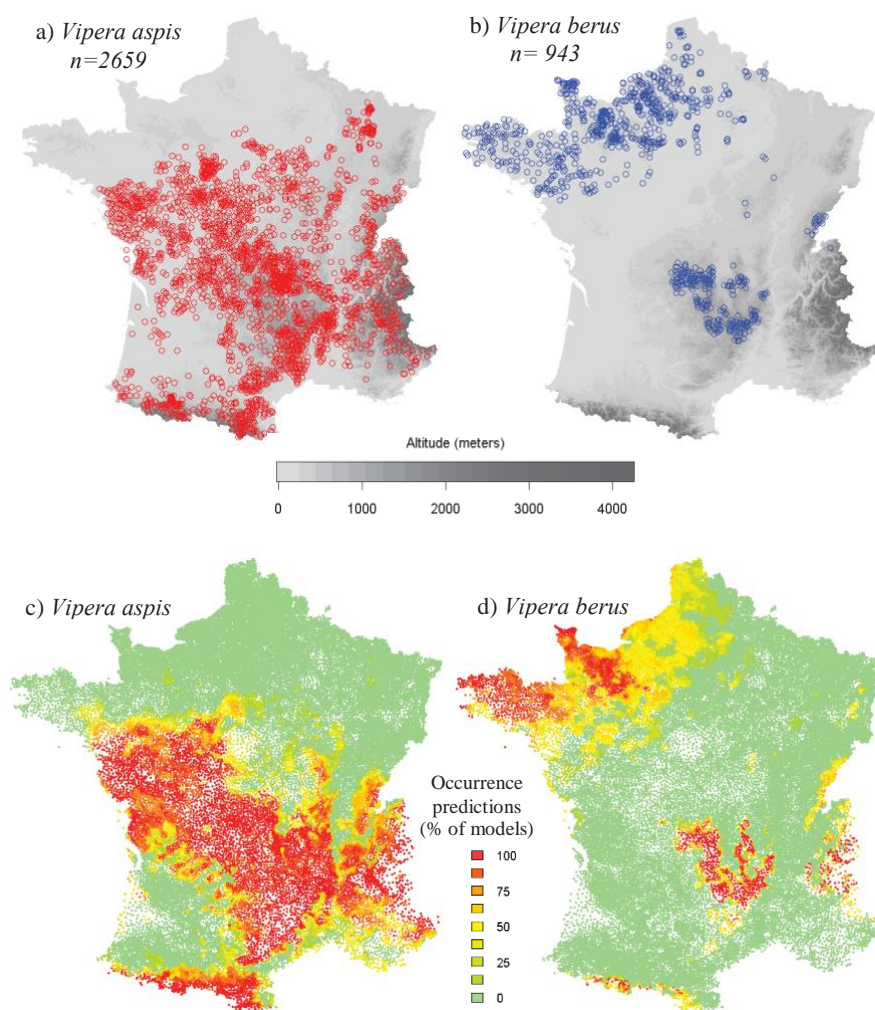


Figure 21. Cartes des occurrences de *Vipera aspis* (a) et *berus* (b) et probabilité de présence de *Vipera aspis* (c) et *berus* (d). D'après Guillon, 2012.

1.3. Autres données

1.3.1. Zone biogéographique

La région de survenue des morsures peut être complétée par une variable reprenant la zone biogéographique déterminée à partir du code postal actualisé du cas et définie par la directive « Habitats » de l'Union européenne (directive 92/43/CEE concernant la conservation des habitats naturels ainsi que des espèces de la faune et de la flore sauvages).

La France compte 4 zones biogéographiques terrestres sur les 6 que compte le territoire de l'UE (Figure 22) :

- zone atlantique ;
- zone continentale ;
- zone alpine ;
- zone méditerranéenne.

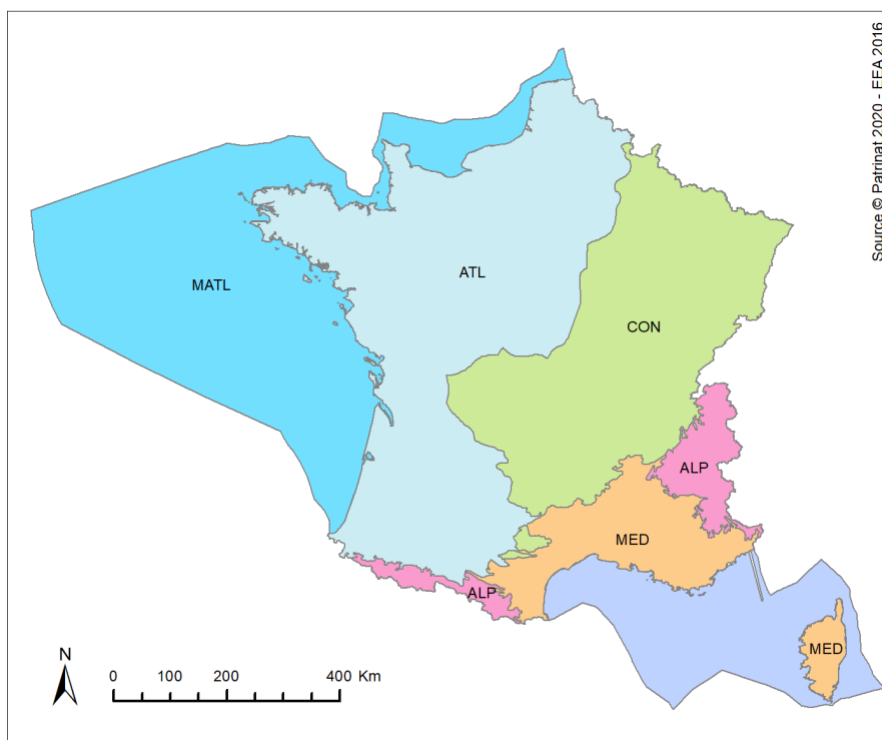


Figure 22. Zones biogéographiques selon la directive habitats (ATL : zone atlantique ; CON : zone continentale ; ALP : zone alpine ; MED : zone méditerranéenne)

1.3.2. Heure et lieu de morsure

Certaines espèces ayant des mœurs nocturnes, une variable sur une période de morsure diurne ou nocturne peut être prise en compte. De même une variable « intérieur/extérieur » a été ajoutée pour prendre en compte les mœurs domestiques de certaines espèces, en particulier les araignées.

2. Analyses statistiques

2.1. Cas général

Les outils statistiques utilisés sont relativement simples et classiques pour le type de données dont nous disposons et adaptés à la question posée. Les données rétrospectives ont fait l'objet d'un traitement statistique à l'aide de modèles descriptives univariés ou multivariés (test du χ^2 , test exact de Fisher, régression logistique par les modèles linéaires généralisés). Les données longitudinales ont été étudiées par un modèle des hasards proportionnels de Cox ainsi que par le test du log-rank (Kaplan-Meier).

Les méthodes employées spécifiquement pour chacun des travaux réalisés sont décrites dans la partie résultats. Le traitement statistique a été réalisé grâce au logiciel R (version 4.0.3) à l'aide des packages spécifique à chaque analyse.

2.2. Statistiques spécifiques des données de comptage

Les morsures peuvent être considérées comme des données de comptage, ce qui est modélisable par une distribution de Poisson, caractérisée par l'égalité de la moyenne et de la variance. Toutefois, la rareté de tels événements nous impose de vérifier l'absence de surdispersion des données et de tenir compte d'un nombre d'observations nulles beaucoup plus élevé que ce que la distribution de Poisson laisserait supposer. La distribution binomiale négative est, en ce sens, plus élastique que la distribution de Poisson.

En outre, les modèles « hurdle » et à inflation de zéros ont été développés pour éviter les inconvénients associés aux données avec une surreprésentation de zéros (Feng, 2021). Ils se distinguent cependant par la conceptualisation des zéros et par suite de l'interprétation des paramètres du modèle (Figure 23).

Schématiquement, le modèle de type « hurdle » suppose que toutes les données nulles sont d'origine structurelle. C'est la probabilité d'avoir une observation nulle ou non nulle qui est modélisée. Il peut donc être considéré comme un modèle mixte à deux composantes : d'une part, une masse de zéros, et d'autre part, des observations positives suivant une distribution de comptage tronquée (Poisson tronquée ou Binomiale négative tronquée).

L'approche des modèles à inflation de zéros est différente puisque c'est la probabilité d'avoir une observation nulle qui ne fait pas partie de la distribution binomiale négative qui est recherchée. Ainsi, les modèles à inflation de zéro admettent qu'une observation nulle peut être liée à la structure des données elles-mêmes, mais aussi au simple fait de l'échantillonnage

aléatoire. Ils distinguent ainsi des zéros « structurels », qui apparaissent dans une distribution où les observations sont toujours nulles (les patients ne sont jamais à risque de morsure) et des zéros « d'échantillonnage » (des patients à risque qui ne sont pas mordus)

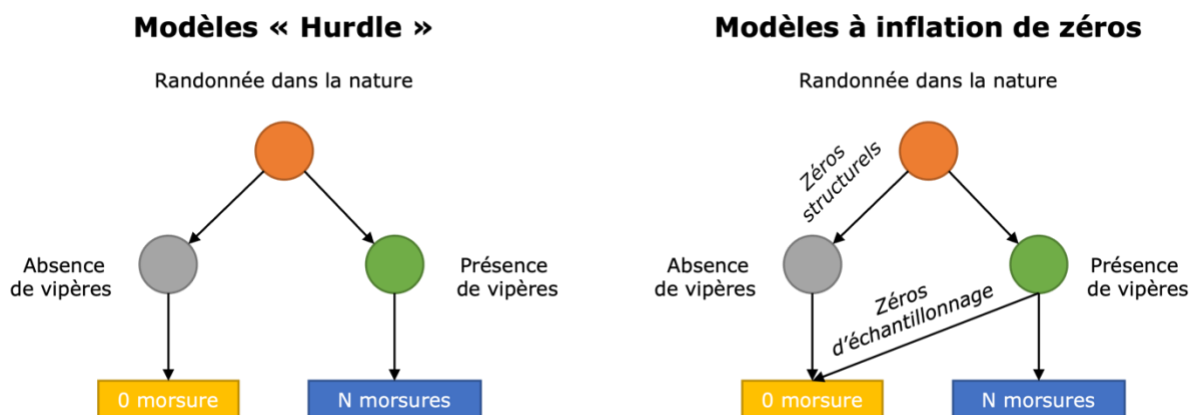


Figure 23. Différences conceptuelles entre les modèles "hurdle" et à inflation de zéros

Résultats

1. Épidémiologie des morsures par les animaux venimeux terrestres

1.1. Morsures par les araignées en France métropolitaine (article 1)

Travaux publiés dans *Medical and Veterinary Entomology* : Gaël Le Roux, Virginie Richard, Gérald Larcher, French PCC Research Group, Sandra Sinno-Tellier, Magali Labadie, Luc de Haro, Alexis Descatha. **Spider bites in France: Epidaemiology of cases occurring in 10 years in metropolitan France.** *Medical and Veterinary Entomology*, 2021, pp.1-9. 10. 1111/mve.12562

Les araignées sont souvent désignées à tort comme responsables de toute forme d'éruptions cutanées. L'objectif de ce travail était de décrire les morsures d'araignées et les espèces d'araignées impliquées, en France métropolitaine. Une étude observationnelle rétrospective a été menée sur l'ensemble des cas de morsures d'araignées rapportés de 2007 à 2018, extraits du SICAP, après exclusion des araignées non indigènes. Nous avons décrit les espèces d'araignées impliquées ainsi que les éléments liés au processus d'identification, le niveau de certitude de la morsure, les symptômes et la gravité des cas. Au total, 1194 cas de morsures d'araignées répondaient aux critères d'inclusion. L'âge moyen des patients était de $36,9 \pm 19,8$ ans. L'identification de l'espèce ou au moins de l'implication d'une araignée n'a été possible que dans 346 cas (29,0%). Le genre *Loxosceles* était impliquée dans 53 cas (4,4%), *Latrodectus* dans 46 cas (3,9%) et *Cheiracanthium* dans 35 cas (2,9%). Dans un tiers des cas, la présence de l'araignée impliquée n'était pas connue à l'endroit où la morsure s'est produite. Si la plupart des patients (n = 1111, 93%) ont rapporté au moins un symptôme cutané, la plupart des autres symptômes étaient d'ordre neurologique. La morsure n'a été considérée comme certaine que dans 242 cas (20 %). Malgré les efforts des arachnologues pour éduquer le public, la peur des araignées est toujours présente en France, où les morsures d'araignées sont rares, peu graves et souvent non prouvées.

Spider bites in France: Epidaemiology of cases occurring in 10 years in metropolitan France

Gaël Le Roux^{1,2}, Virginie Richard¹, Gérald Larcher³, French PCC Research Group, Sandra Sinno-Tellier⁴, Magali Labadie⁵, Luc de Haro⁶, Alexis Descatha^{1,2}

¹ 'Grand Ouest' Poison Control Center, University Hospital of Angers, CEDEX 9, 49933 Angers, France

² Institut de Recherche en Santé, Environnement, Travail (IRSET, INSERM UMR_S 1085, ESTER Team), CEDEX 1, 49045 Angers, France

³ Département d'Enseignements Pharmacie, Faculté de Santé, Université d'Angers, Angers, France

⁴ Direction des Alertes et des Vigilances Sanitaires, ANSES, Maisons-Alfort, France

⁵ Centre Antipoison et Toxicovigilance, Centre Hospitalier Universitaire, Bordeaux, France

⁶ Centre Antipoison et Toxicovigilance, Assistance Publique Hôpitaux de Marseille, Marseille, France

† French Poison Control Centers Research Group: Christine Tournoud, MD (East PCC), Dominique Vodovar, MD-PhD, Laurine Le Visage, MD and Alice Liautaud, MD (Paris PCC), Nicolas Delcourt, PharmD-PhD (Toulouse PCC), Nicolas Simon, MD-PhD (Marseille PCC), Camille Paradis, PharmD (Bordeaux PCC), Guillaume Grenet, MD, and Cécile Chevalier, PharmD (Lyon PCC), Ramy Azzouz, MD (Lille PCC), Marie Deguigne, PharmD, and Marion Legeay, PharmD (Grand Ouest PCC).

ABSTRACT

Spiders are often wrongly designated as responsible for cutaneous eruptions. We aim to describe spider bites and the spider species implicated in metropolitan France. A retrospective observational study was conducted for all reported cases of spider bites from 2007 to 2018 extracted from the French Poison Control Centers (PCCs) information system, after exclusion of non-native spiders. We described identification of the spider, level of certainty of the bite, symptoms and severity of cases. 1194 cases of spider bites met the inclusion criteria. The average age of the patients was 36.9 ± 19.8 years. Identification of the species or at least that a spider was implicated was only possible in 346 cases (29.0%). *Loxosceles* were involved in 53 cases (4.4%), *Latrodectus* in 46 cases (3.9%) and *Cheiracanthium* in 35 cases (2.9%). In one third of cases, the involved spider was not known to be present where the bite occurred. Where most of the patients ($n = 1111$, 93%) reported at least one cutaneous symptom, most of the symptoms were neurological. The bite was considered proven in only 242 cases (20%). Despite the efforts of arachnologists to educate the public, the fear of spiders is still alive in France, where spider bite is rare with low severity and often unproven.

Keywords: latrodectism, loxoscelism, spider bites, yellow sac spider

1. INTRODUCTION

Spiders are predatory arthropods that belong to the order Araneae of the class Arachnida, which also include the opilions (order Opiliones), the mites (subclass Acari) and the scorpions (order Scorpiones). Approximately 49,000 spider species have been described in the world (Natural History Museum Bern, 2021), including just over 1,700 in France (Nentwig *et al.*, 2021). These species are gathered into 129 families (47 in France). Spiders are characterized by a pair of venom glands, which venom pours out of at the end of the chelicerae by an excretory duct. The venom contains a heterogeneous mixture of neurotoxic peptides, biogenic amines and amino acids, and for some species, proteolytic enzymes are present (Foelix, 2011). For a bite to a human to occur, two conditions are required (Nentwig, 2013): i) the spider must have chelicerae that are sufficiently powerful (only valid in spiders longer than 10 mm) to penetrate the thickness of the human skin, and ii) the spider must interact actively with humans, which only occurs in particular situations such as defending its eggs or when it is pressed against the human skin (for example when grabbed, when turning over in the sheets at night, or when putting on shoes).

Although almost all spiders have venom glands, the number of species capable of inflicting a bite on humans is estimated to be no more than 100 to 200 (Foelix, 2011), of which only about twenty have been described in Europe. In the world, only four genera (*Atrax*, *Latrodectus*, *Loxosceles* and *Phoneutria*) have been responsible for lethal envenomations (Isbister *et al.*, 2003).

In addition, spiders are often wrongly designated as responsible for cutaneous eruptions of undetermined etiology. Many patients falsely blame spiders when they have an unexplained skin lesion. For example, a study conducted in 2011 in a North American emergency department indicated that only 3.8% of patients claiming to be affected by a spider bite had their diagnosis confirmed (Suchard, 2011). This suggests that the dangerousness of spiders is overestimated. Strong rejection of these animals in the collective imagination, insufficient semiology of skin lesions and deep ignorance of spider ecology are issues that make it impossible to know whether the bite is finally confirmed.

In France, spider bites represent about 0.05% of the calls for medical advice to the Poison Control Centers (PCCs). To date, spider bite epidemiology has never been studied in metropolitan France. The aim of the study is to do a review of spider bites in France during 12

years (2007-2018), to determine the circumstances of the bites, to identify the French spider species implicated and to associate these bites to the description of characteristic clinical pictures. Finally, we want to objectively determine the real proportion of human bites attributable to spiders.

2. METHODS

A retrospective observational study was conducted for all reported cases of spider bites from 2007 to 2018 in French PCCs. The cases were extracted from the PCC information system, which compiles all the exposure cases having required telephone response for these toxicological emergencies. This national database of poisoning cases has been approved by the French National Agency regulating Data Protection (Commission Nationale Informatique et Libertés) under Number 2020-131. The study was also approved by the local ethics committee under Number 2020-151.

2.1. Selection of cases

All reported cases of suspected or confirmed spider bites in France between 2007 and 2018 were selected. Only cases occurring in mainland France were considered. Cases occurring abroad or in French overseas departments and regions (French Guyana, French West Indies, Reunion, and Mayotte) were excluded. Other exclusion criteria were: cases due to non-native spiders (exotic tarantula, etc.), and cases due to an exposure to spiders without bites (ingestion, non-invasive skin contact).

2.2. Methods of evaluating exposure cases

2.2.1. Imputability

The imputability is established according to the French imputability method used in toxicovigilance. It indicates the strength of the causal link between exposure to an agent and the occurrence of clinical symptoms, syndrome, or disease. It is defined according to five levels of appreciation: very probable, probable, possible, doubtful/not excluded, null. The imputability of the case is evaluated by the toxicologist after having monitored its evolution. To simplify the comprehension of the analyses, imputabilities affected of null or doubtful have been considered as ‘weak’ and from possible to very probable as strong imputabilities.

2.2.2. Severity

Severity is calculated from the clinical symptoms, the paraclinical examinations and some recorded medical management. It is assessed according to the Poisoning Severity Score (PSS) (Persson *et al.*, 1998). The severity was evaluated according to 5 levels: PSS 0, no symptoms; PSS 1, mild severity; PSS 2, moderate severity; PSS 3, high severity and PSS 4, death.

2.2.3. Plausibility of biting

Patients rarely witnessed the spider bite at the time it occurred. In reality, three different situations were considered: 1) the spider was not seen, or at distance from the bite; 2) the spider was seen in the immediate surroundings of the bite and 3) the spider was seen biting.

2.2.4. Level of expertise in spider species identification

The skill level of the person who identified the spider was considered in the medical records. Based on this information, the level of confidence in the spider identification was estimated to: Expert when the animal was identified by an expert arachnologist on the basis of a specimen or from a photograph of the spider.

- Confirmed when the animal was identified by a toxicologist on the basis of a photograph or a specimen.
- Average when the animal was identified by a toxicologist on the basis of its description by the patient.
- Uncertain when the animal was identified by the patient himself, who a priori possessed no knowledge in the field of arachnology.
- Impossible when no specimen or useable photography of the animal were available., even if the spider was seen.

2.2.5. Biogeographical zone and geographical likelihood

The biogeographical area where the bites occurred was determined from the updated postcode of the localization of the case and defined according to the European Union's 'Habitats' Directive (Directive 92/43/EEC on the conservation of natural habitats and species of wild fauna and flora). France is divided into four terrestrial biogeographical areas out of the six present in EU: Atlantic, Continental, Alpine and Mediterranean areas.

The cases for which the genus and/or species of the spider have been identified, the geographical localisation of the bite was taken into account. The distribution of the reported

species was checked from the atlas of spider species available on the website of the National Inventory of Natural Patrimony (INPN).

2.2.6. Time and place of bite

The data for time of bite, during day or night and location of the bitten patient, inside or outside the house, were extracted from the records.

2.2.7. Typicity of the lesion

We selected among the records, the lesions that had been judged typical of a spider bite by toxicologists of the PCC.

2.2.8. Statistics

The comparison of the qualitative variables was carried out using the Chi-2 test or the Fisher exact test depending on the application conditions, with a 5% first order risk α . The statistical tests were performed using R software (version 4.0.3).

3. RESULTS

From 2007 to 2018, 1194 cases of spider bites met the inclusion criteria.

3.1. Socio-demographic

The average age of the patients was 36.9 ± 19.8 years (min = 1 month and 9 days; max = 93 years). The median was 35.7 years. The overall male to female sex ratio was 0.88 (525/595). However, 20 years was an age for which a reversal of the sex ratio was observed. For patients under the age of 20, the sex ratio was 1.32, whereas it was 0.80 for patients aged 20 and over (max. 0.66 for 50-60-years-old). This difference was significant ($p < 0.001$).

3.2. Species overview

Identification of the species or at least that a spider was implicated was possible in 346 cases (29.0%). From these cases, information on the person who carried out the identification was provided in only half of the cases ($N = 181$, 52.3%). In 171 cases (14.3%) the spider was identified at least at the rank of the suborder, the family or the genus. Identification with a good level of confidence mainly concerned species whose bites were not considered to be clinically

significant (87% of cases with at least an ‘average’ level of identification). However, expert advice was rarely solicited (only 12 cases).

Due to very low number of cases for some taxa of spiders, we realized a grouping of species as follows:

- ‘Spiders’, incl. ‘Arachnids’: 1023 cases (85.7%);
- *Loxosceles*, incl. *Loxosceles rufescens* (Mediterranean recluse spider): 53 cases (4.4%);
- ‘*Latrodectus*’ incl. *Latrodectus tredecimguttatus* (Mediterranean black widow) and one other theridiid, *Steatoda nobilis* (noble false widow): 46 cases (3.9%);
- Yellow sac spiders, incl. *Cheiracanthium punctorium*: 35 cases (2.9%);
- Other identified species (*Argiope bruennichi*, *Hogna* incl. *Hogna radiata*, Wolf spider incl. *Lycosa tarentula*, *Zoropsis spinimana*, *Segestria florentina*, *Agelenidae* incl. *Tegenaria domestica* and *Eratigena atrica*, *Mygalomorphae* incl. *Nemesia* sp.): 37 cases (3.1%).

The correspondence between the departmental localization of the human case and the area of distribution of the spider species involved (referred to in the study as ‘geographical likelihood’) was considered highly probable in two out of three cases. In one third of cases, the involved spider was not known to be present where the bite occurred.

3.3. Chronological Trends

The number of bite cases reported to the PCC over the entire period has been doubled, from 69 cases in 2007 to 121 cases in 2018. Most of the bites occurred in the summer, mainly in July and August (18.4 and 19.5 cases, respectively). It seems that the biting period was significantly different ($p < 0.001$) from one species to another. Thus, spiders of the genus *Cheiracanthium* were involved in 80% of reported summer bites (June, July, August), while 33% to 54% of the bite cases was reported for other species in this season (Table 1).

The day/night distribution was known for 992 bite cases (83%). Most of the bites occurred during the day regardless of the species (77% of cases). However, even if it was not significant, probably due to low population size, it seems that night bites were more frequent in *Loxosceles* (42% of cases) than for other species (17% to 29% of cases) (Table 1).

3.4. Geographical Distribution

Résultats. Épidémiologie des morsures par les animaux venimeux terrestres

The three southern regions of France (Provence-Alpes-Côte d'Azur, Occitania, and Corsica) had the highest number of bite cases over the entire period (respectively N = 251, 21.0%, N = 150, 12.6% and N = 62, 5.2%). Corsica alone accounted for 61% (N = 25) of *Latrodectus* bites and in the Provence-Alpes-Côte d'Azur region 47% (N=25) of *Loxosceles* bites were reported. Yellow sac spiders bites seem to occur more frequently in south-western France, that is to say Occitania and New-Aquitaine, reporting 46% (N=16) of bites due to this species group (Figure 1).

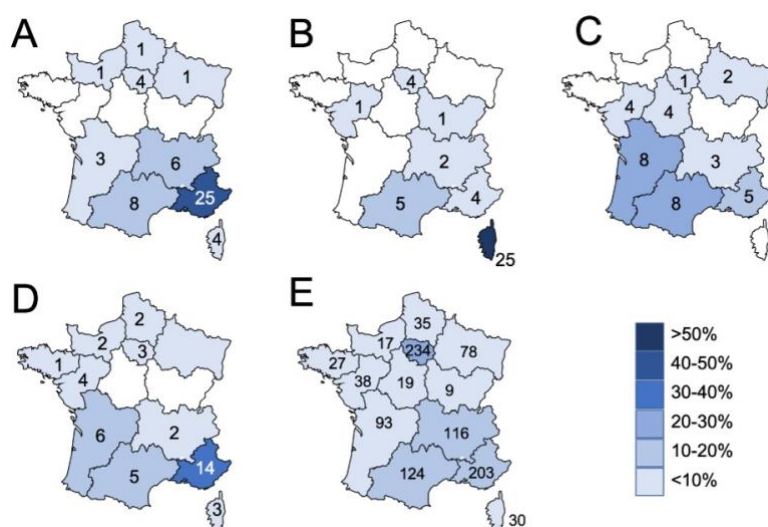


Figure 1. Geographical distribution of reported spider bite cases in France in 12 years (2007-2018). A, spiders of *Loxosceles* genus; B, spiders of *Latrodectus* genus; C, Yellow sac spiders; D, Other species; E, Spiders of unidentified species. The percentage scale indicates the proportion of cases reported in each region. The number within each region refers to the number of reported cases.

Table 1. Temporal and circumstantial data for all spider bite cases reported in France in 12 years (2007-2018)

	Unidentified spiders	Yellow sac spiders	<i>Latrodectus</i>	<i>Loxosceles</i>	Other species	p-value*
Season (N)	982	35	39	51	42	
Summer	470 (48%)	28 (80%)	21 (54%)	27 (53%)	14 (33%)	<0.001
Other seasons	512 (52%)	7 (20%)	18 (46%)	24 (47%)	28 (67%)	
Time of bite (N)	858	32	30	36	31	
Day	624 (73%)	22 (69%)	25 (83%)	21 (58%)	22 (71%)	N.S.
Night	234 (27%)	10 (31%)	5 (17%)	15 (42%)	9 (29%)	
Place of bite (N)	566	25	17	30	30	
Outdoor	244 (43%)	9 (36%)	15 (88%)	14 (47%)	18 (60%)	0.0017
Indoor	322 (57%)	16 (64%)	2 (12%)	16 (53%)	12 (40%)	
Biogeographical zone (N)	1023	35	46	53	37	
Extra Mediterranean	731 (72%)	26 (74%)	12 (26%)	19 (36%)	22 (59%)	<0.001
Alpine	25 (2.4%)	1 (2.9%)	1 (2.2%)	2 (3.8%)	3 (8.1%)	
Atlantic	528 (52%)	21 (60%)	9 (20%)	11 (21%)	15 (41%)	
Continental	178 (17%)	4 (11%)	2 (4.3%)	6 (11%)	4 (11%)	
Mediterranean	291 (28%)	9 (26%)	34 (74%)	34 (64%)	15 (41%)	
Geographical likelihood (N)	-	35	46	53	37	
Probable	-	29 (83%)	32 (70%)	29 (55%)	24 (65%)	0.0503

Doubtful	-	6 (17%)	11 (24%)	22 (42%)	8 (22%)	
Level of expertise (N)	69	31	26	25	30	
Certain	23 (33%)	20 (65%)	14 (54%)	11 (44%)	26 (87%)	<0.001
Expert	1	1	1	1	8	
Confirmed	14	15	8	1	15	
Average	8	4	5	9	3	
Uncertain	46 (67%)	11 (35%)	12 (46%)	14 (56%)	4 (13%)	
<p>N: number of cases for which information was available; N.S.: non significant. *The p-values were derived from the comparison of categorical variables between the different groups of spiders using the Chi-2 test or Fisher's exact test.</p>						

This distribution of these cases according to administrative regions was consistent with the distribution of spiders by biogeographic regions (Table 1). All species aggregated, the number of cases reported in the Mediterranean area was significantly higher than in other regions ($p < 0.001$). More specifically, bites by *Loxosceles* or *Latrodectus* occurred almost exclusively in the regions in the Mediterranean area (64% and 74% of cases, respectively), while bites by *Chiracanthium* occurred mainly in the Atlantic zone (60% of cases).

The bite place information (inside or outside the habitation) was available for 668 cases (55.9%). All species considered, bites took place nearly as much outside (N = 300, 45%) as inside the house (N = 368, 55%). Despite limited data, it seems that a significant link exists between the location of the bite and the spider species ($p = 0.0017$, Table 1). Finally, there were significantly more cases of indoor biting during the autumn months (September, October, November) ($p = 0.004$) than other months of the year.

3.5. Symptoms and severity

3.5.1. Description of symptoms

The distribution of symptoms is shown in Table 2. Of the 1,194 cases of bites, only 19 (1.6%) had reported no symptoms. The spiders involved were not identified except in one case, *Latrodectus*. Skin signs were the most frequently reported group of symptoms in bite cases: 1,111 patients (93%) had at least one cutaneous symptom (the most frequent being oedema, pain, erythema, pruritus or skin puncture). Neurosensitivity or neuromuscular disorders were described in 151 cases. Skin sensitivity disorders (paresthesia, hypoesthesia, hyperesthesia) were reported in 77 patients; 57 patients described muscle or joint pain; 12 patients described tremor or myoclonus or muscle tone disorders. Hyperthermia between 38°C and 41°C (60 cases), asthenia (28 cases) or lymphonodal hypertrophy (17 cases) were the most frequently

described systemic signs. The digestive disorders were not specific: nausea (20 cases), vomiting (14 cases), abdominal pain (14 cases), and diarrhea (5 cases). Cardiovascular disorders described were mainly sinus tachycardia (11 cases), hypertension (5 cases) or hypotension (5 cases). As the ear-nose-throat area, signs of mucosal damage were mainly retained: oropharyngeal pain, sensation of oral irritation, hypersialorrhea, dysphagia and even mucosal ulcers (10 cases). Some patients presented respiratory problems, mainly dyspnea (5 cases) or respiratory discomfort (4 cases). Headache (41 cases), dizziness (14 cases) and feeling of discomfort (6 cases) were the most frequently reported neurological signs. Confusion, hallucination, disorientation or agitation were reported (6 cases).

3.5.2. Distribution of symptoms in bite cases by species

Patients bitten by yellow sac spiders have more frequently reported initial pain and local oedema than patients bitten by an unidentified spider ($p < 0.001$ and $p = 0.015$, respectively). There were only two cases of local necrosis. On the contrary, local necrosis was significantly reported by patients bitten by spiders of *Loxosceles* genus. These latter cases account for 33% of reported cases of necrosis. When the spider was identified as *Latrodectus*, cardiovascular, neuromuscular, respiratory, general, digestive and neuropsychiatric signs were more frequently reported. The symptoms reported when the spider was identified were not significantly different compared to those in cases where the spider was unknown. The symptoms are detailed in Table 2.

3.5.3. Severity of symptoms

In 85% of cases, the bites were not serious or resulted in mild symptoms. (PSS0 or 1). Bites by *Latrodectus* or *Loxosceles* were significantly more severe than bites by other spiders ($p < 0.001$).

3.6. Imputability of the spiders

The imputability was initially reported in 953 cases (80%) but was considered as non-null in only 242 cases (20%). It was not applicable in 57 cases (cases without symptoms) and null in four cases. It was strong (probable or very probable) in 467 cases (39%). Frostbite, paronychia, and ischaemia of the lower limbs were differential diagnoses retained for three cases of null imputability. The values determined according the data of circumstances and precision of the identification are shown in Table 3.

Table 2. Clinical symptoms reported in patients having suffered of suspected spider bite in France in 12 years (2007-2018).

Signs/symptoms	Unidentified spiders	<i>Cheiracanthium</i>	<i>P- value*</i>	<i>Loxosceles</i>	<i>P- value*</i>	<i>Latrodectus</i>	<i>P- value*</i>	Others species	<i>P- value*</i>	Total
N	1023	35		46		53		37		1,194
Cutaneous	958 (94%)	34 (97%)	N.S.	31 (67%)	<0.001	52 (98%)	N.S.	36 (97%)	N.S.	1,111 (93%)
Early pain	389 (38%)	30 (86%)	<0.001	16 (35%)	N.S.	15 (28%)	N.S.	23 (62%)	N.S.	473 (40%)
Visible skin effraction	411 (40%)	21 (60%)	N.S.	21 (46%)	N.S.	21 (40%)	N.S.	19 (51%)	N.S.	493 (41%)
Local necrosis	51 (5.0%)	2 (5,7%)	N.S.	4 (8.7%)	N.S.	29 (55%)	<0.001	2 (5.4%)	N.S.	88 (7.4%)
Local oedema	558 (55%)	24 (69%)	0.015	16 (35%)	0.01	26 (49%)	N.S.	19 (51%)	N.S.	643 (54%)
Cardiovascular	16 (1.6%)	0 (0%)	N.S.	7 (15%)	<0.001	2 (3.8%)	N.S.	0 (0%)	N.S.	25 (2.1%)
Neurological	41 (4.0%)	1 (2.9%)	N.S.	9 (20%)	<0.001	4 (7.5%)	N.S.	1 (2.7%)	N.S.	56 (4.7%)
Neurosensitives/-muscular	107 (10%)	5 (14%)	N.S.	28 (61%)	<0.001	7 (13%)	N.S.	4 (11%)	N.S.	151 (13%)
Irritation of the mucosa	10 (1.0%)	1 (2.9%)	N.S.	2 (4.3%)	N.S.	1 (1.9%)	N.S.	0 (0%)	N.S.	14 (1.2%)
Psychiatrics	43 (4.2%)	1 (2.9%)	N.S.	9 (20%)	N.S.	4 (7.5%)	N.S.	1 (2.7%)	N.S.	58 (4.9%)
Respiratory	9 (0.9%)	0 (0%)	N.S.	4 (8.7%)	0.001	1 (1.9%)	N.S.	0 (0%)	N.S.	14 (1.2%)
Other symptoms	62 (6.1%)	1 (2.9%)	N.S.	2 (4.3%)	N.S.	4 (7.5%)	N.S.	0 (0%)	N.S.	69 (5.8%)
Severity										
PSS 0/1	911 (89%)	28 (80%)		27 (59%)		20 (38%)		29 (78%)		1,015 (85%)
PSS 2/3	112 (11%)	7 (20%)	N.S.	19 (41%)	<0.001	33 (62%)	<0.001	8 (22%)	N.S.	179 (15%)

N: number of cases for which information was available; N.S.: non significant

* The p-values were calculated in comparison with the " unidentified spiders" group

Table 3. Circumstances and imputability of spider bites in France in 12 years (2007-2018).

		Weak imputability	Strong imputability	p-value*
Plausibility of biting	Not seen	22 (8,5%)	236 (91%)	0.024
	Seen in the immediate surroundings	7 (4,7%)	141 (95%)	
	Seen biting	12 (15%)	66 (84%)	
	Total	41 (8,4%)	443 (91%)	
Level of identification	Certain	3 (4,9%)	58 (95%)	0.351
	<i>Expert</i>	0 (0%)	6 (100%)	
	<i>Confirmed</i>	1 (6,0%)	15 (94%)	
	<i>Average</i>	2 (5,1%)	37 (95%)	
	Uncertain	3 (6,1%)	46 (94%)	
	Impossible	56 (10%)	500 (90%)	
	Total	62 (9,3%)	604 (91%)	
Typicity of the bite	Not typical	42 (9,0%)	423 (91%)	0.001
	Typical	1 (0,8%)	111 (99%)	
	Total	43 (7,4%)	534 (92%)	
Geographical likelihood	Probable	0 (0%)	80 (100%)	0.027
	Doubtful	3 (8,6%)	32 (91%)	
	Total	3 (2,6%)	112 (97%)	

*The p-values were derived from the comparison of categorical variables between the different groups of spiders using the Chi-2 test or Fisher's exact test.

4. DISCUSSION

We were able to provide an epidemiological review of spider bites in metropolitan France during ten years (2007-2018). Such a study had never been considered before, although spiders are often designated as responsible for symptoms reported by patients during teleconsultations in PCCs. Over the study period, 1194 cases were reported. The overall severity of the cases was predominantly mild. *Loxosceles* and *Latrodectus* spider bites resulted in most of the cases from moderate to high severity. The genus *Loxosceles* is represented in France by the species *Loxosceles rufescens*, a small spider native to southern Europe. One bite out of five occurred in the Provence-Alpes-Côte d'Azur region, which corresponds to the distribution area of this spider. It can be found near or even inside houses, where it finds a suitable temperature all year round (Nentwig, Pantini and Vetter, 2017; Fusto *et al.*, 2020). Although it is not a particularly aggressive spider, it can bite when it feels threatened or is accidentally pressed against the human skin, which can happen during the night when the patient turns over in their sheets, or when they put on their clothes (Mullen and Vetter, 2019). The bite has been described as not very painful (only 28% of patients reported pain just after the bite). The symptoms reported by the patients correspond to the syndrome called loxoscelism. In our study, the appearance of the

lesions happened in 53% of the cases and was considered typical. Some patients reported pruritus and other local symptoms. Necrosis was observed in 55% of the affected patients. The particular necrosis observed in loxoscelism is specific and not found in other cases of necrotizing araneism. Its evolution is slow, it progresses deeply into the tissues and often stabilizes only after several weeks (Lagier, Parola and De Haro, 2012). Systemic symptoms have been reported by up to 10% of patients in the literature (Swanson and Vetter, 2006; Isbister and Fan, 2011). More severe symptoms may occur in cutaneovisceral forms (about 10% of patients in the American continent) (Pernet *et al.*, 2010; Cruveillier, Rollard and Célérier, 2019). In our study, two patients presented an acute renal failure, probably due to a context of superinfection of the lesions, and another one patient had a disseminated intravascular coagulation.

The genus *Latrodectus* is represented in France by the Mediterranean black widow (*Latrodectus tredecimguttatus*). The bites with spiders of *Latrodectus* genus and reported in our study occurred mainly in summer, outdoors and during the day, e.g. during gardening activities. These temporal and circumstantial data agree the behaviour characteristics of the animal. The symptoms reported for the patients in the study are typical of the envenomation called latrodectism. The bite was felt as very painful by 35% of the patients. Some elements are pathognomonic of latrodectism, such as the *facies latrodectismica* (facial congestion, maxillary trismus, blepharoconjunctivitis), the pain in the lower limbs and the painful contracture in the lumbar region, the profuse sweating in a context of agitation and anxiety, the tachycardia possibly accompanied by precordial pain, the dyspnoea and finally the abdominal cramps evocative of an acute abdominal syndrome (Casha *et al.*, 1998; Fanton *et al.*, 2009). The genus *Steatoda* is closely related to the genus *Latrodectus* because they both belong to the family of the Theridiidae. So, the five cases of bite by the spider *Steatoda nobilis* were included with the *Latrodectus* cases in the study as the clinical symptoms were similar. This similarity can be explained by the fact that the composition of the venom of the two spider species is similar. In addition, *Steatoda* is often misidentified by non-specialists as black widows (Mullen and Vetter, 2019). Nevertheless, the latter are responsible of a syndrome similar to latrodectism, associating local signs, diffuse myalgias and anticholinergic signs, equally called steatodism (Dunbar *et al.*, 2018). It has already been described for two species of spiders, *Steatoda nobilis* and *Steatoda triangularis*, of southern France (Pommier, Rollard and de Haro, 2006; Torrents *et al.*, 2016).

Bites generated by yellow sac spiders, although painful, are not considered to be severe. There are 16 species belonging to the genus *Cheiracanthium* in France but *Cheiracanthium*

punctorium is the most widely represented species (Cruveillier, Rollard and Célérier, 2019). In Europe, this spider is the one most frequently involved in bite cases (Cruveillier, Rollard and Célérier, 2019). In our study, bites by yellow sac spiders were recorded in the Atlantic zone, in summer, during the day and mainly indoors, which is consistent with what has already been described in the literature (Papini, 2012). The clinical presentation reported for the patients was characterized by intense pain at the bite site, associated with local signs: oedema with visible skin punctures, possibly pruritus and paraesthesias in the bitten area. These signs correspond with those usually reported in the literature (Varl *et al.*, 2017; Fusto *et al.*, 2020). General signs (headache, hyperthermia) have been reported for 10 to 20% of cases for which spider identification was uncertain (Vetter *et al.*, 2006). No cases of necrosis were reported during the study, which is in line with the conclusions of a number of authors. This is due to either a lack of identification of the species involved or the lack of necrotizing enzymes in the venom of yellow sac spiders (Vetter *et al.*, 2006).

In our study, two species of Lycosidae have been mentioned, even if neither has been confirmed by an arachnological expert: *Hogna radiata* and *Lycosa tarantula*. These species are big spiders (up to 8 cm) which can raise questions in individuals who observe them, motivating frequent requests for information from the PCC of Marseille (personal communication). The bite seemed to be painful rather because of the skin effraction allowed by powerful chelicerae, even if the venom is cytotoxic and likely to cause compressive oedema (De Haro *et al.*, 1997; Mullen and Vetter, 2019; Fusto *et al.*, 2020).

Patients also reported bites by spiders of the family Agelenidae. Only one species was identified by an arachnologist: *Eratigena atrica*. The other species, *Tegenaria domestica* was identified by a toxicologist based on a photograph. These species frequently cohabit with humans in their homes. There have been reported cases of bites by *E. atrica* (Jäger, 2007; Nentwig, 2013), but not by *T. domestica*. The symptoms are only local, as reported by our patients. Three cases of bites by *Zoropsis spinimana* were recorded in our study. It is a spider mainly localized in Mediterranean Europe. It can bite to defend itself or when the female wants to protect its eggs. In a study of spider bites in Switzerland, it was the species most frequently involved in human cases (Fusto *et al.*, 2020). The patients reported bites that were not very painful, although, as in our study, an extensive local reaction may occur (Bertlich *et al.*, 2019). Two cases of bites by *Segestria florentina*, identified by an arachnologist, were included in the study. The symptoms reported being only local (pain and erythema), which corresponds to what has already been reported in Europe, even if more severe cases with febrile episodes have been

attributed to this species (Cruveillier, Rollard and Célérier, 2019; Mullen and Vetter, 2019). *Argiope bruennichi* and *Araneus quadratus* are spiders that live mainly in the grass of wet meadows. They are considered harmless to humans, although the bite may be painful (Fusto *et al.*, 2020). We have recorded three cases of bites by Mygalomorphae while knowing that the level of identification was low (only one toxicologist identified a spider of the genus *Nemesia* using a photography). The symptoms were local, probably due to the strong chelicerae that inflict local painful lesions (Fusto *et al.*, 2020).

The accountability of spider bites in human cases is frequently difficult to ascertain. In our case, it was probable or very probable in only 39% of cases, even after retrospective analysis of the files. The following criteria have been proposed to confirm spider bites (Isbister, 2002; Isbister and White, 2004):

- Evidence of the bite, including the onset of symptoms at the time of the bite.
- The collection of the animal seen biting.
- Identification of the animal by an experienced arachnologist.

Obtaining data on the timing of symptoms is difficult in retrospective studies. For this reason, we tried to assess whether the toxicologist considered the lesion typical of a spider bite. This is a very subjective parameter and probably depends on the experience of the toxicologist. Thus, it is not surprising that cases from the south of France, which is more concerned with the problem, present lesions considered as being more typical than in other regions. However, besides the obvious dysautonomic manifestations related to latrodectism, skin lesions attributable to spiders may have very variable aspects, difficult to discern by phone all the more in absence of photograph. Hence, caution should be advised in the evaluation of lesions and in the propensity to make an aetiologic diagnosis on this basis alone. Bites by *Latrodectus* may lead to a generalized erythematous rash of variable appearance within 24 to 48 hours: scarlatiniform, morbiliform, papular or vesicular (De Haro, David and Jouglard, 1994). Similarly, about 40 diseases have been wrongly attributed to the Mediterranean recluse (*Loxosceles rufescens*): infectious diseases caused by bacteria such as *Staphylococcus aureus* or *Borrelia burgdorferi*, leishmaniasis, but also lymphoproliferative syndromes. It is therefore preferable to consider loxoscelism only as a diagnosis of exclusion (De Haro, 2010). For example, a mnemonic called 'NOT RECLUSE' for Numerous, Occurrence, Timing, Red center, Elevated, Chronic, Large, Ulcerates too early, Swollen, Exudative has been developed to eliminate all lesions not attributed to loxoscelism (Stoecker, Vetter and Dyer, 2017).

Geographical likelihood is an important complementary criterion, especially in cases of bites by animals which identification does not correlate with their endemic area. Thus, only slightly more than 15% of the cases of bites by *Loxosceles rufescens* occurred in its range, which is the Mediterranean area. Furthermore, it is noteworthy that 91% of the cases for which the geographical probability is doubtful have a strong imputability. This criterion of geographical plausibility is only meaningful for animals that have been reliably identified either by the capture of the animal or by a photography. It is necessary to be sure of the implication of a spider, i.e. that it has been seen biting or observed in the immediate vicinity of the bite. Unfortunately, this situation was rare in our case. As a consequence, in most of the cases for which the imputability is strong, the spider was not seen. Identification can be of varying degrees of accuracy. Preferably, the animal should be collected (or, if not, a detailed photograph may be sufficient) and sent to an experienced arachnologist for identification. This situation occurred in only six cases. Experienced toxicologists accustomed in the management of bites or stings can also identify most common spiders at the level of species or genus. Sometimes, the patient themselves identified the spider using pictures or schematics found in identification guides or on the Internet. Cautiously, this mode of identification should be considered wrong a priori.

The prevalence of arachnophobia in Europe varies between 2.7% and 9.5% depending on the country (Polák *et al.*, 2020). Although this irrational fear roots in the evolutionary process of our ancestors, the phobia of spiders seems to be rather cultural. It is particularly marked among the occidental societies, probably due to the disgust that generate these animals associated to hell (Davey, 1994).

Taking all bite cases together, we found a reversal of the sex ratio from the age of 20 onwards, with an over-representation of females among the patients. Although the fear of spiders seems to be rooted in childhood and is one of the most persistent phobias in women (compared to men, among other phobias such as situational phobias for example) (Magee, 1996; Becker *et al.*, 2007), it should be noted that this gender distribution of exposures is generally found in the cases of exposure reported to poison control centres, all agents of exposure considered (Flesch and Blanc-Brisset, 2014; Gummin *et al.*, 2020). In any case, children's fears are not to be neglected, and their early de-dramatization would undoubtedly help to avoid phobic disorders in adults.

Despite the efforts of arachnologists to educate the public, the fear of spiders is still alive in France. It is maintained by urban legends, poorly documented press articles and social networks. The sensationalist press regularly reports on poorly documented cases of bites. Some journalists even suggest the existence of a brown recluse spider, which has never been observed in mainland France but lives exclusively in North America (De Haro, 2010).

In conclusion, this work has shown that, apart from a few rare species known in their endemic areas, spiders do not represent a public health problem. This study should be considered as a complementary contribution to the long work of deconstructing the myths that are attached to these animals.

5. DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to privacy or ethical restrictions.

6. ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to thank all the staff of the French poison centres who, thanks to their daily work, contribute to research in clinical toxicology

7. AUTHOR CONTRIBUTIONS

GLR, VR: conception and design of the study, acquisition of data and analysis and interpretation of data; GLR, SST, ML, LdH: drafting the manuscript or revising it critically for important intellectual content; GL, ADE: final approval of the version to be submitted.

8. CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare that they have no conflicts of interest in relation to the present work.

9. REFERENCES

- Becker, E. S. et al. (2007) “Epidemiology of specific phobia subtypes: Findings from the Dresden Mental Health Study,” *European Psychiatry*, 22(2), pp. 69–74. doi: 10.1016/j.eurpsy.2006.09.006.
- Bertlich, I. et al. (2019) “Extensive local reaction after bite of the Mediterranean spider *Zoropsis spinimana*,” *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 17(1), pp. 76–78. doi: 10.1111/ddg.13717.
- Casha, P. et al. (1998) “Latrodectisme chez un enfant,” *Archives de Pédiatrie*, 5(5), pp. 510–512. doi: 10.1016/S0929-693X(99)80315-7.

- Cruveillier, M., Rollard, C. and Célérier, M.-L. (2019) “Des aranésismes dans le monde,” *Bulletin de l’Association française d’Arachnologie*, (3), pp. 15–37.
- Davey, G. C. L. (1994) “The ‘Disgusting’ Spider: The Role of Disease and Illness in the Perpetuation of Fear of Spiders,” *Society & Animals*, 2(1), pp. 17–25. doi: 10.1163/156853094X00045.
- Dunbar, J. P. et al. (2018) “Envenomation by the noble false widow spider *Steatoda nobilis* (Thorell, 1875)—five new cases of steatodism from Ireland and Great Britain,” *Clinical Toxicology*. Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group, 56(6), pp. 433–435. doi: 10.1080/15563650.2017.1393084.
- Fanton, Y. et al. (2009) “Le latrodectisme en Corse à propos de 28 cas,” *Revue de Medecine Interne*, 30(SUPPL. 2), pp. 32–35. doi: 10.1016/j.revmed.2009.02.016.
- Flesch, F. and Blanc-Brisset, I. (2014) “Intoxications de l’enfant: aspects épidémiologiques. Données 2012 des centres antipoison et de toxicovigilance français,” *Toxicologie Analytique et Clinique*, 26(1), pp. 6–10. doi: 10.1016/j.toxac.2014.02.003.
- Foelix, R. F. (2011) *Biology of Spiders*. Third Edit. New York: Oxford University Press.
- Fusto, G. et al. (2020) “Spider bites of medical significance in the Mediterranean area: misdiagnosis, clinical features and management,” *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases*, (June 2020), pp. 1–11. doi: 10.1590/1678-9199-jvatitd-2019-0100.
- Gummin, D. D. et al. (2020) “2019 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers’ National Poison Data System (NPDS): 37th Annual Report,” *Clinical toxicology (Philadelphia, Pa.)*, 58(12), pp. 1360–1541. doi: 10.1080/15563650.2020.1834219.
- De Haro, L. et al. (1997) “Trois observations originales d’aranésisme dans le Sud de la France,” *Réan. Soins intens. méd. urg.*, 13(4), p. 190_192.
- De Haro, L. (2010) “Aranésismes en dermatologie: De nombreuses difficultés diagnostiques,” *Annales de Dermatologie et de Venereologie*, 137(12), pp. 765–767. doi: 10.1016/j.annder.2010.09.013.
- De Haro, L., David, J. and Jouglaud, J. (1994) “Le latrodectisme dans le sud de la France: une série d’observations du Centre Anti- poisons de Marseille,” *Presse Med*, (23), pp. 1121–1123.
- Isbister, G. K. (2002) “Data collection in clinical toxicology: Debunking myths and developing diagnostic algorithms,” *Journal of Toxicology - Clinical Toxicology*, 40(3), pp. 231–237. doi: 10.1081/CLT-120005493.
- Isbister, G. K. et al. (2003) “Antivenom Treatment in Arachnidism,” *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*, 41(3), pp. 291–300. doi: 10.1081/CLT-120021114.
- Isbister, G. K. and Fan, H. W. (2011) “Spider bite,” *The Lancet*, 378(9808), pp. 2039–2047. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62230-1.
- Isbister, G. K. and White, J. (2004) “Clinical consequences of spider bites: Recent advances in our understanding,” *Toxicon*, 43(5), pp. 477–492. doi: 10.1016/j.toxicon.2004.02.002.
- Jäger, P. (2007) “Europäische Spinne des Jahres 2008 ist die Gattung Tegenaria,” *Arachnol. Mitt.*, (34), pp. 47–48.
- Lagier, J.-C., Parola, P. and De Haro, L. (2012) “Une observation d’aranésisme nécrosant évoquant un nouveau cas de loxoscélisme dans le sud de la France,” *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 139(4), pp. 293–295. doi: 10.1016/j.annder.2012.01.018.
- Magee, W. J. (1996) “Agoraphobia, Simple Phobia, and Social Phobia in the National Comorbidity Survey,” *Archives of General Psychiatry*, 53(2), p. 159. doi: 10.1001/archpsyc.1996.01830020077009.

- Mullen, G. R. and Vetter, R. S. (2019) “Spiders (Araneae),” in Mullen, G. R. and Durden, L. A. (eds.) Medical and Veterinary Entomology. Elsevier. doi: 10.1016/B978-0-12-814043-7.00001-7.
- Natural History Museum Bern (2021) World Spider Catalog, Version 22.5.
- Nentwig, W. et al. (2013) “A two year study of verified spider bites in Switzerland and a review of the European spider bite literature,” *Toxicon*. Elsevier Ltd, 73, pp. 104–110. doi: 10.1016/j.toxicon.2013.07.010.
- Nentwig, W. et al. (2021) *Araneae, Spiders of Europe*. Available at: <https://araneae.nmbe.ch> (Accessed: August 4, 2021).
- Nentwig, W., Pantini, P. and Vetter, R. S. (2017) “Distribution and medical aspects of *Loxosceles rufescens*, one of the most invasive spiders of the world (Araneae: Sicariidae),” *Toxicon*. Elsevier Ltd, 132, pp. 19–28. doi: 10.1016/j.toxicon.2017.04.007.
- Papini, R. (2012) “Documented bites by a yellow sac spider (*Cheiracanthium punctorium*) in Italy: A case report,” *Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases*, 18(3), pp. 349–354. doi: 10.1590/S1678-91992012000300014.
- Pernet, C. et al. (2010) “Envenimation nécrotique dans le Sud de la France: Deux observations de loxoscélisme cutané,” *Annales de Dermatologie et de Venereologie*, 137(12), pp. 808–812. doi: 10.1016/j.annder.2010.08.008.
- Persson, H. E. et al. (1998) “Poisoning severity score. Grading of acute poisoning,” *Journal of Toxicology - Clinical Toxicology*, 36(3), pp. 205–213. doi: 10.3109/15563659809028940.
- Polák, J. et al. (2020) “Faster detection of snake and spider phobia: revisited,” *Heliyon*, 6(5). doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e03968.
- Pommier, P., Rollard, C. and de Haro, L. (2006) “Un cas de stéatodisme observé en Languedoc après morsure d’araignée du genre *Steatoda*,” *La Presse Médicale*, 35(12), pp. 1825–1827. doi: 10.1016/s0755-4982(06)74908-9.
- Stoecker, W. V., Vetter, R. S. and Dyer, J. A. (2017) “Not recluse-a mnemonic device to avoid false diagnoses of brown recluse spider bites,” *JAMA Dermatology*, 153(5), pp. 377–378. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.5665.
- Suchard, J. R. (2011) “‘Spider bite’ lesions are usually diagnosed as skin and soft-tissue infections,” *Journal of Emergency Medicine*. Elsevier Inc., 41(5), pp. 473–481. doi: 10.1016/j.jemermed.2009.09.014.
- Swanson, D. L. and Vetter, R. S. (2006) “Loxoscelism,” *Clinics in Dermatology*, 24(3), pp. 213–221. doi: 10.1016/j.clindermatol.2005.11.006.
- Torrents, R. et al. (2016) “Spider bites in Southern France: 3 cases,” in 36th International Congress of the European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists (EAPCCT) 24-27 May, 2016, Madrid, Spain, p. 508.
- Varl, T. et al. (2017) “Yellow sac spider (*Cheiracanthium punctorium*) bites in Slovenia: case series and review,” *Wiener klinische Wochenschrift*, 129(17–18), pp. 630–633. doi: 10.1007/s00508-017-1217-8.
- Vetter, R. S. et al. (2006) “Verified bites by yellow sac spiders (genus *Cheiracanthium*) in the United States and Australia: Where is the necrosis?,” *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 74(6), pp. 1043–1048. doi: 10.4269/ajtmh.2006.74.1043.

1.2. Morsures par les reptiles exotiques en France (article 2)

Travaux publiés dans *Toxins* : Gaël Le Roux, Guillaume Grenet, Corinne Schmitt-Keichinger, Sébastien Larréché, Alexis Descatha. **Bites by Non-Native Reptiles in France: Species, Circumstances and Outcome.** *Toxins*, 2022, 14 (8), pp.570. 10.3390/toxins14080570

Nous avons réalisé un recueil exhaustif des circonstances des morsures par des reptiles exotiques élevés en France.

Pour cela, une étude observationnelle rétrospective a été menée sur l'ensemble des cas rapportés de 2000 à 2020 dans les CAP-TV français. 218 cas de morsures ont été enregistrés. Le sex-ratio (H/F) des patients était de 1,79 et l'âge moyen des patients était de $29,0 \pm 15,8$ ans. Vingt-deux cas (10,1 %) se sont produits pendant la nuit profonde. 186 morsures (85,7%) se sont produites dans un contexte privé, mais il y avait plus de cas de gravité élevée lorsqu'elles se produisaient dans un cadre professionnel (60,0% vs 11,2%, $p < 0,01$). L'activité de nourrissage et de soins représentait 54,7 % des cas. 43 espèces de serpents ont été identifiées, dont 28 étaient considérées comme venimeuses. Il n'y a pas eu de décès parmi les patients de l'étude. La plupart des cas (85,8 %) étaient de gravité légère. Tous les patients mordus par un reptile venimeux ont été hospitalisés, 10 patients ont reçu un antivenin, 2 ont dû être opérés. Les morsures se sont produites à la maison et par un petit nombre d'espèces populaires de reptiles non venimeux (pythons et boas, colubridés). Ces morsures se sont produites principalement lors de la manipulation des animaux. Les rares envenimations ont été causées principalement par des crotalidés asiatiques et américains, suivis par des élapidés. Un tiers d'entre elles ont été traitées avec un antivenin lorsqu'il était disponible.

De nombreux reptiles exotiques détenus en captivité peuvent provoquer des morsures graves, qui peuvent nécessiter l'utilisation d'un antivenin. Toutefois, un petit nombre d'espèces populaires sont souvent à l'origine de morsures bénignes.

Bites by Non-Native Reptiles in France: Species, Circumstances and Outcome

Gaël Le Roux ^{1,2,*}, Guillaume Grenet ^{3,4}, Corinne Schmitt ⁵, French Poison Control Centers Research Group [†], Sébastien Larréché ^{6,7} and Alexis Descatha ^{1,2}

¹ 'Grand Ouest' Poison Control Center, University Hospital of Angers, CEDEX 9, 49933 Angers, France

² Institut de Recherche en Santé, Environnement, Travail (IRSET, INSERM UMR_S 1085, ESTER Team), CEDEX 1, 49045 Angers, France

³ Lyon Poison Control Center, HCL, 69003 Lyon, France

⁴ Laboratory of Biometry and Evolutionary Biology UMR 5558, CNRS, University of Lyon 1, CEDEX, 69622 Villeurbanne, France

⁵ 'Sud' Poison Control Center, APHM, 13005 Marseille, France

⁶ Departement of Medical Biology, Bégin Military Teaching Hospital, 94160 Saint-Mandé, France

⁷ INSERM UMR-S1144, University of Paris Cité, 75006 Paris, France

† French Poison Control Centers Research Group: Ramy Azzouz, Patrick Nisse (Lille Poison Control Center, France), Nathalie Paret, Cécile Chevalier (Lyon Poison Control Center, France), Camille Paradis, Ingrid Blanc, Audrey Nardon (Bordeaux Poison Control Center, France), Luc de Haro, Nicolas Simon ('Sud' Poison Control Center, France), Nicolas Delcourt, Florent Battefort (Toulouse Poison Control Center, France), Christine Tournoud, Emmanuel Puskarczyk ('Est' Poison Control Center, France), Hervé Laborde, Jérôme Langrand, Weniko Caré, Dominique Vodovar (Paris Poison Control Center, France), Jérémy Lecot, Marion Legeay, Marie Deguigne ('Grand Ouest' Poison Control Center, France).

ABSTRACT

We aimed to make an exhaustive assessment of circumstances of bites by exotic reptiles bred in France. A retrospective observational study was conducted in all reported cases from 2000 to 2020 in French poison control centers (PCCs). 218 cases of bites were recorded. The sex ratio (M/F) of patients was 1.79 and mean age of the patients was 29.0 ± 15.8 years. Twenty-two cases (10.1%) occurred during the deep night. 186 bites (85.7%) occurred in a private context but there were more cases of high severity when it occurred in a professional setting (60.0% vs 11.2%, $p < 0.01$). The feeding/nursing activity accounted for 54.7% cases. 43 species of snake have been identified; 28 were considered venomous. There were no deaths among the patients in the study. Most of the cases (85.8%) were of mild severity. All patients bitten by a venomous reptile were hospitalized, 10 patients received an antivenom, 2 required surgery. Bites have occurred at home and by a small number of popular non-venomous reptile species

(pythons and boas, colubrids). These occurred mainly when handling the animals. The rare envenomations were mainly by Asian and American crotalids, followed by elapids. One third of them were treated with antivenom when available.

Keywords: exotic reptile; snakebite; Poison Control Center; antivenom

Key Contribution: Many exotic reptiles held in captivity can cause severe bites, which may require the use of antivenom. However, a small number of popular species are frequently found in mild bites.

1. INTRODUCTION

Ophidian envenomations are uncommon but potentially serious in Western Europe. They affect 0.4 to 1.1 people per 100,000 inhabitants per year and cause approximately 4 deaths each year (Lamb *et al.*, 2017). *Vipera sensu strictu* is the genus most associated with venomous snakebites. The most common species are: *V. berus*, which is also the species with the widest distribution in Europe, followed by *V. ammodytes*, *V. aspis*, *V. latastei*, *V. ursinii*, and *V. seoanei* (Paolino *et al.*, 2020). Alongside these native species, many exotic reptiles are kept in professional or private breeding facilities. A recent study estimated that there are approximately 1,250 species of snakes in international trade (Marshall, Strine and Hughes, 2020), including venomous animals. The main objective of this study was to describe frequency of bites by exotic reptiles in France, in terms of species involved and management.

2. RESULTS

A total of 218 cases of bites by non-native reptiles were recorded in France between 1 January 2000 and 31 December 2020. This represented 10.4 cases per year, but the number of cases reached a maximum of 18 in 2016 (Figure 1). This represented an incidence of 3.8 per one thousand cases involving an animal (min. 0.5; max. 6.9) or 5.9/100,000 cases managed yearly by the PCCs (min. 0.9; max. 9.2). Bites were reported in all French regions as describe in Figure 2 (next page).

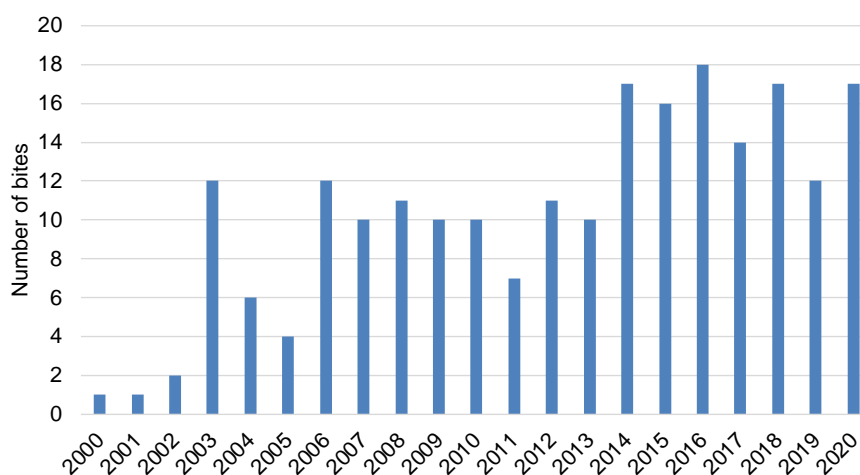


Figure 1. Number of annual cases of bites by an exotic reptile.

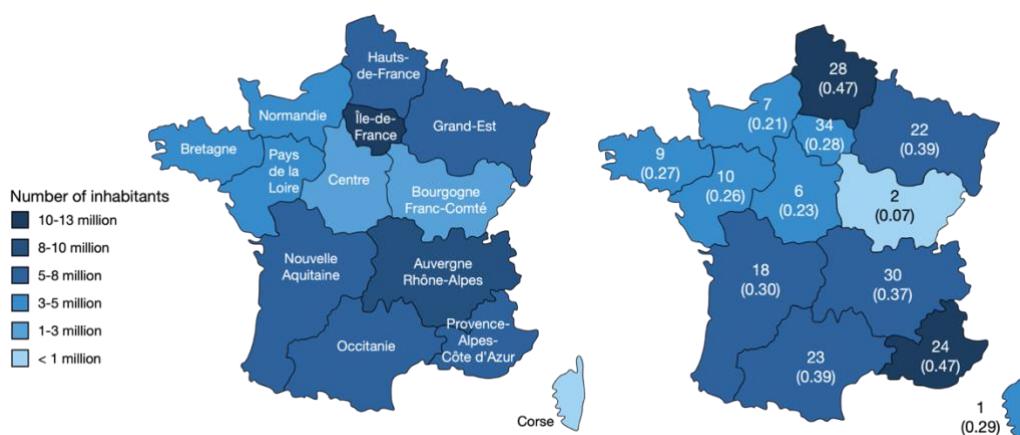


Figure 2. Number and incidence of non-native reptile bites in metropolitan France. On the left, the French regions with the number of inhabitants; the variation in colour corresponds to the population. On the right, the number of cases (and incidence /100,000 inhabitants) for each region; the variation in colour corresponds to the incidence.

2.1. Sociodemographics

One hundred and forty (64.2%) of them were male, compared with 78 (35.8%) fe-males. The mean age of the patients was 29.0 ± 15.8 years (ranging from 4 months to 67 years). For seven patients, the age was unknown. Sixteen (7.3%) were younger than 6 years; 15 (6.9%) were aged 6-12 years; 19 (8.7%) were aged 13-18 years; 161 (73.9%) were older than 18 years. The mean age of patients bitten by a venomous species was higher than those bitten by a reputedly non-venomous species (39.5 ± 16.6 years vs 26.7 ± 13.7 years, $p < 0.001$) (Table 1, next page).

2.2. Circumstances of the Exposure

The number of reported bite cases per year has increased over the whole period. The time of bites is described in Table 1 alongside with the context (private or occupational). The cases of occupational bites involved the following situations: one involved a professional breeder and another, a vet who was nursing a *Bitis nasicornis* at home. Seven cases occurred in pet shops, two in a breeding farm, and ten in a vivarium, all of which involved professionals selling or breeding reptiles. Finally, four cases occurred in the public during handling in a commercial context (fair, circus, photography studio, street show). The context was unknown in seven cases.

Table 1. Severity of exotic reptile bites.

Variable	Total	PSS 0/1	PSS 2/3	p
Age (y.o.)	211	27.5 ± 15.8	37.8 ± 13.3	<0.001
Sex				
Male	140	115	25	0.039
Female	78	72	6	
Venomous animal				
Yes	42	18	24	<0.001
No	168	161	7	
Time of bite				
Day	120	101	19	N.S.
Evening	72	62	10	
Deep night	23	21	2	
Activity				
Feeding, nursing	41	31	10	N.S.
Handling	34	31	3	
Context				
Private	187	166	21	<0.01
Occupational	24	15	9	
Location				
At home	186	164	22	0.022
At work	20	13	7	
Pet shop, fair...	5	5	0	

Only six patients admitted alcohol consumption at the time of the bite. One case of a bite by a venomous animal occurred in a patient who was drunk and high on drugs.

The current activity at the time of the bite was known in seventy-five cases (34.4%) as reported in Table 1.

2.3. Species involved

The number of different species involved each year appears to have increased overall over the study period, with a maximum of 13 in 2016. All the species involved are re-reported in Table 2.

2.4. Clinical Aspects

The bites occurred on the upper limb in 190 cases (87.2%) and on the lower limb in two cases. In one case, there were multiple bites on both the upper and lower limbs. There were nine bites to the head, almost exclusively by boids (7 cases, including a 4-month-old child) but also by a *Pantherophis guttatus* in a child, and a bite to the neck by a "rattlesnake" (unidentified species). Finally, there was one case of ocular projection of venom by a spitting cobra, *Naja mossambica*.

The bite of *Heloderma suspectum* caused only localized symptoms (edema, pain), accompanied by vomiting and diarrhea.

Table 2. Species involved

Species	No. of bites n=218	PSS0 n=98	PSS1 n=89	PSS2 n=23	PSS3 n=8
Lizards	7	4	2	1	
"Exotic lizard"	1		1		
<i>Pogona vitticeps</i>	1	1			
<i>Heloderma suspectum</i>	1			1	
<i>Varanus sp.</i> (incl. <i>V. exanthematicus</i>)	3	1	1		
<i>Iguana iguana</i>	1	1			
Snakes	211	94	87	22	8
"Exotic snake"	1	1			
"Snake from Guyana"	1		1		
Elapidae	8	1	2	4	1
<i>Aspidelaps lumbricus infuscates</i>	1	1			
"African naja"	1		1		
<i>Naja mossambica</i>	1			1	
<i>Naja annulifera</i>	1			1	
<i>Naja atra</i>	1		1		
<i>Naja naja</i>	2			1	1
<i>Oxyuranus microlepidotus</i>	1			1	
Viperidae: Viperinae	5		1	3	1
<i>Bitis nasicornis</i>	1			1	
<i>Cerastes vipera</i>	1		1		
<i>Cerastes cerastes</i>	1			1	
<i>Daboia palestinae</i>	1			1	
<i>Proatheris supercialiaris</i>	1				1
Viperidae: Crotalinae	28	4	10	9	
<i>Agkistrodon contortrix</i>	2		1	1	
<i>Bothriechis schlegelii</i>	1		1		
<i>Bothriopsis taeniata</i>	1				1
<i>Bothrops asper</i>	1				1
<i>Bothrops atrox</i>	1			1	
<i>Bothrops moojeni</i>	1	1			
<i>Crotalus sp.</i>	2		1	1	
<i>Crotalus atrox</i>	1				1
<i>Crotalus adamanteus</i>	1				1
<i>Crotalus durissus</i> (incl. <i>C. d. durissus</i> and <i>unicolor</i>)	3	1		1	1
<i>Crotalus polystictus</i>	1			1	
<i>Crotalus viridis oreganus</i>	1		1		
<i>Trimeresurus albolabris</i>	6	1	4	1	
<i>Trimeresurus flavomaculatus</i>	2		1	1	
<i>Trimeresurus schultzei</i>	1		1		
<i>Trimeresurus trigonocephalus</i>	2	1		1	
<i>Trimeresurus venustus</i>	1			1	
Pythonidae	69	37	3	1	
<i>Malayophyton reticulatus</i>	1		1		
<i>Morelia sp.</i>	2		2		
<i>Morelia spilota</i> (incl. <i>M. s. cheyeni</i> and <i>M. s. macdowellii</i>)	2		2		
<i>Morelia viridis</i>	1	1			
<i>Python sp.</i>	26	16	10		
<i>Python molurus</i>	5	3	2		
<i>Python regius</i>	32	17	14	1	
Boidae	43	24	18	1	
<i>Boa sp.</i>	20	12	8		

Résultats. Épidémiologie des morsures par les animaux venimeux terrestres

<i>Boa constrictor</i>	18	9	8	1	
<i>Boa imperator</i>	4	2	2		
<i>Eryx colubrinus</i>	1	1			
Colubridae	48	27	18	3	
"Exotic colubrid"	3	1	2		
<i>Elaphe schrenckii</i>	1	1			
<i>Lampropeltis sp.</i>	2	1	1		
<i>Lampropeltis californiae</i>	4	3	1		
<i>Lampropeltis triangulum</i> (incl. <i>L. t. hondurensis</i> and <i>L. t. campbelli</i>)	4	2	2		
<i>Pantherophis sp.</i>	1	1			
<i>Pantherophis bairdi</i>	2	1	1		
<i>Pantherophis guttatus</i>	29	17	10	2	
<i>Pantherophis obsoletus</i>	1		1		
<i>Thrasops flavigularis</i>	1			1	
Dipsadidae	6		5	1	1
<i>Heterodon nasicus</i>	7		5	1	1
Lamprophiidae	1		1		
<i>Rhamphiophis oxyrhynchus</i>	1		1		

The bites by boids and pythonids were almost all of low severity (PSS 0/1) and associated with local edema, local pain and even a hematoma or paresthesia. In one case, of moderate severity (PSS 2), a patient presented with edema of the whole hand associated with paresthesia, local pain and functional impotence of four fingers and another had a local cutaneous infection.

The patient bitten on the thumb by *Thrasops flavigularis* experienced a burning and crushing sensation, followed by edema that progressed to the forearm, with localized pain along the lymphatic pathway. A diffuse hematoma along the arm was also present. Conversely, bites by other colubrids (*Lampropeltis spp.*, *Pantherophis spp.* and *Elaphe schrenckii*) were consistently mild. It has been accompanied by dysesthesia (2 patients). The link between a bite and an infectious syndrome have been questioned in two cases but no differential diagnosis was evoked.

The bite of *Ramphiophis oxyrhynchus* had no consequences other than a local cutaneous edema. On the other hand, in 3/7 cases of bites by *Heterodon nasicus*, the initial edema was accompanied by paresthesias of the bitten limb. Finally, in one case, the evolution was not favorable and at H12 of the bite, a phlegmon of the digitalocarpal sheath of the fifth ray was observed, associated with a septic and necrotic wound at the level of the cutaneous breach.

The bite by *Aspidelaps lumbricus infuscatas* was only a dry bite, resulting in no symptoms other than skin puncture. Ocular projection of venom by *Naja mossambica* resulted in keratitis without uveitis. Bites by the other elapids (including *Oxyuranus microlepidotus*) were all followed by a local syndrome (local edema up, localized external bleeding or hematic suffusion, local necrosis). The two cases of *Naja naja* bites resulted in a minimal neurotoxic syndrome.

Bites by Viperinae had only local consequences, with the notable exception of the one bite by *Proatheris superciliaris*. It led to a hematotoxic syndrome characterized by edema extending to the groin and necrosis at the bite site. He rapidly developed acute kidney injury due to renal artery thrombosis, which also explained the severe abdominal pain and, above all, a hypertensive crisis. A diagnosis of renal cortical necrosis following disseminated intravascular coagulopathy was finally made. Symptoms reported by patients bitten by crotalids are listed in Table 3 (next page). Among the North American rattlesnake bites, there was one case of a dry bite by a juvenile rattlesnake (undetermined species). The patient reported that the venom glands had been removed prior to purchase.

The severity of cases is summarized in Table 1. There was no reported death following a bite but two cases were left with sequelae, following amputation of a finger in one case of a bite by *Naja naja* and of a forearm following a bite by *Bothrops asper*. There were no deaths among the patients in the study.

2.5. Care management

All patients bitten by a venomous reptile were hospitalized. Only twenty-eight cases were bitten by an animal that can be treated with an antivenom available in metropolitan France. Of the patients envenomed, only 10 (35.7%) received antivenom administration. They had been bitten by *Crotalus sp.*, *Crotalus atrox*, *Crotalus polystictus*, *Crotalus durissus*, *Bothriopsis taeniata*, *Bothrops asper*, and received Antivipmyn Tri® (Bioclon), by *Bothrops moojeni* and received Bothrofav® (Sanofi), by *Naja naja* and *Naja annulifera* and received FAV Afrique® (Sanofi), by *Bitis nasicornis* and (Inoserp Panafrica®). The other patients didn't receive any dose of antivenom for one of the following reasons: the grade of envenomation did not justify the use of antivenom (15 cases). In four cases, the administration of antivenom was refused by the patients (4 cases), lack of knowledge of the species and/or the spectrum of action of antivenoms (1 case), insufficient paraspecificity (2 cases).

Table 3. Reported signs, symptoms and biological disturbances in patients bitten by crotalids.

Reported signs or symptoms	Number of cases	
Local signs	Erythema	12
	Pain	11
	Edema	10
	Necrosis, blisters	4
	Ecchymosis	4
	Bleeding at the skin puncture	1
	Compartment syndrome	1
Systemic signs	Extensive edema	3
	Adenopathy	3
	Tachycardia	2
	High blood pressure	2
	Paresthesia	1
	Organic acute kidney injury	1
	Hyperthermia	1
	Low blood pressure	1
	Extensive ischemia	1
	Biological perturbations	Coagulopathy
Increased prothrombin time		3
Hyperleukocytosis		3
Thrombocytopenia		2
Rise in CK		2
Hypofibrinogenemia		1

Two patients underwent fasciotomy (*Crotalus atrox* and *Thrasops flavigularis*). There was also a case of surgical amputation of the forearm (*Bothrops asper*) and thumb (*Naja naja*).

3. DISCUSSION

This work was a comprehensive retrospective study of bites by non-native reptiles reported in French PCCs. In France, bites by native vipers cause between 200 and 300 victims per year (Jollivet *et al.*, 2015). In 218 cases of bites by exotic reptiles in 20 years, i.e. an estimated incidence of 3.5 cases per one million inhabitants and less than 5% of the cases of envenomation by reptiles in France, the phenomenon might seem negligible. Indeed, in other countries, the number of bites by non-native snakes far exceeds that attributable to native species. For example, in Hungary, between 1970 and 2006, although the number of bites was comparatively lower (97 cases), 62.9% of them were caused by an exotic snake (Malina *et al.*, 2008). In the Czech Republic, 87 cases of bites by Viperidae or Elapidae were recorded in 15 years (1999-2013), or 0.06/100,000 inhabitants/year (Valenta, Stach and Michalek, 2014). Finally, in an article published by four French and German PCC's, 155 cases of bites by exotic snakes were reported between 1996 and 2006 (Schaper *et al.*, 2009)

The highest incidence reported bites was in the regions of Hauts-de-France, Grand-Est and Provence-Alpes-Côte d'Azur. These are highly urbanized and border regions. According to a WWF report, some retailers' premises are strategically located and easily accessible to

residents of neighboring countries. Large fairs in Germany or in Netherlands attract large numbers of reptile enthusiasts (Crook, V. and Van der Henst, E., 2020).

The profile of the patients bitten is similar to what has already been reported from other countries (Malina *et al.*, 2008; Warrick, Boyer and Seifert, 2014). The bite victim was a male patient under 30 years of age. The patients bitten by venomous animals were older, these animals likely being kept by people with more experience in keeping reptiles in captivity. The presence of (sometimes very young) children in our study is evidence of the presence of animals in the home. Although rarely asked during telephone consultations or even admitted by patients, fatigue and the use of alcohol or drugs are factors that favour bites, as already reported (Köppel and Martens, 1992). The single case of envenomation at night suggests that the owners of such animals are more cautious.

In just over one in ten cases, the bite occurred in a professional context. The bites were significantly more serious in this case. Several breeding structures were represented in our study. Pet shops sometimes employ staff with little knowledge of the dangerousness of animals and safe care practices (De Haro, 2018). Conversely, the staff of farms for research or venom collection purposes, as well as vivaria open to the public, are better informed of the risks they run. All of them host potentially more dangerous animals than at home, either because of the specific need for certain venoms (for antivenom production) or to meet the expectations of visitors looking for thrills (De Haro, 2018).

The activity at the time of the bite shows that certain situations are risky, namely nursing, feeding and handling. These data are consistent with the results of previous studies in the United States and Australia (Isbister and Brown, 2012; Warrick, Boyer and Seifert, 2014). Food excitement is probably involved in animals that are well fed, but all the more prone to inoculate venom as the possibility of escape is reduced (Clapson, Debieen and de Haro, 2008). Obviously, handling is all the more likely because the animals are considered to be non-venomous and not very aggressive. Several avoidable manipulations could have reduced the number of bite cases, in particular during demonstrations to the public, photography sessions, etc. Bites occur mainly on the upper limb (87.2% of cases), in contrast to bites by indigenous snakes (Jollivet *et al.*, 2015; Spyres *et al.*, 2016). Large animals, such as boas, which are thought to be placid, and which owners deliberately place around their necks, tend to bite at the head.

A total of twenty-three different species were identified, each with a highly variable number of bite cases. This is probably a consequence of the popularity of these animals. In Europe, the number of reptiles in households is estimated at 7.9 million, with France leading the way with 2.2 million animals, 1 million more than Germany, Italy or Spain (Fediaf, 2012). As has been shown, the market for exotic animals is dominated by a small number of popular taxa, especially as the possibility of obtaining color variations is important (Toland *et al.*, 2020). Currently, the most successful reptiles in the snake category are *Pantherophis guttatus*, and *Boa constrictor*. The latter is behaviorally reliable and adapts well to life in captivity. Thus, in the present study, we recorded numerous cases of bites by species which are the most frequently held at home.

The maxillary and mandibular glands of the powerful constrictors snakes, boa and python, are essentially mucous (Fry *et al.*, 2012). Nevertheless, the development of powerful teeth can lead to deep wounds and clinical manifestations, sometimes attributed to a toxic potential but only due to the location of the bite or a disproportionate human reaction (Weinstein *et al.*, 2011). Moreover, due to their size, these snakes represent a potential danger for humans and especially for children, for whom a constriction can be fatal (McCarty, Cox and Haglund, 1989; Omalu *et al.*, 2003).

The same applies to colubrids which, although lacking Duvernoy's glands or specialized dentition, were likely, in our study as in the literature, to cause a symptomatology that goes beyond simple cutaneous effraction. Although this is questionable for *Lampropeltis*, *Elaphe* or *Pantherophis*, the case of a bite by *Thrasops falvigularis* (the only one reported in the literature (Ineich, Goyffon and Dang, 2006) should raise caution. This animal belongs to a tribe that also includes other well-known dangerous species such as *Dyspholidus typus* or *Thelotornis spp.* (Broadley and Wallach, 2002; Kuch and Mebs, 2002). Close to the Colubridae, *Heterodon nasicus* (Dipsadidae) causes bites which, although not followed by signs of systemic envenomation, are responsible for moderate to severe local signs (edema, ecchymosis, blisters and a burning sensation) (Weinstein and Keyler, 2009). Thus, for snake bites, there are clinical manifestations with marked local or even systemic signs in favor of a real envenomation with aglyphous snakes (*Heterodon*, *Thrasops*). Some opisthoglyphous species with strong posterior maxillary teeth associated to Duvernoy's glands, could represent an increased risk of envenomation but these are very poorly illustrated in this series as they are rarely kept in captivity in France. The only case we report is the bite by *Rhamphiophis*, which did not have

the severity that has already been described for this species (Weinstein, Griffin and Ismail, 2014).

The possibility of microbial infection following snakebites cannot be ruled out. Germs from the oral cavity of snakes such as Gram-negative Enterobacteriaceae (e.g. *Morganella morganii*, *Proteus spp.*), can colonize wounds and lead to local and systemic complications that can affect the patient's prognosis (Wagener, Naidoo and Aldous, 2017; Brenes-Chacón *et al.*, 2019). Even relying on the kinetics of onset of symptoms may not help given the sudden onset of some infections in animal bites (e.g. *Pasteurella*) (Talan *et al.*, 1999).

Patients bitten by Elapidae or Viperidae have presented neurotoxic or hematotoxic syndromes of varying intensity, respectively and were consistent with the pictures already widely described (Chippaux, 2006, 2007; Larréché *et al.*, 2008; Dijkema, Pat and Steffens, 2021; Yeh, Gao and Lin, 2021). *Naja mossambica* is a species of African cobra whose ophthalmic effects of venom projection have been well described (Chu *et al.*, 2010). Kidney injury caused by the bite of *Proatheris superciliaris* is a serious, although usual, consequence of envenomation (Pourreau *et al.*, 2014). The low severity of bites by *Trimeresurus*, popular Asian crotalids because of their beautiful colors, is consistent with observations from the regions in which they are native (Hutton *et al.*, 1990; Rojnuckarin *et al.*, 2007).

In order to assist clinicians in the management of bites by venomous species, French breeding centers and PCCs joined forces in 2003 in an association called the 'Banque des sérums antivenimeux (BSA)' (Boels *et al.*, 2009; Darsonval *et al.*, 2010), which aim is to purchase foreign anti-venomous serum that meets French standards of safety and efficacy. The use of an antivenom has been the only effective specific treatment for snakebites for almost 120 years (World Health Organization, 2019). The mortality rate from this type of envenomation is extremely low in Western countries, even in the absence of antivenom, probably because of the available means of symptomatic resuscitation (Warrell, 2009).

4. LIMITATIONS

This work presents the usual limitations of missing data in retrospective studies, for two different reasons. There is no standardized data collection specific to envenomations. Thus, biological results may be missing, especially if they are normal and circumstantial data are too infrequently collected, especially by toxicologists that are not accustomed to this kind of cases. Furthermore, despite efforts to complete the data, the questioning of patients is not always

conclusive. For example, few patients admit to using drugs or alcohol. Similarly, patients might be unfamiliar with the species they hold, especially when it is acquired through illegal channels or is the result of a crossbreed for aesthetic purposes.

5. CONCLUSION

Most reported venomous reptile encounters involved animals kept in private collections and handled by men. Some human factors (fatigue, alcohol or drugs intake) may lead to serious bites. Most bites involved very popular groups of non-venomous reptiles such as pythons, boas and colubrids. The most frequent venomous snakes were crotalids from Asia and the Americas followed by African elapids. A third of venomous snakebites lead to antivenom use due to limited availability of specific antivenom, mild symptom severity or patient refusal.

6. MATERIALS AND METHODS

A retrospective observational study was conducted in all reported cases of snake bites from 2000 to 2020 in French PCCs. The cases were extracted from the PCC information system, which compiles all the exposure cases collected by the French PCCs during their telephone response to toxicological emergencies.

6.1. Selection of cases

All cases of bites by a reptile animal belonging to the Snakes, Anguimorphs (varanids) and Iguanids groups, not native to mainland France and reported to the French PCCs were included.

The following data was analyzed: socio-demographic aspects (age, sex, geo-graphical region of the case, place and time of the bite), species of reptile involved, location of the bite, clinical manifestations following the bite, and severity of the bite. Only the proteoglyphic and solenoglyphic snakes (Elapidae and Viperidae) and the lizard genus *Heloderma* were considered venomous in the analysis of the cases.

Severity is calculated from the symptoms, the results of paraclinical examinations and some recorded medical management. We used the Poisoning Severity Score (PSS) (Persson *et al.*, 1998). The severity has five levels: PSS 0, no symptoms; PSS 1, mild severity; PSS 2, moderate severity; PSS 3, high severity; PSS 4: death.

The treatments used, when they involved the use of antivenom, were also analyzed. Additional information was sought in the records: the patient's activity at the time of the bite,

the professional or extra-professional context of the bite and the concomitant use of substances (alcohol, drugs) that could impair judgment or reflexes.

5.2. Statistics

We used R software to compare qualitative variables using Chi-squared and Fisher exact test.

Acknowledgments: The authors would like to thank the staff of the French poison control centers and the members of the Antivenom Bank.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

- Boels, D.; Harry, P.; de Haro, L.; Quistinic, P.; Clerc, M.-A.; Lourdais, O. La Banque Des Sérums Antivenimeux (BSA) et La Prise En Charge Des Envenimations Par Serpents Exotiques En France. *Urgence Pratique* 2009, 94, 41–44.
- Broadley, D.G.; Wallach, V. Review of the Dispholidini, with the Description of a New Genus and Species from Tanzania (Serpentes, Colubridae). *Bulletin of The Natural History Museum. Zoology Series* 2002, 68, 57–74.
- Brenes-Chacón, H.; Ulloa-Gutierrez, R.; Soriano-Fallas, A.; Camacho-Badilla, K.; Valverde-Muñoz, K.; Ávila-Agüero, M.L. Bacterial Infections Associated with Viperidae Snakebites in Children: A 14-Year Experience at the Hospital Nacional de Niños de Costa Rica†. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2019, 100, 1227–1229.
- Chippaux, J.P. Envenimations et Intoxications Par Les Animaux Venimeux Ou Vénéneux II. Envenimations Par Viperidae. *Medecine Tropicale* 2006, 66, 423–428.
- Chippaux, J.P. Envenimations et Empoisonnements Par Les Animaux Venimeux Ou Vénéneux. III. Envenimations Par Elapidae. *Medecine Tropicale* 2007, 67, 9–12.
- Chu, E.R.; Weinstein, S.A.; White, J.; Warrell, D.A. Venom Ophthalmia Caused by Venoms of Spitting Elapid and Other Snakes: Report of Ten Cases with Review of Epidemiology, Clinical Features, Pathophysiology and Management. *Toxicon* 2010, 56, 259–272.
- Clapson, P.; Debien, B.; Haro, L. de Morsures et Piqûres Par Animaux Venimeux En France Métropolitaine. *Urgences* 2008 2008, 537–546.
- Crook, V.; Van der Henst, E. Mettre Un Terme Au Trafic d'espèces Sauvages Sur Internet Dans l'UE. Le Commerce En Ligne de Reptiles et d'oiseaux En Belgique et Aux Pays-Bas; 2020;
- de Haro, L. Injury and Envenomation by Exotic Snakes and Other Venomous Pets in Europe. In *Clinical Toxinology*; 2018; pp. 471–483 ISBN 9789401774383.
- Darsonval, A.; Boels, D.; Clerc, M.-A.; De Haro, L.; Penot-Ragon, C.; Moal, F.; Quistinic, P.; Lourdais, O.; Harry, P. Création et Organisation d'une Banque Des Sérums Antivenimeux En France. *La Presse Médicale* 2010, 39, 865–870.
- Dijkema, G.H.; Pat, J.J.; Steffens, M.G. Scrotal Necrosis after Cobra (*Naja Annulifera*) Envenomation. *Urology Case Reports* 2021, 39, 101844.
- FEDIAF Facts & Figures 2019 European Overview; 2019;

- Fry, B.G.; Casewell, N.R.; Wüster, W.; Vidal, N.; Young, B.; Jackson, T.N.W. The Structural and Functional Diversification of the Toxicofera Reptile Venom System. *Toxicon* 2012, 60, 434–448.
- Hutton, R.A.; Looareesuwan, S.; Ho, M.; Silamut, K.; Chanthavanich, P.; Karbwang, J.; Supanaranond, W.; Vejcho, S.; Viravan, C.; Phillips, R.E.; et al. Arboreal Green Pit Vipers (Genus *Trimeresurus*) of South-East Asia: Bites by *T. Albolabris* and *T. Macrops* in Thailand and a Review of the Literature. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1990, 84, 866–874.
- Ineich, I.; Goyffon, M. Un Cas d'envenimation Par Un Colubridae Aglyphe Opisthodonte Du Cameroun, *Thrasops Flavicularis* (Hallowell, 1852). *Faut-Il Interdire La Détention de Certaines Couleuvres Non Opisth ..* 2006.
- Isbister, G.K.; Brown, S.G.A. Bites in Australian Snake Handlers-Australian Snakebite Project (ASP-15). *Qjm* 2012, 105, 1089–1095.
- Jollivet, V.; Hamel, J.F.; De Haro, L.; Labadie, M.; Saporì, J.M.; Cordier, L.; Villa, A.; Nisse, P.; Puskarczyk, E.; Berthelon, L.; et al. European Viper Envenomation Recorded by French Poison Control Centers: A Clinical Assessment and Management Study. *Toxicon* 2015, 108, 97–103.
- Köppel, C.; Martens, F. Clinical Experience in the Therapy of Bites from Exotic Snakes in Berlin. *Human & Experimental Toxicology* 1992, 11, 549–552.
- Kuch, U.; Mebs, D. Envenomations by Colubrid Snakes in Africa, Europe, and the Middle East. *Journal of Toxicology - Toxin Reviews* 2002, 21, 159–179.
- Lamb, T.; de Haro, L.; Lonati, D.; Brvar, M.; Eddleston, M. Antivenom for European *Vipera* Species Envenoming. *Clin. Toxicol.* 2017, 55, 557–568.
- Larréché, S.; Mion, G.; Clapson, P.; Debien, B.; Wybrecht, D.; Goyffon, M. Neurotoxines Ophidiennes. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 2008, 27, 310–316.
- McCarty, V.O.; Cox, R.A.; Haglund, B. Death Caused by a Constricting Snake—An Infant Death. *Journal of Forensic Sciences* 1989, 34, 12628J.
- Malina, T.; Krecsák, L.; Korsós, Z.; Takács, Z. Snakebites in Hungary-Epidemiological and Clinical Aspects over the Past 36 Years. *Toxicon* 2008, 51, 943–951.
- Marshall, B.M.; Strine, C.; Hughes, A.C. Thousands of Reptile Species Threatened by Under-Regulated Global Trade. *Nat. Commun.* 2020, 11, 4738.
- Omalu, B.I.; Dominick, J.T.; Uhrich, T.G.; Wecht, C.H. Letter to the Editor. *Child Abuse & Neglect* 2003, 27, 989–991.
- Pourreau, F.; Pinsard, M.; Goyffon, M.; Plasse, F.; Desport, E.; Thierry, A.; Touchard, G.; Bridoux, F. Bilateral Renal Cortical Necrosis with End-Stage Renal Failure Following Envenoming by *Proatheris Superciliaris*: A Case Report. *Toxicon* 2014, 84, 36–40.
- Paolino, G.; Di Nicola, M.R.; Pontara, A.; Didona, D.; Moliterni, E.; Mercuri, S.R.; Grano, M.; Borgianni, N.; Kumar, R.; Pampena, R. *Vipera* Snakebite in Europe: A Systematic Review of a Neglected Disease. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2020, 34, 2247–2260.
- Persson, H.E.; Sjöberg, G.K.; Haines, J.A.; Pronczuk de Garbino, J. Poisoning Severity Score. Grading of Acute Poisoning. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 1998, 36, 205–213.1.
- Rojnuckarin, P.; Banjongkit, S.; Chantawibun, W.; Akkawat, B.; Juntiang, J.; Noiphrom, J.; Pakmanee, N.; Intragumtornchai, T. Short Reports Green Pit Viper. 2007, 207–210.

Résultats. Épidémiologie des morsures par les animaux venimeux terrestres

- Schaper, A.; Desel, H.; Ebbecke, M.; De Haro, L.; Deters, M.; Hentschel, H.; Hermanns-Clausen, M.; Langer, C. Bites and Stings by Exotic Pets in Europe: An 11 Year Analysis of 404 Cases from Northeastern Germany and Southeastern France. *Clinical Toxicology* 2009, 47, 39–43.
- Spyres, M.B.; Ruha, A.-M.; Seifert, S.; Onisko, N.; Padilla-Jones, A.; Smith, E.A. Occupational Snake Bites: A Prospective Case Series of Patients Reported to the ToxIC North American Snakebite Registry. *Journal of Medical Toxicology* 2016, 12, 365–369.
- Talan, D.A.; Citron, D.M.; Abrahamian, F.M.; Moran, G.J.; Goldstein, E.J. Bacteriologic Analysis of Infected Dog and Cat Bites. Emergency Medicine Animal Bite Infection Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1999, 340, 85–92.
- Toland, E.; Bando, M.; Hamers, M.; Cadenas, V.; Laidlaw, R.; Martínez-Silvestre, A.; van der Wielen, P. Turning Negatives into Positives for Pet Trading and Keeping: A Review of Positive Lists. *Animals* 2020, 10, 1–45.
- Valenta, J.; Stach, Z.; Michalek, P. Exotic Snake Bites in the Czech Republic-Epidemiological and Clinical Aspects during 15-Year Period (1999-2013). *Clinical Toxicology* 2014, 52, 258–264.
- Wagner, M.; Naidoo, M.; Aldous, C. Wound Infection Secondary to Snakebite. *S. Afr. Med. J.* 2017, 107, 315–319.
- Warrell, D.A. Commissioned Article: Management of Exotic Snakebites. *QJM* 2009, 102, 593–601.
- Warrick, B.J.; Boyer, L.V.; Seifert, S.A. Non-Native (Exotic) Snake Envenomations in the U.S., 2005-2011. *Toxins* 2014, 6, 2899–2911.
- Weinstein, S.A.; Keyler, D.E. Local Envenoming by the Western Hognose Snake (*Heterodon Nasicus*): A Case Report and Review of Medically Significant *Heterodon* Bites. *Toxicon* 2009, 54, 354–360.
- Weinstein, S.A.; Warrell, D.A.; White, J.; Keyler, D.E. “Venomous” Bites from Non-Venomous Snakes; Elsevier, 2011; ISBN 9780123877321.
- Weinstein, S.A.; Griffin, R.; Ismail, A.K. Non-Front-Fanged Colubroid (Colubrid) Snakebites: Three Cases of Local Envenoming by the Mangrove or Ringed Cat-Eyed Snake (*Boiga Dendrophila*; Colubridae, Colubrinae), the Western Beaked Snake (*Rhamphiophis Oxyrhynchus*; Lamprophiidae, Psammophinae) And. *Clinical Toxicology* 2014, 52, 277–282.
- World Health Organization Snakebite Envenoming: A Strategy for Prevention and Control; World Health Organization, 2019;
- Yeh, H.; Gao, S.-Y.; Lin, C.-C. Wound Infections from Taiwan Cobra (*Naja Atra*) Bites: Determining Bacteriology, Antibiotic Susceptibility, and the Use of Antibiotics-A Cobra BITE Study. *Toxins* 2021, 13, 183.

1.3. Syndrome des loges après envenimation par *Crotalus atrox* (Crotale diamantin de l'Ouest) en France métropolitaine (article 3)

Travaux publiés sous forme d'abstract dans TOXAC

Un patient a été mordu à 23h45 au niveau de l'éminence thénar de la main droite alors qu'il nourrissait un *Crotalus atrox* mature. Il a été admis aux urgences 15 minutes après avec une présentation vagale combinant pâleur et frissons qui ont rapidement disparu. Localement, le patient présentait deux effractions cutanées distantes de 15 mm associées à un œdème du dos de la main. Il a reçu 120 mg de corticoïdes et 1 g de paracétamol. Il a ensuite été transféré en unité de soins intensifs pour poursuivre la prise en charge. A H3, l'œdème s'était propagé au tiers inférieur du bras droit et était associé à une paralysie de la main avec un déficit moteur, difficile à évaluer du fait de la douleur. Le reste de l'examen clinique était normal. Trois flacons d'ANTIVIPMYN TRI®, seul antivenin pour Crotalidae américains disponible en France métropolitaine, fournis par la banque française de sérums antivenimeux, ont été administrés. Le patient a présenté une discrète augmentation des monomères de fibrine (max.75 µg/mL à H7) et des d-dimères (max.650 ng/mL à J2). Les CPK restaient inférieure à 250 UI/L. Les autres tests d'hémostase étaient normaux. À H11, l'œdème avait encore progressé au-dessus du coude, accompagné de signes inflammatoires locaux (érythème et ecchymose) et d'une hypoesthésie du pouce. Le patient a reçu 3 nouveaux flacons d'antivenin. A H17, un diagnostic de syndrome des loges a été confirmé par des mesures de pressions intra-compartimentales à plus de 50 mmHg dans les zones thénar, hypothénar, intermétacarpienne et dans le territoire antérieur de l'avant-bras droit. Devant l'impossibilité d'obtenir rapidement des doses supplémentaires d'antivenin, le patient a été rapidement admis en salle d'opération pour réaliser des fasciotomies de décharge, révélant une collection de liquide sur la zone dorsale de la main, mais des muscles préservés. Par la suite, la régression de l'œdème et la stabilisation des troubles de la sensibilité cutanée ont permis au patient de sortir de réanimation à J3, puis de rentrer à domicile à J7. À J20, la mobilité des doigts était presque complète sauf pour le cinquième doigt droit et les plaies de fasciotomies étaient en voie de guérison.

Parmi les antivenins disponibles en France, ANTIVIPMYN TRI® était celui avec la paraspécificité la plus élevée. Malgré l'administration de l'antivenin, le patient a développé un syndrome des loges, une complication rare mais grave de l'envenimation par Viperidae exotiques. Le traitement de première intention du syndrome des loges est l'administration d'un

antivenin spécifique à dose efficace en titration horaire, suivi d'une dose d'entretien. Dans le contexte spécifique des envenimations par serpents exotiques, cet antivenin spécifique peut être indisponible ou en quantité insuffisante sur le territoire et dans un délai incompatible avec une prise en charge optimale. Dans ce cas, les praticiens en charge du patient doivent rapidement discuter du rapport bénéfice/risque d'une fasciotomie dès les premières heures de prise en charge. La mesure des pressions intracompartimentales permet de poser l'indication de la fasciotomie.

Compartmental syndrome after envenomation by *Crotalus atrox* (Western Diamondback rattlesnake) in metropolitan France

Gaël Le Roux^{1,2}, Stéphanie Rochet¹, Frédéric Godde³, Sébastien Larréché⁴, Alexis Descatha^{1,2}

¹ ‘Grand Ouest’ Poison Control Center, University Hospital of Angers, CEDEX 9, 49933 Angers, France

² Institut de Recherche en Santé, Environnement, Travail (IRSET, INSERM UMR_S 1085, ESTER Team), CEDEX 1, 49045 Angers, France

³ Réanimation médicale, Centre hospitalier – Côte de Lumière, Avranches, France

⁴ Département de biologie médicale, Hôpital d’instruction des armées Bégin, Saint-Mandé, France

ABSTRACT

We report a case of envenomation following the bite of a Western Diamondback Rattlesnake (*Crotalus atrox*) maintained in captivity metropolitan France. The site of the bite is the thenar eminence of the right hand. The patient was admitted to the emergency room 15 min after the bite. Initially limited to the back of the hand, the oedema progressed rapidly, beyond the elbow 11 hours after the bite. The patient also had motor paralysis of the hand. He received two administrations of 3 ampoules of Antivipmyn TRI®, the only antivenom for American crotalids available in continental France. In spite of a normal biological tests except for a slight increase in fibrin monomer and D-dimer levels, the evolution of the patient's condition worsened. After 17 hours, facing a possible compartment syndrome, confirmed by intra-compartmental pressure measurements, and the inability to rapidly obtain additional doses of antivenom, the patient was admitted to the operating room to undergo discharge fasciotomies. This case illustrates the need for the clinician who is dealing with an exotic snake envenomation to adapt to the clinical situation in spite of treatment guidelines that are sometimes not applicable.

Keywords: *Crotalus atrox*, non-native snake, snakebite, antivenom, fasciotomy, compartment syndrome

1. INTRODUCTION

Private individuals rarely keep venomous exotic animals in captivity, but they run the risk of serious envenoming that is difficult to treat. Even if the possession of dangerous animals is regulated by law, it is seldom respected, which complicates the identification of the species present in the area and the adaptation of the specific therapeutic arsenal.

To anticipate the potential risk of an foreign snake bite, a handful of qualified breeders set up a bank of exotic antivenoms in 2003 under the guidance of the Angers poison control centre (Darsonval *et al.*, 2010). This bank has a small number of references of imported antivenoms whose safety profile meets the criteria imposed by the French Drug Agency. Thus, for the American continent, France has only one antivenom, Antivipmyn-TRI® (Bioclon), indicated for the treatment of envenomation by American crotalines: *Crotalus durissus durissus*, *Bothrops asper*, *B. atrox*, *B. neuwiedii*, *B. alternatus*, *B. jararacussu*, *B. venezuelensis*, *B. pictus*, *B. brazili.*, *Lachesis muta*, *Sistrurus spp*, *Agkistrodon spp*.

Species of the genus *Crotalus* are responsible for nearly 98% of the 7,000-8,000 ophidian envenomations in North America recorded each year. In particular *Crotalus adamanteus* (Eastern Diamondback rattlesnake) and *Crotalus atrox* (Western Diamondback rattlesnake) are responsible for most of the deaths that occur in these circumstances, mainly in Arizona, Texas, Florida, California and New Mexico (Russell, 1980; Sánchez and Rodríguez Acosta, 2016; Schezaro-Ramos *et al.*, 2018).

Although bites by these species are not rare in their area of origin, we report to our knowledge the first known envenomation by *Crotalus atrox* in the French metropolitan territory. The objective of these report is to describe a compartment syndrome, a rare but serious complication of *Crotalus atrox* envenomation, in a country where that species is non-native and where the therapeutic range is not adapted.

2. CASE REPORT

A patient was bitten while feeding a mature *Crotalus atrox* (Figure 1, next page) at 11.45 p.m., in the thenar eminence of the right hand (Figure 2A). He was admitted to the emergency room 15 minutes later in a vagal presentation combining pallor and chills that quickly resolved. Locally, two skin effractions 15 mm apart were observed, associated with swelling of the back of the hand.



Figure 1. *Crotalus atrox*, specimen involved.

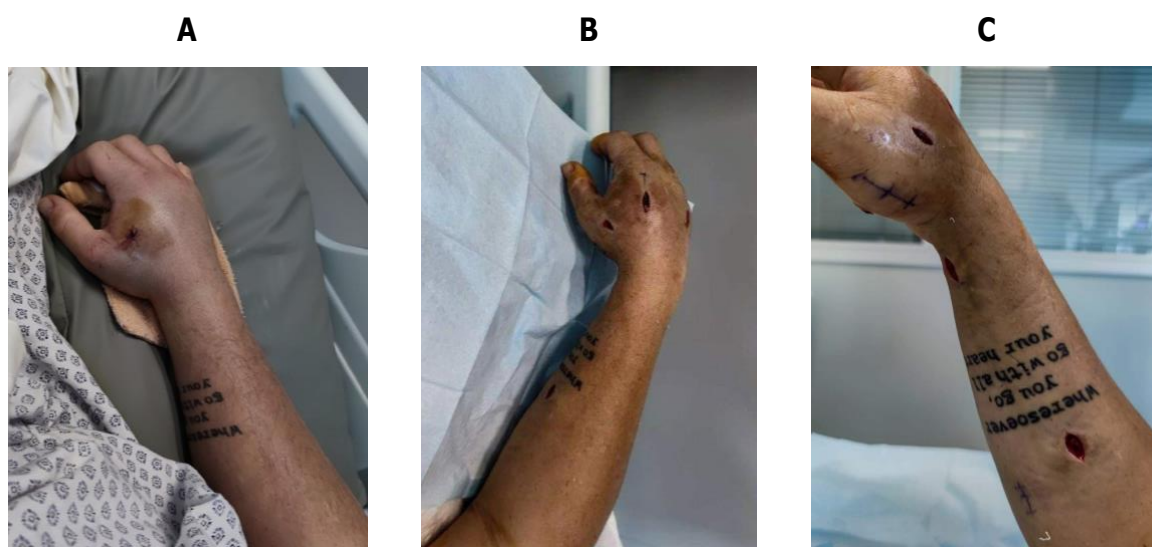


Figure 2. Evolution of local wounds. A, at the time of admission. B and C, after fasciotomy.

He was transferred to intensive care unit for further management. At H3 the oedema had spread to the lower third of the right arm and was associated with paralysis of the hand with motor disability, which was difficult to assess in terms of pain. He received 3 vials of Antivipmyn-TRI®, provided by the French exotic antivenom bank. He presented a discrete increase in fibrin monomers (max. 75 µg/mL) and d-dimers (max. 650 ng/mL). CPK remained below 250 UI/L. The course of the patient's biological parameters are summarized in the Table.

Table. Changes in the patient's biological parameters. WBC, White blood cells; PT, prothrombin time; PTT, partial thromboplastin time; CPK, creatine phosphokinase.

	H 0.5	H 6.25	H 11.5	H 30	H 54.25	H 60
Platelets (G/L)	292	261	300	234	251	
WBC (G/L)	7.78	13.85	13.89	9.54	6.80	
PT (s)	15.2	15.3		16.1	14.1	
PTT (s)	28.9	31.4		31.7	31.3	
Fibrinogen (g/L)		2.8	2.9	2.6	3.8	
D-dimers (ng/mL)			430	450	650	
Fibrin monomers (µg/mL)	8	75	<5	< 5	<5	
Creatinine (µmol/L)	84	81	72	70	74	73
CPK (UI/L)	149	142	149	243		181

At H11, the oedema had further progressed to above the elbow, accompanied by local inflammatory signs (erythema and bruising) and hypoesthesia of the thumb. The patient received 3 new vials of antivenom.

At H17 a diagnosis of compartmental syndrome was confirmed in the operating room by a pressure measurement of more than 50 mmHg in the thenar, hypothenar and intermetacarpal areas and in the anterior territory of the right forearm. Discharge fascial incisions were immediately made (Figure 2B and 2C), revealing a fluid collection on the dorsal area of the hand, but preserved muscles.

The regression of the oedema and the stationary state of the skin sensitivity disorders allowed the patient to be discharged from resuscitation at D3. The patient was discharged home at D7. At D20 finger mobility was almost complete except for the right fifth finger and the fascial wounds were in the process of healing.

3. DISCUSSION

The clinical presentation of patients bitten by *Crotalus atrox* is well documented, given the high frequency of that species in reported cases in the southern United States. Our patient presented a typical clinical picture combining initial violent pain, fast extending oedema, and bruising of the bitten hand. This phenomenon is known to be particularly marked in western diamondback rattlesnakes and eastern diamondback rattlesnakes bites (Gold, Barish and Dart, 2004). Serious systemic disorders are sometimes described which combine tachycardia, respiratory distress and hypotension (systolic blood pressure < 80 mm Hg) (Gold, Barish and Dart, 2004). The patient's initial hypotension was attributed to a vasovagal episode. The patient is familiar with venomous snakes and the dangerousness of their venom. It is difficult to distinguish between the effect of the venom itself and the intense stress induced by the bite itself.

The patient did not have any significant bleeding disorders. The moderate increase in fibrin monomers in our patient reflected the action of thrombin-like enzymes (TLEs) present in *Crotalus atrox* venom and responsible for direct fibrinogenolysis without initiating coagulation (Kim *et al.*, 2017). Fibrin monomers are more sensitive than fibrinogen which has not decreased here. Yet it has been shown that the fibrinolytic activity of the venom of adult *Crotalus atrox* is particularly strong without any detectable fibrinogen clotting activity (Bajwa, Markland and Russell, 1981). TLEs have a slow fibrinolytic activity (e.g. catroxin-1) which lacks the ability to activate factor XIII (Pirkle, Theodor and Lopez, 1989; Pradniwat and Rojnuckarin,

2014). They usually produce only an isolated fibrinogen deficiency without affecting other clotting factors. They are thus responsible only for mild forms of venom-induced consumption coagulopathy (VICC) but can strongly affect PT/INR and cause haemorrhagic complications in the case of undetectable fibrinogen (Berling and Isbister, 2015). The modest increase in D-dimers is not due to disseminated intravascular coagulopathy, as platelets count, prothrombin time and fibrinogen remained within the normal range. Rather it results from a lack of specificity due to the large concentration of fibrinogen degradation products (Budzynski *et al.*, 1984). In the case of VICC caused by TLEs, the d-dimers are usually only slightly increased (max. 10 times normal) as is the case with our patient (Sano-Martins *et al.*, 2001; Berling and Isbister, 2015).

On French territory, there is only one antivenom reference that can be used for envenomation by Crotalidae. Antivipmyn-TRI® is an F(ab')₂ antivenom of equine origin produced in Mexico from the venom of three South American crotalids: *Bothrops asper*, *Crotalus durissus terrificus* and *Lachesis muta*. Each vial of antivenom contains 15 mg of lyophilized venom antigen antibody protein F(ab')₂ (Baum *et al.*, 2019). It contains at least 780 LD50 units against the venom of *Bothrops sp.* and 200 LD50 units against the venom of *Crotalus sp.* (Antivipmyn®-TRI datasheet).

However, this antivenom has no indication in the treatment of envenomations by *Crotalus atrox*. In this case, the use was based on a possible cross-reactivity. Indeed, a high degree of immunological cross-reactivity between the venoms of crotalids from South, Central and North America was demonstrated in the 80-90s, using the venom of 10 Costarican species (*Bothrops asper*, *B. godmani*, *B. lateralis*, *B. nasutus*, *B. ophryomegas*, *B. schlegelii*, *B. nummifer*, *B. picadoi*, *Crotalus durissus durissus* and *Lachesis muta stenophrys*) and the antivenom obtained from the venoms of *C. durissus terrificus*, *C. atrox* and *Bothrops atrox*) (Anderson, Gutiérrez and Ownby, 1993). In addition, a South American antivenom, Antivipmyn®, which differs from Antivipmyn-TRI® only by the absence of anti-*Lachesis muta* venom antibodies, has shown excellent *in vitro* efficacy on a wide variety of activities found in the venoms of North American species. In the particular case of *Crotalus atrox*, the efficacy of this antivenom against fibrinogenolytic activity was even better than that of the specific Fab antivenom, CroFab® (Sánchez *et al.*, 2003). Since 2019, an F(ab')₂ antivenom, Anavip® has been approved by the FDA for the treatment of North American rattlesnake envenomation (excluding the *Agkistrodon* species). Like Antivipmyn® and Antivipmyn-TRI®, it is produced from two Latin American species, *Bothrops asper* and *Crotalus durissus* (Cocchio, Johnson

and Clifton, 2020) . It contains at least 780 LD50 units against *Bothrops asper* and 790 LD50 units against *Crotalus durissus* (Anavip® datasheet). In a prospective, blinded, randomized, controlled clinical trial comparing Fab and F(ab')₂ antivenom, the latter showed its ability to reduce the risk of coagulopathy (defined as platelet count less than 150,000/mm³, fibrinogen less than 150 mg/dL, or use of antivenom to treat a coagulation abnormality between the end of maintenance dosing and study day 5) (Bush *et al.*, 2015).

Our patient received two successive administrations of 3 vials of Antivipmyn-TRI®, at H3 then D1. The summary of product characteristics of Antivipmyn-TRI® indicates an initial dose of 6 to 10 vials for Grade II envenomations followed by a maintenance dose of 5 additional vials. In French Guiana, the current recommendation is an initial dose of 6 vials without a maintenance dose (Resiere *et al.*, 2020). Antivipmyn-TRI® has also shown its effectiveness in Colombia on *Bothrops atrox* and *Bothrops asper* envenomations with initial doses of 5 vials for low or medium envenomations and 10 vials for severe envenomations (Otero-Patiño, Silva-Haad, and others, 2007). In comparison, the summary of product characteristics of Anavip® indicates an initial dose of 10 vials and provides for the administration of 10 additional vials every hour until the progression of local signs of envenomation has stopped, systemic symptoms have resolved and coagulation parameters have normalized.

There is also an algorithm for the management of envenomation patients but it is difficult to apply in France, in the absence of CroFab®, the antivenom on which it is based. However, this algorithm does indicate the implementation of immunotherapy as soon as the oedema progresses. It also indicates the need to titrate the dosage according to the clinical response (Lavonas *et al.*, 2011).

We evaluate our patient's Snakebite severity score at admission at 4, which corresponds to the usual initial score of an envenomation by rattlesnake (Dart *et al.*, 1996; Bush *et al.*, 2015) and 6 at worst of envenomation. The administration of the first 3 vials, quickly available, made it possible to stop the progression of the oedema. At no time did the patient present any hemostasis disorders. We can only hypothesize that the early administration of Antivipmyn-TRI® to our patient may have been beneficial in preventing the onset of severe coagulopathy.

On the other hand, we were not able to avoid the occurrence of a compartment syndrome, which was treated by fasciotomy. Fasciotomy in a context of snakebite is still strongly in debate as it is often performed without objective evidence of compartment

syndrome. In the absence of an objective pressure measurement, the decision to perform surgery does not seem to be based on any clinical evidence. These are in any case particularly difficult to obtain in the specific event of a rattlesnake bite. In fact, even if most clinicians agree that increasing or disproportionate pain, often demonstrated by an increased need for analgesics, is the most common early finding of compartment syndrome (Rubinstein, Ahmed and Vosbikian, 2018), it seems difficult to us to distinguish between pain linked to the envenomation itself and pain linked to compressive processes. In 2015, a retrospective study of 443 cases of rattlesnake bites did not reveal any significant difference in the clinical presentation of patients who underwent a fasciotomy from those for whom it was discussed or performed. In this case series, a fasciotomy was performed in 28 patients, of whom only two benefited from an intracompartmental pressure measurement (at 36 and 70 mmHg respectively) (Darracq *et al.*, 2015). However, intracompartmental pressure measurements are frequently used as a supportive tool in equivocal cases to increase the accuracy of the diagnosis (Rubinstein, Ahmed and Vosbikian, 2018). Preferably the difference between diastolic and intracompartmental pressure seems to be the determining factor. Surgery is recommended as soon as this difference exceeds 30 mmHg, which was the case in our patient. After an exhaustive systematic review carried out in 2011, Cumpston concludes that despite high intra-compartmental pressures, fasciotomy is unnecessary and recommends the use of a specific antivenom. However, he suggests that too long an antivenom supply delay or the unavailability of an effective specific antivenom may justify the use of fasciotomy (Cumpston, 2011). Thus, the BSA owns only 10 vials of Antivipmyn-Tri, spread over 4 sites in metropolitan France. The first two stocks that were geographically nearest were mobilised, but the delay in supplying the remaining ampoules on the territory, the lack of specificity of the antivenom and the fear of irreversible after-effects following a too late decision for surgery finally motivated the intervention.

4. CONCLUSION

The first-line treatment of compartment syndrome as a complication of envenomation is specific antivenom in effective doses. In the specific context of exotic envenomations, this specific antivenom may be unavailable or in inadequate quantity in the territory within a period of time incompatible with optimal care. In this case, the practitioners in charge of the case must quickly discuss the benefit-risk ratio of a fasciotomy from the very first hours.

5. REFERENCES

- Darsonval A, Boels D, Clerc M-A, et al. Création et organisation d'une banque des sérums antivenimeux en France. *Presse Med.* 2010;39(9):865-870. doi:10.1016/j.lpm.2010.05.018
- Schezaro-Ramos R, Da Silva SL, Pereira BB, et al. In vitro effects of *Crotalus atrox* snake venom on chick and mouse neuromuscular preparations. *Comp Biochem Physiol Part C Toxicol Pharmacol.* 2018;209:37-45. doi:10.1016/j.cbpc.2018.03.008
- Sánchez EE, Rodríguez-Acosta A. Comparative Analysis of Biological and Biochemical Venom Characteristics of North and South American *Crotalus* (Serpentes:Viperidae) Snake Species: An Introductory Approximation to Understand their Biological Functions. *Saber (Cumana, Venez.* 2016;28(1):40-61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31097917>.
- Russell FE. Snake Venom Poisoning in the United States. *Annu Rev Med.* 1980;31(1):247-259. doi:10.1146/annurev.me.31.020180.001335
- Gold BS, Barish RA, Dart RC. North American snake envenomation: diagnosis, treatment, and management. *Emerg Med Clin North Am.* 2004;22(2):423-443. doi:10.1016/j.emc.2004.01.007
- Kim CH, McBride DW, Raval R, et al. *Crotalus atrox* venom preconditioning increases plasma fibrinogen and reduces perioperative hemorrhage in a rat model of surgical brain injury. *Sci Rep.* 2017;7(1):40821. doi:10.1038/srep40821
- Bajwa SS, Markland FS, Russell FE. Fibrinolytic and fibrinogen clotting enzymes present in the venoms of western diamondback rattlesnake, *Crotalus atrox*, eastern diamondback rattlesnake, *Crotalus adamanteus*, and southern pacific rattlesnake, *Crotalus viridis helleri*. *Toxicon.* 1981;19(1):53-59. doi:10.1016/0041-0101(81)90117-3
- Pirkle H, Theodor I, Lopez R. Catroxobin, a weakly thrombin-like enzyme from the venom of *Crotalus atrox*. nh2-terminal and active site amino acid sequences. *Thromb Res.* 1989;56(2):159-168. doi:10.1016/0049-3848(89)90158-8
- Pradniwat P, Rojnuckarin P. Snake venom thrombin-like enzymes. *Toxin Rev.* 2014;33(1-2):16-22. doi:10.3109/15569543.2013.852109
- Berling I, Isbister GK. Hematologic Effects and Complications of Snake Envenoming. *Transfus Med Rev.* 2015;29(2):82-89. doi:10.1016/j.tmr.2014.09.005
- Budzynski A, Pandya B, Rubin R, Brizuela B, Soszka T, Stewart G. Fibrinogenolytic afibrinogenemia after envenomation by western diamondback rattlesnake (*Crotalus atrox*). *Blood.* 1984;63(1):1-14. doi:10.1182/blood.V63.1.1.1
- Sano-Martins IS. Coagulopathy following lethal and non-lethal envenoming of humans by the South American rattlesnake (*Crotalus durissus*) in Brazil. *QJM.* 2001;94(10):551-559. doi:10.1093/qjmed/94.10.551
- Baum RA, Bronner J, Akpunonu PDS, Plott J, Bailey AM, Keyler DE. *Crotalus durissus terrificus* (viperidae; crotalinae) envenomation: Respiratory failure and treatment with antivipmyn TRI® antivenom. *Toxicon.* 2019;163(December 2018):32-35. doi:10.1016/j.toxicon.2019.03.009
- Antivipmyn-Tri [Datasheet]*. Mexico: Instituto Bioclon, S.A. de C.V.; 2016.
- Anderson SG, Gutiérrez JM, Ownby CL. Comparison of the immunogenicity and antigenic composition of ten Central American snake venoms. *Toxicon.* 1993;31(8):1051-1059. doi:10.1016/0041-0101(93)90263-I

- Sánchez EE, Ramírez MS, Galán JA, López G, Rodríguez-Acosta A, Pérez JC. Cross reactivity of three antivenoms against North American snake venoms. *Toxicon*. 2003;41(3):315-320. doi:10.1016/S0041-0101(02)00293-3
- Cocchio C, Johnson J, Clifton S. Review of North American pit viper antivenoms. *Am J Heal Pharm*. 2020;77(3):175-187. doi:10.1093/ajhp/zxz278
- ANAVIP [Datasheet]. Franklin, TN: Laboratorios Silanes S.A. de C.V.; 2020.
- Bush SP, Green SM, Moynihan JA, Hayes WK, Cardwell MD. Crotalidae polyvalent immune Fab (ovine) antivenom is efficacious for envenomations by Southern Pacific rattlesnakes (*Crotalus helleri*). *Ann Emerg Med*. 2002;40(6):619-624. doi:10.1067/mem.2002.129939
- Resiere D, Houcke S, Pujo JM, et al. Clinical Features and Management of Snakebite Envenoming in French Guiana. *Toxins (Basel)*. 2020;12(10):662. doi:10.3390/toxins12100662
- Otero-Patiño R, Silva-Haad JJ, Barona Acevedo MJ, et al. Accidente bothrópico en Colombia: estudio multicéntrico de la eficacia seguridad de Antivipmyn-Tri®, un antiveneno polivalente producido en México. *Iatreia*. 2007;20:244-262.
- Lavonas EJ, Ruha AM, Banner W, et al. Unified treatment algorithm for the management of crotaline snakebite in the United States: Results of an evidence-informed consensus workshop. *BMC Emerg Med*. 2011;11(February). doi:10.1186/1471-227X-11-2
- Dart RC, Hurlbut KM, Garcia R, Boren J. Validation of a Severity Score for the Assessment of Crotalid Snakebite. *Ann Emerg Med*. 1996;27(3):321-326. doi:10.1016/S0196-0644(96)70267-6
- Bush SP, Ruha A-M, Seifert SA, et al. Comparison of F(ab')₂ versus Fab antivenom for pit viper envenomation: A prospective, blinded, multicenter, randomized clinical trial. *Clin Toxicol*. 2015;53(1):37-45. doi:10.3109/15563650.2014.974263
- Rubinstein AJ, Ahmed IH, Vosbikian MM. Hand Compartment Syndrome. *Hand Clin*. 2018;34(1):41-52. doi:10.1016/j.hcl.2017.09.005
- Darracq MA, Cantrell FL, Klauk B, Thornton SL. A chance to cut is not always a chance to cure- fasciotomy in the treatment of rattlesnake envenomation: A retrospective poison center study. *Toxicon*. 2015;101:23-26. doi:10.1016/j.toxicon.2015.04.014
- Cumpston KL. Is there a role for fasciotomy in Crotalinae envenomations in North America? *Clin Toxicol*. 2011;49(5):351-365. doi:10.3109/15563650.2011.59703

2. Nouveaux outils d'exploitation des données

2.1. Déterminants du risque de morsure par les vipères dans l'ouest de la France (article 4)

Travaux publiés dans *Toxicon* : Le Roux G, Guillon M, Bernard L, de Haro L, Lourdais O, Descatha A. **What drives the risk of being bitten by a viper? A fine spatial scale study in western France.** *Toxicon*. 2023 Apr 18;228:107130. doi: 10.1016/j.toxicon.2023.107130. PMID: 37080341.

Les études portant sur les morsures de vipères en France s'attachaient jusqu'ici à rapporter les conséquences cliniques de l'envenimation, évaluer l'efficacité de l'antivenin et décrire l'épidémiologie des morsures. Dans la présente étude, nous nous sommes intéressé aux tendances temporelles et spatiales de l'incidence des morsures en utilisant une échelle spatiale fine (au niveau de la municipalité).

Nous avons pris en compte les morsures de vipères enregistrées au cours des 10 dernières années dans 4 régions de l'ouest de la France correspondant à la zone de compétence du CAP Grand Ouest. Nous avons cherché les déterminants du risque des morsures d'une part et du nombre de morsures d'autre part, en tenant compte des variables suivantes : probabilité de présence de vipères, espèce (*V. aspis* ou *V. berus*), données climatiques, données touristiques (taux de fonction touristique), transformation des sols et du paysage.

Au total, 703 cas de morsures ont été retenus avec des disparités significatives sur l'ensemble du territoire étudié. Au niveau du risque individuel, les morsures sont survenues soit lors d'une activité liée au jardin (339 cas, 51,2%), soit lors d'une activité « nature » (300 cas, 45,3%). Au niveau populationnel, la probabilité de présence d'une vipère dans une commune favorise le risque de morsure (multiplié par 3 pour une variation de probabilité de 0,25 à 0,5) mais varie selon les espèces (plus faible chez *V. berus* que chez *V. aspis*). L'artificialisation des sols a également une influence significative sur les risques de morsure. Enfin, un taux de fonction touristique supérieur à 50 lits/100 habitants était fortement associé à une augmentation du risque d'occurrence et de la fréquence des morsures.

Globalement, les morsures de vipères recensées dans notre étude se concentraient sur le littoral sud de la région Pays de la Loire. Les villes côtières sont des zones d'attraction touristique importantes et sont situées à proximité de paysages semi-naturels préservés qui fournissent des habitats favorables aux vipères. Cette convergence peut favoriser les rencontres entre l'homme et la faune.

What drives the risk of being bitten by a viper? A fine spatial scale study in western France

Gaël Le Roux^{1,2}, Michaël Guillon^{3,4}, Lise Bernard¹, Luc de Haro⁵, Olivier Lourdais³, Alexis Descatha^{1,2}

¹ 'Grand Ouest' Poison Control Center, University Hospital of Angers, CEDEX 9, 49933 Angers, France

² Institut de Recherche en Santé, Environnement, Travail (IRSET, INSERM UMR_S 1085, ESTER Team), CEDEX 1, 49045 Angers, France

³ Centre d'Etudes Biologiques de Chizé, CNRS UMR 7372- Université de La Rochelle, 79360 Villiers-en-Bois, France

⁴ Cistude Nature, Chemin du Moulinat - 33185 Le Haillan, France

⁵ Poison Control Center, Academic Hospital APHM, F-13000, Marseille, France

ABSTRACT

Previous studies on viper bites in France have focused on clinical consequences of envenomation, efficacy of antivenom and epidemiology of bites. Herein, we wanted to clarify temporal and spatial patterns in bite incidence using a fine spatial scale (municipality level). We focused on viper bites recorded over the last 10 years in 4 regions of western France. We addressed the determinants of bite occurrence and number of bites considering the following variables: predicted probability of viper presence, species (*V. aspis* or *V. berus*), climatic data, tourism function rate, soil transformation and landscape use. 703 bite cases were retained with significant disparities between areas. Bites occurred either during a garden-related activity (339 cases, 51.2%) or during an activity in the countryside (300 cases, 45.3%). The probability of presence of a viper at the municipality level positively influenced the risk of being bitten (multiplied by 3 for a variation in probability of 0.25 from 0.5) but varied between species (lower in *V. berus* than *V. aspis*). Artificial land development had a positive effect on bite risks. Finally, a tourism function rate above 50 beds/100 inhabitants was strongly associated with an increase in the risk of occurrence and frequency of bites. Overall, viper bites recorded in our study were concentrated on the south coastline of Pays de la Loire region. The coastal towns are significant areas of tourist attraction and are located close to preserved semi-natural landscapes that provide favorable habitats for vipers. This convergence may favor human/wildlife encounters.

Keywords: european viper; asp viper; snakebite; risk evaluation; tourism pressure

1. INTRODUCTION

Viper bites in Europe are rare events with an overall incidence of 1.06 per 100,000 inhabitants (Chippaux, 2012). The associated burden and economic cost are much lower than in rural areas of developing countries (Africa, South East Asia, South America)(*Global snakebite burden*, 2018; Patikorn *et al.*, 2020). According to a 2012 literature review, in Europe, rural activity was also a source of bites until the beginning of the 20th century, as illustrated by the number of viper hunters in the French, British and Italian countryside (Fabien, 1947; Chippaux, 2012; Bronckers, 2020). After the WWII in France, the shift in farming practices involving mechanization, pesticide intrans and single-crop production, have fundamentally altered natural habitats, contributed to the loss of biodiversity and led to the rarefaction of human/animal encounters (European Commission, 2001). Today, the development of nature-related activities (hiking, fishing, etc.) and tourism in rural areas has changed the circumstances in which people are bitten, the age groups concerned (children), as well as the seasonality of bites (late spring and summer) (Chippaux, 2012).

Heretofore, most epidemiological studies focus only on identifying individual risk factors without addressing other relevant aspects related to snake ecology or anthropic pressure on natural habitats (Murray, Martin and Iwamura, 2020). Patterns of spatial variation in bite incidence at a fine scale are, by contrast, rare and relatively new. There are a few examples, notably in Sri Lanka (Ediriweera *et al.*, 2018; Goldstein *et al.*, 2021), in Costa Rica (Bravo-Vega *et al.*, 2019), in Bangladesh (Rahman *et al.*, 2010) or in Iran (Yousefi *et al.*, 2020). Most of them assume that the distribution of bites is mainly related to the overlap of snake and human activities. Some studies have successfully developed a mechanistic approach applying to snakebites methods used in determining the risk of zoonotic spread. For example, snake distribution and abundance models and human population density maps could be used to represent the human-snake spatial alignment that underlies human-snake contact (Martín *et al.*, 2022). Species distribution (SDM) modeling permit to clarify environmental determinant of species presence (Sillero *et al.*, 2021) and their spatial output can provide relevant tools in spatially explicit epidemiological studies.

Metropolitan France is home to four species of viper: *Vipera aspis* (asp viper), *Vipera berus* (common European adder or adder), *Vipera seoanei* (Seoane's viper) and *Vipera ursinii* (Orsini's viper, meadow viper). The latter two have an extremely limited range in France and hardly aggressive (no significant envenomation has been reported with *V. ursinii* (Orsini *et al.*, 1998). Western Palearctic vipers (Genus *Vipera*) typically have a parapatric distribution with

reduced contact zone. Broadly speaking, the Loire valley is the limit of distribution for *Vipera aspis* in the north-west and for *Vipera berus* in the south. A very narrow contact zone occurs notably in Loire Atlantique (Guiller *et al.*, no date). While hybridization is possible, the phenomenon is very rare with limited gene flow between the species (Guiller, Lourdais and Ursenbacher, 2017; Zwahlen *et al.*, 2022). These two main species are responsible for 200 to 300 bites each year in France, with large disparities between regions. The studies carried out on vipers in France have focused on the clinical consequences of envenomation, the efficacy of antivenom and the epidemiology of bites (De Haro *et al.*, 2002; Boels *et al.*, 2009; De Haro, 2012; Jollivet *et al.*, 2015).

The aim of the present study is to apply this reasoning to venomous snake bites in the north-western quarter of France, a region particularly exposed to viper envenomation. We examined the following hypothesis: (1) First, we posit that bite risks should be driven by environmental factors including seasons, with higher occurrence in summer (which correspond to viper activity period); (2) Second, bite risks should be increased by human activities and notably summer tourism that should favor the probability of encounters; (3) Third, we also hypothesized that land transformation should influence snake bite leading to an overlap between the high probability of presence of vipers and the perimeter of human activity.

2. METHODS

2.1. Study area and species occurrence

The study area includes four regions (Normandy, Brittany, Pays de la Loire, Centre-Val de Loire regions) that correspond to the area of competence of the Grand Ouest Poison Control Center (PCC). This study area is ecologically relevant since it encompasses the distribution limits of the two most widespread vipers in France, the adder (*V. berus*) and the aspic viper (*V. aspis*). The ecology of the species has been intensely studied in Western France and notably their ecophysiology, reproduction, and conservation (Guiller, Legentilhomme and Lourdais, 2012; Lourdais *et al.*, 2013; Guillon *et al.*, 2014; Dezetter *et al.*, 2021). Both species are facing important decline because of habitat degradation (Reading *et al.*, 2010; Guiller *et al.*, 2022).

2.2. Case selection and information

All cases were extracted from the French National Poisoning Cases Database, which is fed by the daily calls received by the 8 French PCCs. All cases of bites in the area of competence of the Grand Ouest PCC (Normandy, Brittany, Pays de la Loire, Centre-Val de Loire regions)

were included, whenever the imputability of a viper was considered very probable or probable, according to the following criteria:

- (a) Very probable: presence of one or two points of skin puncture compatible with a viper bite (hand up to the wrist, foot up to the ankle) with signs of envenomation such as local oedema, pain, bleeding from the skin puncture.
- (b) Probable: in case of lesions of doubtful aspect, observation of a viper (identified as such by the toxicologist) in the immediate vicinity of the victim.

This selective approach was important since other type of bites or small wounds can be mistakenly attributed to vipers by the public because of a lack of knowledge. The species involved in the bite is only accessible in very rare cases (sufficiently clear photo of the animal, the killing of the animal, etc.).

The date and location of bites and the activity at the time of the bite were the only data collected for the study. When known, the municipality where the bite occurred was the elementary unit of space. Failing that, it was the commune where the nearest distributing post office (identified by its postal code) was located. If no bite location was indicated, the commune of the hospital where the patient was treated was considered. Because bite data are retrospective they may be overclouded by approximations, particularly regarding their exact location. The communal unit is the most detailed information that can legitimately be expected from a telephone response to an emergency.

The activity at the time of the bite was categorized into four types:

- (1) activity in a wilderness area (hiking, climbing, swimming, etc.),
- (2) activity in a private or public garden (gardening, mowing the lawn, etc.),
- (3) activity on the public path (on the street, on the roadside, etc.),
- (4) activity in another type of place or unknown.

The biting circumstance was considered with three categories:

- (1) voluntary when it resulted from a voluntary interaction with the animal (attempt to catch, kill, handle),
- (2) professional when it occurred during the victim's professional activity.
- (3) accidental (all other cases).

2.3. Explanatory variables considered

2.3.1. *Viper occurrence*

The probability of occurrence of vipers was determined in a previous work, based on correlative models of species distribution (Guillon, 2012) using occurrence data at the municipality level gathered over the last 30 years by the French herpetological society (SHF) from regional conservation organizations and herpetologists' observations . The correlative models use relationships between field observations (occurrence), and climatic variables to project the realized niche. Environmental variable used included temperature and precipitation data (AURELHY, METEO-FRANCE corresponding to the 1971-2000 period) and monthly interpolated solar irradiation database (PVGIS © European Communities). Spatial projections were obtained for the probability of the presence of *V. berus* (the adder) and *V. aspis* (the asp viper). The accurate determination of the species involved in the bite is difficult to obtain notably because the two species are quite similar. Therefore, we determined the species involved at the site from the highest probability of presence. In the Pays de la Loire and Centre-Val de Loire regions *V. aspis* was the most frequent species (76.1% and 86.3% of communes respectively) and the average presence probability of *V. aspis* was 0.55 and 0.46 respectively. In turn *V. berus* was dominant in Normandy and Brittany (in 99.7% and 97% of the municipalities respectively). Its probability of presence was 0.51 and 0.63, respectively.

2.3.2. *Climatic conditions*

The meteorological data were extracted from the International Surface Synoptic Observations (SYNOP) circulating on the World Meteorological Organisation (WMO) Global Telecommunication System (GTS) (Météo-France, no date). The data extracted were daily minimum, maximum and mean temperatures, and daily sunshine duration in hours. Sunshine's duration is the time during which a location is subject to effective insolation, i.e. sufficient solar radiation to produce distinct shadows. A total of 27 SYNOP stations were used. The data was not available for all the municipalities in the area. Therefore, each municipality was assigned the climate data of the nearest SYNOP station. The average distance between a municipality and the nearest station was 31.52 km.

2.3.3. *Landscape attributes*

As a first approach, the artificial modification of land variable was used. This is a public data produced by the French Observatory for Soil Artificialization which reflects the transformation of natural, agricultural and forestry areas by urban or industrial development operations (Cerema, no date).

The land cover at the local level was obtained from CORINE Land Cover (CLC) (Union Européenne, 2018). This is a biophysical inventory of land cover and its evolution according to a 44-item nomenclature. This inventory is produced by visual interpretation of satellite images. The production scale is 1:100,000. CLC is used to map homogeneous land use units with a minimum surface area of 25 ha. The latest version (2018) was used with the following land-use items: 111, continuous urban fabric; 112, discontinuous urban fabric; 12, industrial, commercial and transport units; 13, mine, dump and construction sites; 14, artificial, non-agricultural vegetated areas; 21, arable land; 22, permanent crops; 23, pastures; 24, heterogeneous agricultural areas; 32, scrub or herbaceous vegetation associations; 33, open spaces with little or no vegetation; 4, wetlands; 5, waters. The amount of each item was related to the area of the municipality.

2.3.4. Demographic data

The data on resident population and communal area are taken from the National Institute of Statistics and Economic Studies (INSEE), the public agency responsible for the production, analysis, and publication of official statistics in France (Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques, 2021).

The communal density grid is a variable that characterizes municipalities according to the distribution of their population in their territory. Thus, the more concentrated and numerous the population is, the denser the municipality is considered to be. In addition to the three levels of density defined at European level (densely populated municipalities, intermediary density municipalities and rural municipalities), France has divided the so-called rural municipalities into sparsely populated and very sparsely populated municipalities, in order to refine the description of sparsely populated territories (Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques, 2022).

2.3.5. Tourism intensity

The tourism variables are calculated based on the number of tourist beds offered by each municipality, which is public data produced by INSEE.

The tourist function rate is the ratio between the tourist accommodation capacity of municipalities (number of tourist beds) and their year-round resident population. It is an indicator of tourist pressure that makes it possible to quantify the theoretical multiplication of the population in periods of tourist influx. For example, a municipality with a tourist function

rate of 100 beds per 100 inhabitants will be able to welcome as many visitors as it has permanent inhabitants. The tourist density is a complementary variable, expressed as the number of tourist beds per km². We also considered the share of second homes in the housing stock of each commune. This is also public data produced by INSEE.

2.4. Statistics

The statistics were carried out using R software (R version 4.0.3). We first considered the occurrence, per municipality, of at least one bite (0/1) in 10 years. We also considered the total number of bites per municipality over the same period

2.4.1. Univariate Analysis

Quantitative variables are reported as mean (SD). We performed Fisher's exact test or Pearson's Chi-squared test as allowed by the conditions of application. Qualitative data (activity and circumstances, location and date of bite, viper species) and categorical variables were expressed as n (%). We analysed them using Welch Two Sample t-test.

2.4.2. Bite occurrence models

We used a logistic regression to determine the variables influencing the occurrence of at least one bite in each municipality. The variables defined a priori according to the literature data (probability of viper presence, viper species, average annual temperature, tourism function rate and soil transformation) were introduced in the first model.

The search for other potential adjustment variables involved a second penalized regression model of the LASSO (Least About Shrinkage and Selection Operation) (R-package 'glmnet'). The penalty coefficient (lambda) was chosen to provide an estimation error of less than one standard deviation from the minimum error obtained by 10-fold cross-validation, while being as parsimonious as possible. We kept the variables that had a coefficient different from 0 with this lambda coefficient. Finally, an approach using a backward and forward stepwise algorithm was also used, based on a full logistic model, and after deleting multicollinear variables (variance inflation factor > 5). The quality of the models was assessed by their AIC and BIC index, the deviance, estimated by the pseudo-R² (rate of variance explained by the model), the error rate of the model after performing a confusion matrix (threshold of probability of bite at 0.5), as well as the AUC of the corresponding ROC curve.

2.4.3. Bite number models

As bites are rare events but for which regional disparities exist, it is necessary to check the absence of overdispersion of the data and to take into account a number of zero observations that is much higher than what the Poisson distribution would suggest. We used Zero-inflated Negative binomial and Negative binomial hurdle models were each fit to the data with general linear regression (R-packages 'AER', 'MASS' and 'pscl'). The dependent variable was the count of bites in 10 years. Independent variables were those that have been used for the binomial logistic regression. We used the same predictors both in the count part and the logit part of the zero-inflated models.

Various statistical tests were applied to evaluate over-dispersion and compare model fit. For negative binomial models, the dispersion parameters were tested for difference from zero with t-statistics. To assess the goodness-of-fit of models, likelihood and AIC were determined.

3. RESULTS

3.1. Descriptive analysis

Over the study period (January 2012 to May 2021), 703 bite cases were recorded in 488 municipalities of the four regions covered (Figure 1). The Pays de la Loire region was the region with the highest number of bites (41.8%, 294 cases), followed by the Centre-Val de Loire region (28.0%, 197 cases), Brittany (22.9%, 161 cases) and finally, Normandy (7.3%, 51 cases). This change was significant ($p < 0.001$).

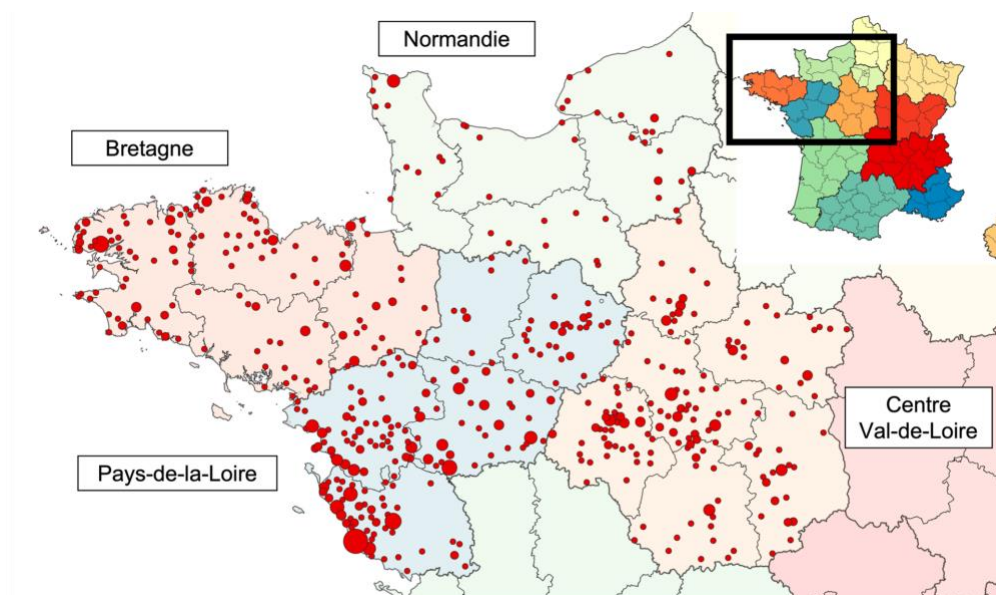


Figure 1. Study area and location of bite cases. Each circle corresponds to a municipality where at least one bite was observed. The area of the circle corresponds to the number of bites observed.

An important disparity was observed in the number of bites, which reached 18 in one municipality of the Vendée coast. The observed mean of the number of bites was 0.102, while the observed variance was 0.240, indicating an overdispersion of the data, confirmed by a dispersion test ($z = 3.6332$, $p\text{-value} < 0.0001$). To explore the excess of null observations, we visually examined the data. The Poisson distribution underestimates the null observations and overestimates the number of communes with a single bite.

3.2. Bite circumstances

Bites occurred mainly in the second and third quarters (660 cases, 93.9%, $p=0.0016$), with a maximum in July (162 cases). During the day, 92.7% of bites (652 cases) occurred between 8:00 a.m. and 9:00 p.m., with 41.4% (270 cases) occurring between 3:00 p.m. and 6:00 p.m.

The bites either occurred during a garden-related activity (339 cases, 51.2%) or during an activity in the countryside (300 cases, 45.3%). Seven cases occurred on the public road. For the other cases (57 cases, 8.1%), the location or activity was unknown.

The majority of bites (502 cases, 75.8%) were the result of a fortuitous encounter with the animal. Only fifty-one patients (7.7%) were bitten while attempting to interact with the animal (e.g., to catch it, to photograph it). There was no significant difference between the two species regarding the circumstances of bites ($p < 0.9$). However, bites in the countryside were significantly more frequently associated with *V. berus* than with *V. aspis* (55.4% vs. 42.7%, $p=0.0314$).

3.3. Probability of being bitten at municipal level

The occurrence of a bite in the municipalities according to species characteristics, climate, resident and tourist population and land use is described in Table 1 (next page).

A first a priori model (model 0) was run to determine the variables that significantly affect the risk of at least one bite occurring in the period considered (see Supplementary Material 1). We also introduced a first notion of land use represented by the artificial transformation of the soils. It was found significantly ($p < 0.001$) that as the proportion of degraded land in the municipality increased, so did the risk of at least one bite occurring there. The effect of the model 0 variables on the predicted probability of bite is summarized in Figure 2 (see below).

Table 1. Features of the municipalities in terms of species data, climate, tourist and resident population and land use, according to the occurrence or not of at least 1 bite in 10 years (OR: odd ratio, Ref: variable level take as reference). There are 6852 municipalities in the region of interest, of which 488 had 703 bites.

Number of bites in the municipality in 10 years	None, N = 6364	At least one bite, N = 488	OR (95% CI)	p
Viper species				<0.001
<i>Vipera berus</i>	4,166 (65%)	185 (38%)	Ref.	Ref.
<i>Vipera aspis</i>	2,198 (35%)	303 (62%)	3.10 (2.57-3.76)	<0.001
Probability of viper presence	0.52 (0.13)	0.57 (0.13)	21.41 (10.29-44.89)	<0.001
Average daily sunshine duration (h)	5.02 (0.44)	5.25 (0.46)	3.58 (2.84-4.55)	<0.001
Average annual sunshine duration (h)	1,744.92 (150.90)	1,825.38 (154.14)	1.00 (1.00-1.00)	<0.001
Average annual temperature (°C)	11.79 (0.56)	12.21 (0.52)	3.88 (3.26-4.64)	<0.001
Annual average minimum temperature (°C)	7.69 (0.56)	8.01 (0.65)	2.82 (2.37-3.37)	<0.001
Annual average maximum temperature (°C)	16.59 (0.90)	17.11 (0.89)	2.04 (1.81-2.30)	<0.001
Tourist density (number of beds/km2)				<0.001
≤ 10	5,744 (90%)	331 (68%)	Ref.	Ref.
11 – 20	174 (2.7%)	38 (7.8%)	3.79 (2.59-5.42)	<0.001
21 – 50	217 (3.4%)	59 (12%)	4.72 (3.44-6.38)	<0.001
51 – 100	90 (1.4%)	24 (4.9%)	4.63 (2.85-7.24)	<0.001
> 100	137 (2.2%)	36 (7.4%)	4.56 (3.07-6.62)	<0.001
Tourism function rate (number of beds/100 inhabitants)				<0.001
< 50	6,170 (97%)	449 (92%)	Ref.	Ref.
50 – 99	103 (1.6%)	17 (3.5%)	2.27 (1.30-3.72)	0.002
100 – 199	67 (1.1%)	15 (3.1%)	3.08 (1.68-5.28)	<0.001
≥ 200	22 (0.3%)	7 (1.4%)	4.37 (1.72-9.80)	<0.001
Percentage of secondary residences	11.53 (11.39)	11.59 (14.37)	1.00 (0.99-1.01)	>0.9
Communal density scale				<0.001
High density	59 (0.9%)	25 (5.1%)	Ref.	Ref.
Medium density	431 (6.8%)	100 (20%)	0.55 (0.33-0.93)	0.022
Low density	4,434 (70%)	324 (66%)	0.17 (0.11-0.28)	<0.001
Very low density	1,439 (23%)	39 (8.0%)	0.06 (0.04-0.11)	<0.001
Artificial development of land (% of municipal area)				<0.001
< 1%	1,847 (29%)	35 (7.2%)	Ref.	Ref.
1 – 4%	2,176 (34%)	167 (34%)	4.05 (2.84-5.95)	<0.001
5 – 9%	1,186 (19%)	96 (20%)	4.27 (2.91-6.41)	<0.001
10 – 49%	1,055 (17%)	152 (31%)	7.60 (5.29-11.23)	<0.001
≥ 50%	99 (1.6%)	38 (7.8%)	20.26 (12.27-33.58)	<0.001
Continuous urban fabric				<0.001
< 1%	6,328 (99%)	440 (90%)	Ref.	Ref.
≥ 1%	36 (0.6%)	48 (9.8%)	19.18 (12.35-30.04)	<0.001
Heterogeneous agricultural areas				<0.001
< 25%	5,078 (80%)	322 (66%)	Ref.	Ref.
25 – 49%	1,078 (17%)	145 (30%)	2.12 (1.72-2.60)	<0.001
≥ 50%	208 (3.3%)	21 (4.3%)	1.59 (0.97-2.47)	0.049
Industrial, commercial and transport units				<0.001
< 5%	6,022 (95%)	396 (81%)	Ref.	Ref.
≥ 5%	342 (5.4%)	92 (19%)	4.09 (3.17-5.24)	
Arable land				<0.001
< 25%	1,645 (26%)	199 (41%)	Ref.	Ref.
25 – 49%	2,014 (32%)	170 (35%)	0.70 (0.56-0.86)	<0.001
≥ 50%	2,705 (43%)	119 (24%)	0.36 (0.29-0.46)	<0.001

Pastures				<0.001
< 25%	4,147 (65%)	389 (80%)	Ref.	Ref.
25 – 49%	1,392 (22%)	75 (15%)	0.57 (0.44-0.74)	<0.001
≥ 50%	825 (13%)	24 (4.9%)	0.31 (0.20-0.46)	<0.001
Discontinuous urban fabric				<0.001
< 10%	5,352 (84%)	304 (62%)	Ref.	Ref.
10 – 24%	772 (12%)	117 (24%)	2.67 (2.12-3.34)	<0.001
25 – 49%	184 (2.9%)	53 (11%)	5.07 (3.63-6.98)	<0.001
≥ 50%	56 (0.9%)	14 (2.9%)	4.40 (2.33-7.77)	<0.001
Artificial, non-agricultural vegetated areas				<0.001
< 5%	6,256 (98%)	466 (95%)	Ref.	Ref.
≥ 5%	108 (1.7%)	22 (4.5%)	2.73 (1.67-4.28)	<0.001
Mine, dump and construction sites				0.035
< 1%	6,090 (96%)	457 (94%)	Ref.	Ref.
≥ 1%	274 (4.3%)	31 (6.4%)	1.51 (1.01-2.18)	0.035
Permanent crops				<0.001
< 5%	6,206 (98%)	450 (92%)	Ref.	Ref.
≥ 5%	158 (2.5%)	38 (7.8%)	3.32 (2.27-4.73)	<0.001
Scrub and/or herbaceous vegetation associations				<0.001
< 5%	6,123 (96%)	454 (93%)	Ref.	Ref.
≥ 5%	241 (3.8%)	34 (7.0%)	1.90 (1.29-2.72)	<0.001
Open spaces with little or no vegetation				>0.9
< 0.5%	6,357 (100%)	488 (100%)		
≥ 0.5%	7 (0.1%)	0 (0%)		
Wetlands				<0.001
< 5%	6,159 (97%)	445 (91%)	Ref.	Ref.
≥ 5%	205 (3.2%)	43 (8.8%)	2.90 (2.04-4.05)	<0.001
Waters				0.002
< 5%	6,148 (97%)	458 (94%)	Ref.	Ref.
≥ 5%	216 (3.4%)	30 (6.1%)	1.86 (1.23-2.72)	0.002

An a priori model (model 1) with the detailed land-use items (according to CLC) and the search for complementary explanatory variables by a LASSO type model (model 2) and a model based on a selection algorithm (model 3) were carried out (see Supplementary Material 1). We also introduced land use variables in model 1, namely the part of continuous urban fabric and the part of heterogeneous agricultural environment. Models 2 and 3 also retained these variables, while identifying others (part of discontinuous urban fabric and arable land).

Given the OR value of the species variable, we analyzed two data subgroups corresponding to the two species. On each of these data subgroups, we applied an a priori model, using the variables of model 0 (Figure 3). The risk of being bitten increased with snake probability of presence but the effect was stronger in *V. berus* than *V. aspis* (OR = 50.4 vs 14.3). The ORs are similar for the communal density grid and artificial development of land variables. However, there was a difference between the two species for the mean annual temperature variable, with the OR being significantly different from 1 (2.86) only for *V. berus*. We confirmed that by demonstrating a significant interaction ($p < 0.001$) between the species variable and annual mean temperature in model 0 (OR=0.34) (Figure 4). Finally, the tourist

function rate does not seem to significantly influence the risk of being bitten by *V. berus*, whereas its increase is a favourable factor in the case of *V. aspis*.

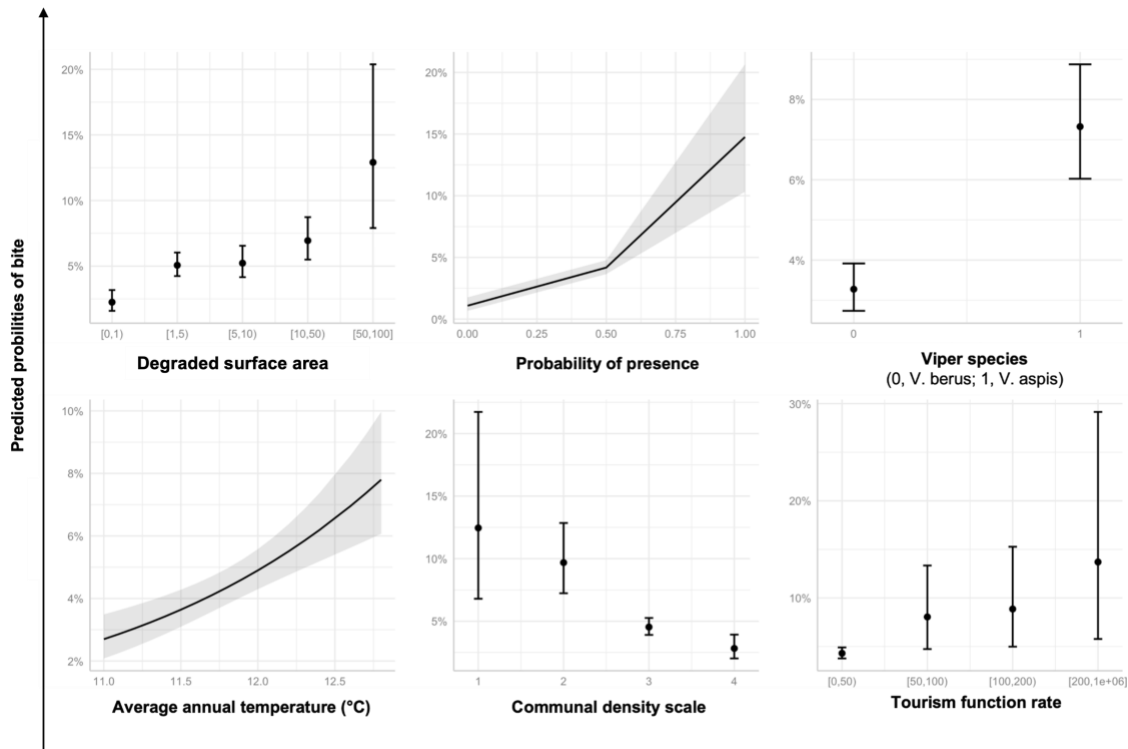


Figure 2. Effect of model 0 variables (a priori) on the predicted probability of bite, in 10 years.

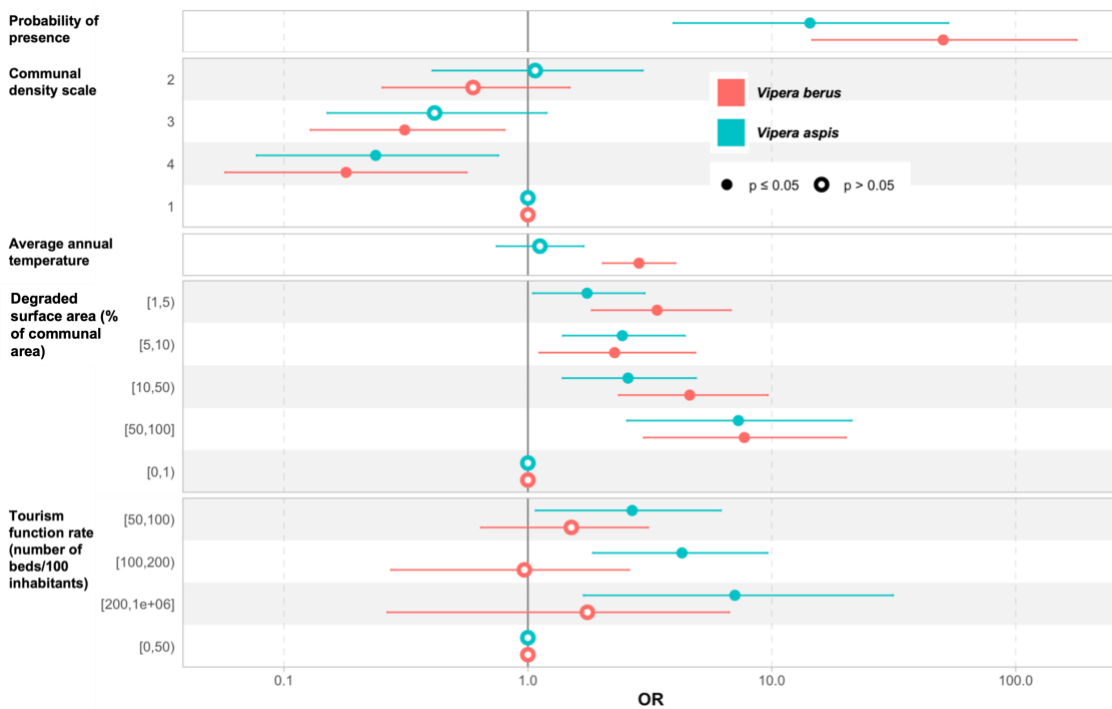


Figure 3. Comparison of the odd ratios (OR) of the variables used in model 0 according to the most likely species in each commune.

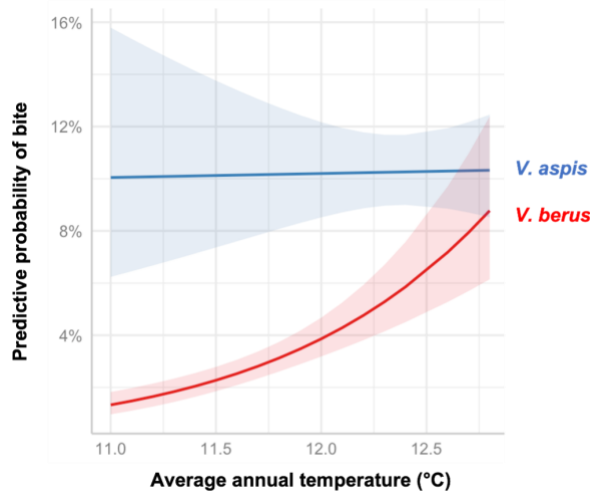


Figure 4. Effect of the interaction between mean annual temperature and viper species on bite probability.

3.4. Determinant of bite numbers

Model 4 (Zero-Inflated Negative Binomial) indicates that none of the independent variables tested appear to affect the number of structural zeros, i.e. whether or not zero bite observations are part of the counting pattern. In contrast, according to Model 5 (Hurdle Negative Binomial), in the presence of *V. aspis*, when the probability of viper presence is high and when the mean annual temperature increases, it becomes more likely that at least one bite is observed (see Supplement Material 2). In both models, the risk of a higher number of bites increases significantly with an increase in the degraded surface area (from more than 10% in model 5, and even 1% in model 4), and decreases when the communal density decreases (low-density and very low-density communes). In model 4, the increase in the probability of the presence of vipers as well as the increase in the tourist function rate above 100 beds/100 inhabitants positively influences the number of bites.

4. DISCUSSION

Snake bites resulting from human-animal encounters vary both seasonally and geographically. To our knowledge, this study is the only one to develop a spatially informed approach to the risk of viper bites, in four regions where the risk seems to be the highest in France (Jollivet *et al.*, 2015). As expected, viper's probability of presence extracted from correlative modelling at the municipality level positively influenced the risk of being bitten (multiplied by 3 for a variation in probability of 0.25 from 0.5). This variable also explained the variation in the number of bites as shown by the counting statistic models. Bites were more frequent in Pays de la Loire than in Centre region and more frequent in Bretagne than in Normandie.

The period of highest activity for vipers in the summer, especially for males and breeding females. Accordingly, the peak of bites occurs in June and July. Winter bites are exceptional and are most likely the result of animals being disturbed in their winter retreat. Regarding climatic conditions, it has already been shown that temperature and solar radiation parameters have a strong influence on the probability of presence of vipers in the region, with a strong contrast between the two species. The adder is able to withstand relatively cold weather conditions when compared to the asp viper (Lourdais *et al.*, 2013). Our logistic regressions show that the mean annual temperature played a significant role in the bite risk (a variation of +1°C multiplies the risk by 1.83 to 1.92 depending on the model). There was a significant interaction between species and mean annual temperature. Interpreting the interaction with reference to how temperature affected the species variable, the risk of biting by *V. aspis* appeared to be constant while it gradually increased for *V. berus*. This result must be tempered with our own observations of bites, which occurred at rather milder temperatures, and on average lower in municipalities where *V. berus* is predominant. This result likely reflects contrasted thermal ecology between the two species (Lourdais *et al.*, 2013).

Habitat is an important variable in explaining the distribution of the asp viper and adder (Gentilli *et al.*, 2011; Guillon, 2012). We therefore expect the risk of bites to follow the same trends. The hedgerow landscape is an important part of the living environments of both species, as they are rich in hedgerows. Snakes appreciate hedgerows for their richness in prey and for their numerous refuges, as well as for the herbaceous margin at the foot of the hedge used for basking activities (Lourdais *et al.*, 2015). In France, a land-use study of *V. aspis* observation stations carried out in Burgundy showed that dry grasslands, but also semi-open environments (corresponding in particular to fallow lands or other bushy areas) have the highest levels, clearly above those of the study sample or their regional share (Varanguin and Sirugue, 2012). Thus, municipalities where associations of hedgerows or edges, but also perennial crops (only in univariate analysis) exceed 5% of the territory have an increased risk of being bitten, as compared to municipalities where the territory is composed of meadows or arable land, which are open environments. In general, *V. berus* prefers herbaceous and more humid microhabitats (Guillon *et al.*, 2014). It is often found in peat bogs, rocky pastures and wet meadows (Dewynter, 2011).

In support with our hypothesis, we have also shown that soil transformation had a positive effect on the risk of bites. In the same way, the more the land is artificially modified, the more the number of bites increases. Using a land-use approach, we observed the same trend: denser urban cover increased the risk of bites. Similarly, the lower the municipal density, the

lower the bite risk. It has already been shown in northern Italy (Lombardy) that urban areas have a highly positive effect on the presence of the asp viper (compared to the adder). One hypothesis put forward by the authors of this study is that urban areas constitute thermophilic habitats that could be selected by the asp viper (Gentili *et al.*, 2011). Heat-storing solid and rocky substrates (including asphalt) are good places for thermoregulation (Varanguin and Sirugue, 2012). The presence of traffic routes (streets, car parks, in industrial and commercial areas) and waste dumps or areas under construction (only in the univariate approach) are thus factors that increased the risk of a bite occurring in our series. The 7 cases of bites on the public highway illustrate this. However, dense cities do not represent a habitat of choice for these animals and the positive effect would only be due to similar "ecological preferences" on the part of vipers and humans (Gentili *et al.*, 2011). We found that more than half of the bites occurred in the individual homes (terrace, lawn) during a garden-related activity (weeding, mowing, playing in the lawn, etc.), which would indicate municipalities with many greenery areas, both individual (private gardens, vegetable gardens) and public.

The convergence of habitats selection should favour human/wildlife encounters (Soulsbury and White, 2015; König *et al.*, 2020). The coastal towns of the Pays de la Loire and Brittany and the preserved agricultural landscapes (Vendée bocage in the Pays de la Loire) are areas of tourist attraction. The municipalities with a high tourist function are concentrated on the coast and in the mid-mountain areas. Only 6% of the national population resides year-round in the 6,000 French municipalities with a tourist function rate of over 100 beds per 100 inhabitants, even though these municipalities account for 60% of the supply of tourist beds (Gauche and Service de l'observation et des statistiques, 2017). The increase in the tourism function rate above 50 beds/100 inhabitants is strongly associated with an increase in the risk of occurrence and frequency of bites, whatever the statistical approach considered (univariate, binomial or counting). Similarly, but only in the univariate approach, the bites tended to take place in the communes with the highest proportion of second homes. Some tourist activities, which are practiced in the summer, do favour encounters with snakes. Nearly half of the bites were observed during an activity related to nature (hiking, camping) in the period under consideration. When comparing the role of tourism pressure on the risk of bites for each of the two species, it was only significant for *V. aspis*. Importantly, the reasoning we have adopted also make the approximation that any encounter between man and animal results in a bite, which is not necessarily the case. It depends on the behavioural traits of the species or the circumstances of the human/animal encounter (Martín *et al.*, 2022). Simple measure can be applied to minimize bite risk from vipers since these shy animals will first respond to

disturbance by feeling or using display behavior. Bite is only the last defensive option, and notably when escape is not possible.

Overall, the viper bites recorded in our study are concentrated on the south coastline of Pays de la Loire region, where *V. aspis* is the most likely species but also the area that is subject to the greatest tourist pressure in our area of interest (in terms of the rate of tourist activity).

This study was carried out on data collected over a period of more than 10 years. This is a relatively long period of time on the scale of the territory, during which the landscape of western France may have undergone profound local changes, particularly in response to changes in demography, agricultural practices and tourist demand (Godron and Forman, 1983). The same applies to viper populations with both species showing important declines in the area in relation with habitat degradation (Guiller *et al.*, 2022). The adder seems to be much more sensitive than the asp viper to landscape transformations, such as cultivation, pine forestation or the drying up of wetlands (Dewynter, 2011). Even though the asp viper is influenced by human activities that reduce its colonization in some areas, it currently has a higher recolonization dynamic with a greater degree of dispersion than the adder (Ursenbacher and Fumagalli, 2005). The impact of climatic changes and extreme weather events on the future distribution of the two species require specific attention.

Finally, precise knowledge of the municipalities where the risk of being bitten could be the highest is of great interest because it allows public decision-makers to put in place measures to prevent the public from being bitten and to protect areas where vipers are present. It can also be a tool to better distribute antivenoms, expensive products for which shortages are possible (Boels *et al.*, 2020). However, care should be taken as this is a double-edged sword that could lead to the desertion of tourists or worse to the destruction of vipers or their habitats.

5. REFERENCES

- Boels, D., Hamel, J.F., Le Roux, G., Labadie, M., 2020. Snake bites by European vipers in Mainland France in 2017–2018: comparison of two antivenoms Viperfav® and Viperatab®. Clinical.
- Boels, D., Harry, P., Haro, L., Quistinic, P., Clerc, M.-A., Lourdais, O., 2009. La Banque Des Sérums Antivenimeux (BSA) et La Prise En Charge Des Envenimations Par Serpents Exotiques En France. ” Urgence Pratique 94, 41–44.
- Bravo-Vega, C.A., Cordovez, J.M., Renjifo-Ibáñez, C., Santos-Vega, M., Sasa, M., 2019. Estimating snakebite incidence from mathematical models: A test in Costa Rica. PLoS Negl. Trop. Dis. 13, e0007914. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007914>
- Bronckers, R., 2020. Viper Hunters! Portraits of a vanished profession, Herpetological volumes. European Snake Society.

- Cerema, n.d. Portail de l'artificialisation des sols [WWW Document]. URL <https://artificialisation.developpement-durable.gouv.fr> (accessed 4.8.22).
- Chippaux, J.-P., 2012. Epidemiology of snakebites in Europe: a systematic review of the literature. *Toxicon* 59, 86–99. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2011.10.008>
- CORINE Land Cover, 2018.
- de Haro, L., 2012. Management of snakebites in France. *Toxicon* 60, 712–718. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2012.03.013>
- De Haro, L., Robbe-Vincent, A., Saliou, B., 2002. Unusual neurotoxic envenomations by *Vipera aspis aspis* snakes in France. *Hum. Exp. Toxicol.*
- Dewynter, N., 2011. Vipère péliade, in: Liste Rouge Des Vertébrés Terrestres En France-Comté.
- Dezetter, M., Le Galliard, J.F., Guiller, G., Guillon, M., Leroux-Coyau, M., Meylan, S., Brischoux, F., Angelier, F., Lourdais, O., 2021. Water deprivation compromises maternal physiology and reproductive success in a cold and wet adapted snake *Vipera berus*. *Conserv Physiol* 9, coab071. <https://doi.org/10.1093/conphys/coab071>
- Ediriweera, D.S., Diggle, P.J., Kasturiratne, A., Pathmeswaran, A., Gunawardena, N.K., Jayamanne, S.F., Isbister, G.K., Dawson, A., Laloo, D.G., de Silva, H.J., 2018. Evaluating temporal patterns of snakebite in Sri Lanka: the potential for higher snakebite burdens with climate change. *Int. J. Epidemiol.* 47, 2049–2058. <https://doi.org/10.1093/ije/dyy188>
- European Commission, 2001. Communication from the Commission to the Council and the European Parliament - Biodiversity Action Plan for Agriculture.
- Fabien, C.F., 1947. Vipers and viper hunters. *Prod. Pharm.* 2, 544–549.
- Gauche, M., 03/2017. La fonction touristique des territoires : facteur de pression ou de préservation de l'environnement ? Ministère de l'environnement, de l'énergie et de la mer en charge de relations internationales sur le climat.
- Gentilli, A., Sacchi, R., Mangiacotti, M., Scali, S., 2011. A tribute to Hubert Saint Girons: niche separation between *Vipera aspis* and *V. berus* on the basis of distribution models. *Amphib-reptil.* 32, 223–233. <https://doi.org/10.1163/017353711X562171>
- Global snakebite burden (No. A71/17), 2018. . World Health Organization. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.63.3>
- Godron, M., Forman, R.T.T., 1983. Landscape modification and changing ecological characteristics, in: *Ecological Studies, Ecological Studies: Analysis and Synthesis*. Berlin, Heidelberg, New York NY. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp. 12–28. https://doi.org/10.1007/978-3-642-69137-9_2
- Goldstein, E., Erinjery, J.J., Martin, G., Kasturiratne, A., Ediriweera, D.S., de Silva, H.J., Diggle, P., Laloo, D.G., Murray, K.A., Iwamura, T., 2021. Integrating human behavior and snake ecology with agent-based models to predict snakebite in high risk landscapes. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 15, e0009047. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009047>
- Guiller, Delemarre, Charles, Legentilhomme, n.d. Actualisation de la zone de contact entre *Vipera berus* et *Vipera aspis* dans le département de la Loire-Atlantique (France). *Bull. Soc. Herp. Fr.*
- Guiller, G., Legentilhomme, J., Boissinot, A., Blouin-Demers, G., Barbraud, C., Lourdais, O., 2022. Response of farmland reptiles to agricultural intensification: Collapse of the common adder *Vipera berus* and the western green lizard *Lacerta bilineata* in a hedgerow landscape. *Anim. Conserv.* <https://doi.org/10.1111/acv.12790>
- Guiller, G., Legentilhomme, J., Lourdais, O., 2012. Stratégies reproductrices de trois espèces de serpents vivipares en situation de sympatrie en Loire-Atlantique (44): *Vipera berus* (Linnaeus, 1758), *Vipera aspis* (Linnaeus, 1758) et *Coronella austriaca* (Laurenti, 1768). *Bulletin de la Société herpétologique de France* 123–143.

- Guiller, G., Lourdais, O., Ursenbacher, S., 2017. Hybridization between a Euro-Siberian (*Vipera berus*) and a Para-Mediterranean viper (*V. aspis*) at their contact zone in western France. *J. Zool.* 302, 138–147. <https://doi.org/10.1111/jzo.12431>
- Guillon, M., 2012. De la physiologie à la répartition : adaptations climatiques et sensibilité thermique chez une relique glaciaire (PhD). Université de Poitiers.
- Guillon, M., Guiller, G., DeNardo, D.F., Lourdais, O., 2014. Microclimate preferences correlate with contrasted evaporative water loss in parapatric vipers at their contact zone. *Can. J. Zool.* 92, 81–86. <https://doi.org/10.1139/cjz-2013-0189>
- Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques, 2022. La grille communale de densité à 4 niveaux [WWW Document]. INSEE. URL <https://www.insee.fr/fr/information/2114627> (accessed 4.8.22).
- Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques, 2021. Recensement de la population 2018.
- Jollivet, V., Hamel, J.F., de Haro, L., Labadie, M., Saponi, J.M., Cordier, L., Villa, A., Nisse, P., Puskarczyk, E., Berthelon, L., Harry, P., Boels, D., 2015. European viper envenomation recorded by French poison control centers: A clinical assessment and management study. *Toxicon* 108, 97–103. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2015.09.039>
- König, H.J., Kiffner, C., Kramer-Schadt, S., Fürst, C., Keuling, O., Ford, A.T., 2020. Human-wildlife coexistence in a changing world. *Conserv. Biol.* 34, 786–794. <https://doi.org/10.1111/cobi.13513>
- Lourdais, O., Dupoué, A., Boissinot, A., Grillet, P., Guiller, G., Morin-pinaud, S., 2015. La haie : un habitat essentiel à la conservation des reptiles dans les paysages agricoles. *Faune sauvage* 308.
- Lourdais, O., Guillon, M., Denardo, D., Blouin-Demers, G., 2013. Cold climate specialization: adaptive covariation between metabolic rate and thermoregulation in pregnant vipers. *Physiol. Behav.* 119, 149–155. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2013.05.041>
- Martín, G., Erinjery, J.J., Ediriweera, D., de Silva, H.J., Laloo, D.G., Iwamura, T., Murray, K.A., 2022. A mechanistic model of snakebite as a zoonosis: Envenoming incidence is driven by snake ecology, socioeconomics and its impacts on snakes. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009867>
- Météo-France, n.d. Données SYNOP essentielles OMM.
- Murray, K.A., Martin, G., Iwamura, T., 2020. Focus on snake ecology to fight snakebite. *Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32510-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32510-3)
- Orsini, P., de Haro, L., Arribas, O.J., Baron, J.P., Mossot, M., 1998. Envenimation par vipère d'Orsini : 8 observations. *La Presse Médicale* 27, 1277*1278.
- Patikorn, C., Leelavanich, D., Ismail, A.K., Othman, I., Taychakhoonavudh, S., Chaiyakunapruk, N., 2020. Global systematic review of cost of illness and economic evaluation studies associated with snakebite. *J. Glob. Health* 10, 020415. <https://doi.org/10.7189/jogh.10.020415>
- Rahman, R., Faiz, M.A., Selim, S., Rahman, B., Basher, A., Jones, A., d'Este, C., Hossain, M., Islam, Z., Ahmed, H., Milton, A.H., 2010. Annual incidence of snake bite in rural bangladesh. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 4, e860. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000860>
- Reading, C.J., Luiselli, L.M., Akani, G.C., Bonnet, X., Amori, G., Ballouard, J.M., Filippi, E., Naulleau, G., Pearson, D., Rugiero, L., 2010. Are snake populations in widespread decline? *Biology Letters*. <https://doi.org/10.1098/rsbl.2010.0373>

- Sillero, N., Arenas-Castro, S., Enriquez-Urzelai, U., Vale, C.G., Sousa-Guedes, D., Martínez-Freiría, F., Real, R., Barbosa, A.M., 2021. Want to model a species niche? A step-by-step guideline on correlative ecological niche modelling. *Ecol. Modell.* 456, 109671. <https://doi.org/10.1016/j.ecolmodel.2021.109671>
- Soulsbury, C.D., White, P.C.L., 2015. Human–wildlife interactions in urban areas: a review of conflicts, benefits and opportunities. *Wildl. Res.* 42, 541–553. <https://doi.org/10.1071/WR14229>
- Ursenbacher, S., 2005. Phylogéographie des principales vipères européennes (*Vipera ammodytes*, *V. aspis* et *V. berus*), structuration génétique et multipaternité chez *Vipera berus* (PhD). Faculté de Biologie et de Médecine de l'Université de Lausanne.
- Varanguin, N., Sirugue, D., 2012. Vipère aspic. *Revue Scientifique Bourgogne Nature Hors série* 12.
- Yousefi, M., Kafash, A., Khani, A., Nabati, N., 2020. Developing snakebite risk model using venomous snake habitat suitability as an indicating factor: An application of species distribution models in public health research. *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.04.06.027342>
- Zwahlen, V., Lourdais, O., Ursenbacher, S., Guiller, G., 2022. Rare genetic admixture and unidirectional gene flow between *Vipera aspis* and *Vipera berus* at their contact zone in western France. *Amphib-reptil.* 43, 181–194. <https://doi.org/10.1163/15685381-bja10091>

Supplement material 1. Logistic regression models used to describe the probability of occurrence of a bite in 10 years at the communal level (OR: odd ratio, CI: confidence interval, Ref: variable level taken as reference).

Variable	Model 0 – A priori			Model 1 – A priori			Model 2 – LASSO			Model 3 – Selection algorithm		
	OR	95% CI	p-value	OR	95% CI	p-value	OR	95% CI	p-value	OR	95% CI	p-value
Probability of viper presence	15.8	6.73, 37.3	<0.001	11.4	4.68, 27.9	<0.001	11.1	4.55, 27.4	<0.001	10.5	4.29, 25.8	<0.001
Viper species												
<i>Vipera berus</i>	Ref.	Ref.		Ref.	Ref.		Ref.	Ref.		Ref.	Ref.	
<i>Vipera aspis</i>	2.33	1.75, 3.13	<0.001	2.53	1.89, 3.42	<0.001	2.75	2.04, 3.74	<0.001	2.60	1.93, 3.52	<0.001
Average annual temperature (°C)	1.86	1.44, 2.40	<0.001	1.90	1.46, 2.47	<0.001	1.83	1.40, 2.39	<0.001	1.92	1.47, 2.51	<0.001
Communal density scale												
High density	Ref.	Ref.		Ref.	Ref.		Ref.	Ref.		Ref.	Ref.	
Medium density	0.75	0.40, 1.45	0.4	0.56	0.30, 1.04	0.059	0.85	0.44, 1.68	0.6	0.76	0.40, 1.48	0.4
Low density	0.33	0.17, 0.66	0.001	0.24	0.13, 0.43	<0.001	0.60	0.29, 1.26	0.2	0.51	0.25, 1.06	0.068
Very low density	0.20	0.09, 0.44	<0.001	0.10	0.05, 0.19	<0.001	0.29	0.13, 0.66	0.003	0.24	0.11, 0.54	<0.001
Tourism function rate (number of beds/100 inhabitants)												
< 50	Ref.	Ref.		Ref.	Ref.		Ref.	Ref.		Ref.	Ref.	
50 – 99	1.95	1.07, 3.34	0.021	2.29	1.26, 3.92	0.004				1.88	1.03, 3.28	0.031
100 – 199	2.16	1.13, 3.91	0.014	2.76	1.46, 4.94	0.001				2.07	1.06, 3.81	0.025
≥ 200	3.53	1.27, 8.76	0.009	4.98	1.84, 12.0	<0.001				3.92	1.41, 9.73	0.005
Tourist density (number of beds/km2)												
≤ 10	-	-	-	-	-	-						
11 – 20							Ref.	Ref.		Ref.	Ref.	
21 – 50							1.78	1.16, 2.68	0.007			
51 – 100							2.27	1.54, 3.30	<0.001			
> 100							2.13	1.18, 3.70	0.009			
Degraded surface (% of communal area)							2.59	1.56, 4.24	<0.001			
< 1%	Ref.	Ref.		-	-	-	-	-	-	-	-	-
1 – 4%	2.32	1.57, 3.51	<0.001									
5 – 9%	2.40	1.56, 3.75	<0.001									
10 – 49%	3.24	2.07, 5.16	<0.001									
≥ 50%	15.8	6.73, 37.3	<0.001									

Continuous urban fabric	-	-	-	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	
< 1%				10.5	6.30, 17.8	<0.001	7.28	4.24, 12.6	<0.001	9.33	5.45, 16.1	<0.001		
≥ 1%														
Heterogeneous agricultural areas	-	-	-	Ref.	Ref.		Ref.	Ref.		Ref.	Ref.			
< 25%				1.57	1.24, 1.99	<0.001	1.41	1.10, 1.81	0.006	1.53	1.20, 1.95	<0.001		
25 – 49%				2.01	1.20, 3.23	0.005	1.75	1.03, 2.87	0.032	1.87	1.11, 3.03	0.014		
≥ 50%														
Discontinuous urban fabric	-	-	-	Ref.	Ref.		Ref.	Ref.		Ref.	Ref.			
< 10%														
10 – 24%				1.37	1.00, 1.86		1.37	1.00, 1.86	0.046	1.62	1.20, 2.17	0.001		
25 – 49%							1.28	0.76, 2.13	0.4	1.70	1.05, 2.70	0.028		
≥ 50%							0.78	0.33, 1.76	0.6	1.19	0.53, 2.54	0.7		
Industrial, commercial and transport units	-	-	-											
≥ 5%				1.37	0.92, 2.01		1.37	0.92, 2.01	0.12	1.52	1.03, 2.22	0.031		
Arable land	-	-	-											
25 – 49%				0.95	0.74, 1.21		0.95	0.74, 1.21	0.7					
≥ 50%				0.72	0.54, 0.96		0.72	0.54, 0.96	0.026					
Scrub and/or herbaceous vegetation associations	-	-	-											
≥ 5%										1.45	0.94, 2.18	0.084		
Pastures	-	-	-											
25 – 49%										0.75	0.57, 0.99	0.043		
≥ 50%										0.79	0.50, 1.21	0.3		
				Model 0 – A priori			Model 1 – A priori			Model 2 – LASSO			Model 3 – Selection algorithm	
AIC				3021.70	2964.82		2936.44	2936.44		2949.45	2949.45			
BIC				3117.35	3053.64		3073.08	3073.08		3086.09	3086.09			
Error rate				7.17%	6.97%		6.84%	6.84%		6.90%	6.90%			
Pseudo-R2				0.149	0.165		0.177	0.177		0.173	0.173			
AUC of ROC curve				0.789	0.795		0.806	0.806		0.803	0.803			

Supplementary material 2. Count models used to describe the number of occurrence of a bite in 10 years at the municipality level (OR: odd ratio, CI: confidence interval, Ref: variable level taken as reference).

Variable	Model 4 – Zero-inflated Negative binomial			Model 5 – Hurdle Negative binomial		
	OR	95% CI	p-value	OR	95% CI	p-value
Probability of viper presence	11.5	6.12, 39.3	<0.001	4.68	0.66, 32.9	0.1
Viper species						
<i>Vipera berus</i>	Ref.	Ref.		Ref.	Ref.	
<i>Vipera aspis</i>	2.34	1.77, 3.09	<0.001	2.60	1.34, 5.05	0.005
Average annual temperature (°C)	1.44	0.99, 2.11		1.37	0.76, 2.48	0.3
Communal density scale						
High density	Ref.	Ref.		Ref.	Ref.	
Medium density	0.77	0.41, 1.42	0.4	0.60	0.21, 1.72	0.3
Low density	0.30	0.15, 0.60	<0.001	0.19	0.06, 0.62	0.006
Very low density	0.20	0.09, 0.41	<0.001	0.14	0.02, 0.83	0.030
Tourism function rate (number of beds/100 inhabitants)						
< 50	Ref.	Ref.		Ref.	Ref.	
50 – 99	1.81	0.89, 3.69	0.1	1.07	0.32, 3.59	>0.9
100 – 199	2.62	1.36, 5.03	0.004	1.69	0.58, 4.46	0.3
≥ 200	3.71	1.21, 11.4	0.021	1.12	0.22, 5.74	0.9
Degraded surface (% of communal area)						
< 1%	Ref.	Ref.		Ref.	Ref.	
1 – 4%	2.04	1.26, 3.28	0.003	4.13	0.47, 36.3	0.2
5 – 9%	2.59	1.54, 4.34	<0.001	6.24	0.69, 56.7	0.1
10 – 49%	3.20	1.89, 5.44	<0.001	9.76	1.05, 90.5	0.045
≥ 50%	7.04	3.31, 1.50	<0.001	10.8	1.01, 1.16×10 ²	0.050

	Logistic portion of Model		Hurdle portion of the Model	
Probability of viper presence	0.25	6.07×10^{-7} , 1.04×10^5	0.8	14.3
Viper species				
<i>Vipera berus</i>	Ref.	Ref.		Ref.
<i>Vipera aspis</i>	0.07	5.74×10^{-5} , 82.6	0.5	2.29
Average annual temperature (°C)				
Communal density scale				
High density	Ref.	Ref.		Ref.
Medium density	5.18	1.51×10^{-2} , 1.78e3	0.6	0.69
Low density	1.10×10^4	1.68×10^{-3} , 6.29×10^{10}	0.2	0.30
Very low density	3.64×10^4	1.98×10^{-4} , 6.71×10^{12}	0.3	0.19
Tourism function rate (number of beds/100 inhabitants)				
< 50	Ref.	Ref.		Ref.
50 – 99	1.06	1.49×10^{-4} , 7.51×10^3	<0.9	2.07
100 – 199	7.56	8.39×10^{-3} , 6.82×10^3	0.6	2.43
≥ 200	4.94×10^2	5.96×10^{-2} , 4.09×10^6	0.2	3.74
Artificialization of the soils (% of communal area)				
< 1%	Ref.	Ref.		Ref.
1 – 4%	0.11	3.32×10^{-3} , 3.38	0.2	2.43
5 – 9%	1.42	0.09, 21.8	0.8	2.60
10 – 49%	0.07	4.03×10^{-5} , 1.11×10^2	0.5	3.40
≥ 50%	5.16×10^2	3.63×10^{-3} , 7.35×10^7	0.3	5.96
Predicted zeros	Model 5 – Zero-inflated Negative binomial		Model 5 – Hurdle Negative binomial	
AIC	6117		6115	
-2 Log-Likelihood	3647.58		3668.38	
	-1795		-1805	

2.2. Comparaison du score de gradation clinique des envenimations ophidiennes américain et européen (article 5)

En Europe occidentale, la prise en charge des morsures de vipéridés est basée sur une gradation clinique des symptômes. Aux Etats-Unis, un score de gravité des morsures de serpents appelé *Snakebite severity score* (SSS) a été validé pour les morsures de crotalidés. Nous avons cherché à évaluer la précision du SSS par rapport au score de morsure « habituel » en Europe de l'Ouest en utilisant les données des CAP-TV.

Les données des patients mordus en 2020 dans l'ouest de la France ont été extraites de la base de données des CAP-TV. Le SSS a été comparé au grade clinique de l'envenimation au moment du premier contact médical, ainsi qu'au grade maximal de l'envenimation.

L'analyse a porté sur 101 patients mordus par une vipère. L'aire sous la ROC obtenue était de $0,92 \pm 0,02$ [0,87 ; 0,96] ($p < 0,001$). L'indice de Youden était de 0,77 pour une valeur seuil de SSS de 2. Dans ces conditions, la sensibilité était de 0,83 [0,71 ; 0,92] et la spécificité de 0,94 [0,83 ; 0,98], la valeur prédictive positive de 0,94 [0,83 ; 0,97] et la valeur prédictive négative de 0,83 [0,70 ; 0,96].

Nous avons conclu que le SSS pourrait être utilisé en Europe occidentale. Le fait de disposer d'un score unique pour les États-Unis et l'Europe pourrait contribuer à améliorer l'épidémiologie et la recherche en matière d'envenimation par les morsures de serpent.

Is the American snakebite severity score (SSS) accurate enough for snakebites in western Europe?

Gaël Le Roux^{1,2}, Léo Marie¹, Alexis Descatha^{1,2}

¹ 'Grand Ouest' Poison Control Center, University Hospital of Angers, CEDEX 9, 49933 Angers, France

² Institut de Recherche en Santé, Environnement, Travail (IRSET, INSERM UMR_S 1085, ESTER Team), CEDEX 1, 49045 Angers, France

ABSTRACT

Context. In Western Europe, management of viperidae bites is based on a clinical gradation of symptoms whereas a Snakebite severity score (SSS) has been validated in US. We aimed to assess the SSS accuracy to the “usual” bite score in western Europe using poison control center data. **Methods.** Patient data was extracted from the 2020 West of France poisoning case database. SSS was compared to the “usual” clinical grade of the envenomation at the time of the first medical contact, including the most severe clinical grade at the evolution. Description and accuracy statistics was applied considered the “usual” care with evolution as the reference. **Results.** The analysis involved 101 patients bitten by a viper. The AUC of the curve obtained was 0.92 ± 0.02 [0.87; 0.96] ($p < 0.001$). Youden's index was 0.77 for a cut-off SSS value of 2. Under these conditions, the Se was 0.83 [0.71; 0.92] and the Sp 0.94 [0.83; 0.98], the PPV 0.94 [0.83; 0.97] and the NPV 0.83 [0.70; 0.96]. **Conclusion.** In conclusion, the SSS can be used in western Europe. Having one score, for US and European area might help to improve snakebite envenomation epidemiology and research.

Keywords: clinical grading; snakebite severity score; European vipers; pit vipers

1. INTRODUCTION

Among the species of vipers present in western Europe, *Vipera berus*, *Vipera ammodytes* and *Vipera aspis* are the most frequently associated with bites (Paolino *et al.*, 2020). The viperine syndrome is well described (De Haro *et al.*, 2009) and is the subject-matter of a clinical grading score established in the 1990s (Audebert, Sorkine and Bon, 1992). This “usual” score, used in western Europe, consists of 5 grades (0, no worsening, 1, mild symptoms, 2a and 2b, moderate symptoms, 3, severe worsening) based mainly on the local evolution of local symptoms, biological tests and the appearance of systemic signs (Boels *et al.*, 2012). The treatment of viper envenoming in France uses an antivenom (Viperfav®) indicated from grade 2a onwards (Harry *et al.*, 1999).

In 1995, Dart *et al.* (Dart *et al.*, 1996) published a clinical research tool for the objective assessment of rattlesnake bites in the United States (US), the Snakebite severity score (SSS) (Figure). This SSS correlated well with the clinical assessment by physicians. However, the US and European scores have some similarities that allows to study if one score might be used in both area for improving snakebite envenomation epidemiology and research. Then, the aim is to assess the SSS accuracy to the “usual” bite score in western Europe using poisoning control center data.

2. METHODS

Patient data was extracted from the national poisoning cases database (BNCI) which contains all the bite cases reported to French Poison Control Centres. All viper bites reported to the Angers Poison Control Centre in 2020 were extracted. The SSS was calculated from the clinical elements of the medical record (Figure).

The reference was the “usual” clinical grade of the envenomation at the time of the first medical contact, including the most severe clinical grade at the evolution. It was appreciated as follows: the change from a clinical grade value to a higher value was equivalent to one point (e.g. change from grade 1 to grade 3: 3 points). Whether or not an antivenom was administered was also extracted.

The data was analysed using the R software (mainly with the ‘rstatix’ and ‘ROCI’ packages) using non-parametric tests: Friedman's ANOVA for the overall evolution of SSS, Kruskal-Wallis test for comparisons between SSS and “usual” clinical grade and Wilcoxon's

Résultats. Nouveaux outils d'exploitation des données

signed rank test to compare the evolution of SSS with “usual” clinical grade, depending on the number of groups to be compared. For the plotting of the ROC curves, patients were considered sick when their clinical grade was at least 2a at the “usual” clinical grade, which corresponds to the threshold for administration of an antivenom.

Figure. Snakebite severity score (Dart et al.) and clinical grading score (Jolivet et al.)

Criterion	Points
Pulmonary system	
No symptoms/signs	0
Dyspnea, minimal chest tightness, mild or vague discomfort, or respirations of 20 to 25	1
Moderate respiratory distress (tachypnea, 26 to 40 breaths/minute; accessory muscle use)	2
Cyanosis, air hunger, extreme tachypnea, or respiratory insufficiency/failure	3
Cardiovascular system	
No symptoms/signs	0
Tachycardia (100 to 125 bpm), palpitations, generalized weakness, benign dysrhythmia, or hypertension	1
Tachycardia (126 to 175 bpm) or hypotension, with systolic blood pressure greater than 100 mm Hg	2
Extreme tachycardia (>175 bpm), hypotension with systolic blood pressure <100 mm Hg, malignant dysrhythmia, or cardiac arrest	3
Local wound	
No symptoms/signs	0
Pain, swelling, or ecchymosis within 5 to 7.5 cm of bite site	1
Pain, swelling, or ecchymosis involving less than half the extremity (7.5 to 50 cm from bite site)	2
Pain, swelling, or ecchymosis involving half to all of extremity (50 to 100 cm from bite site)	3
Pain, swelling, or ecchymosis extending beyond affected extremity (more than 100 cm from bite site)	4
Gastrointestinal system	
No symptoms/signs	0
Pain, tenesmus, or nausea	1
Vomiting or diarrhea	2
Repeated vomiting, diarrhea, hematemesis, or hematochezia	3
Hematologic symptoms	
No symptoms/signs	0
Coagulation parameters slightly abnormal: PT, <20 seconds; PTT, <50 seconds; platelets, 100,00 to 150,000/mL; or fibrinogen, 100 to 150 µg/mL	1
Coagulation parameters abnormal: PT, <20 to 50 seconds; PTT, <50 to 75 seconds; platelets, 50,000 to 100,000/mL; or fibrinogen, <50 µg/mL	2
Coagulation parameters abnormal: PT, <50 to 100 seconds; PTT, <75 to 100 seconds; platelets, 20,000 to 50,000/mL; or fibrinogen, <50 µg/mL	3
Coagulation parameters markedly abnormal, with serious bleeding or the threat of spontaneous bleeding: unmeasurable PT or PTT; platelets, <20,000/mL; or undetectable fibrinogen; severe abnormalities of other laboratory values also fall into this category	4
Central nervous system	
No symptoms/signs	0
Minimal apprehension, headache, weakness, dizziness, chills, or paresthesia	1
Moderate apprehension, headache, weakness, dizziness, chills, paresthesia, confusion, or fasciculation in area of bite site	2
Severe confusion, lethargy, seizures, coma, psychosis, or generalized fasciculation	3

PT, prothrombin time; PTT, partial thromboplastin time. Points are assessed on the basis of manifestations caused by the venom itself (antivenom reactions not included). Ranges given are for adults; appropriate compensation should be made for age.

Grade	Envenimation	Présentation clinique
0	No envenomation White snap	Fang marks No oedema No local reaction
1	Minimal envenomation	Local oedema around the site of bite No systemic symptoms
2	Moderate envenomation	2a Regional oedema (most of the bitten limb) and/or haematoma 2b Grade 2a + moderate general symptoms: mild hypotension, vomiting, diarrhoea, neurotoxic signs and/or biological criteria for severity: - Platelets < 150 G/L - Leukocytes > 5 G/L - INR > 1,5 - Fibrinogen < 2 g/L
3	Severe envenomation	Extensive oedema spreading to the trunk and/or Severe general symptoms (sever hypotension < 80 mmHg systolic, shock, bleeding)

3. RESULTS

The analysis involved 101 patients bitten by a viper. The average SSS at first contact (SSS0) was 2.01 ± 1.58 , the median was 1. The mean SSS at the most severe clinical condition (SSSw) was 2.70 ± 1.75 (the median was 2). This difference was significant ($p < 0.001$). The maximum SSS0 and SSSw was 7. At the first contact, 13 patients had a grade at a “usual” clinical grade 0, 34 a grade 1, 31 a grade 2a, 19 a grade 2b and 4 a grade 3. At the worst of the patients' condition, the distribution of subjects according to their clinical grade was as follows: 9 had remained at grade 0, 18 had a grade 1, 40 a grade 2a, 24 a grade 2b and 10 a grade 3. In the end, 47 patients (46.5%) saw their clinical grade worsen while it remained stable for the 54 other patients (53.5%) (Table 1).

Table 1. Comparison of the clinical score and the SSS at the first assessment and at the most severe stage of the clinical course.

Grade	N initial	SSS initial Median (mean \pm SD)	N at worst	SSS at worst Median (mean \pm SD)
0	13	0 (0.46 \pm 0.52)	9	1 (0.89 \pm 0.60)
1	34	1 (1.06 \pm 0.34)	18	1 (1.17 \pm 0.38)
2a	31	2 (2.13 \pm 1.09)	40	2 (2.12 \pm 0.88)
2b	19	3.5 (3.95 \pm 1.35)	24	4.5 (4.42 \pm 1.28)
3	4	5 (5.00 \pm 1.16)	10	5.5 (5.30 \pm 1.06)

The calculated SSS was significantly different for each grade, both at the first clinical assessment and at the most severe. However, paired analysis indicates that at the first assessment the SSS was not significantly different between grade 0 and grade 1 or between grades 2a or 2b and 3. Similarly, SSS was not significantly different between grade 0 and grades 1 and 2a and between grade 2b and grade 3 at the worst clinical outcome.

We sought to measure whether a difference in SSS would detect a clinical worsening of patients. The difference in SSS was significantly higher as the clinical grade worsened (0.14 ± 0.45 to 1.32 ± 1.37 , $p < 0.001$).

In order to test the relevance of SSS, we determined whether a one-point increase in SSS was sufficient to indicate clinical worsening, i.e. exceeding a clinical grade criterion. In this case, the sensitivity (Se) was 76.2%, the specificity (Sp) 79.0%, the positive predictive value (PPV) 92.3% and the negative predictive value (NPV) 50%.

Among the 36 patients for whom there was an indication for antivenom treatment on admission, only 5 did not receive it; their average SSS0 was 2.2 ± 1.1 (Table 2).

Table 2. Comparison of clinical score and SSS at first assessment and at the most severe clinical course, depending on whether patients received antivenom or not.

Viperfav® received ?	SSS initial Median (mean ± SD)	SSS at worst Median (mean ± SD)
Yes	2 (2.55 ± 1.65)	3 (3.35 ± 1.73)
No	1 (1.03 ± 0.77)	1 (1.53 ± 1.03)

We determined the threshold of the SSS0 for the indication of anti-venom treatment on admission using an ROC curve. The AUC of the curve obtained was 0.92 ± 0.02 [0.87; 0.96] ($p < 0.001$). Youden's index was 0.77 for a cut-off SSS value of 2. Under these conditions, the Se was 0.83 [0.71; 0.92] and the Sp 0.94 [0.83; 0.98], the PPV 0.94 [0.83; 0.97] and the NPV 0.83 [0.70; 0.96].

4. DISCUSSION

The aim of this work was to evaluate the relevance of a North American crotalid envenomation severity score to another group of western European viperids. It is very rarely possible to identify precisely the species involved and subtle clinical differences observed between species could be smoothed out. However, in the case of bites that happened in our area, the SSS made it possible to separate patients in two categories depending on the severity of the envenomation. The SSS0 was lower in our study than what has been reported in North America (Dart *et al.*, 1996; Fowler *et al.*, 2017), most likely because of the difference in dangerousness of the considered species. The SSS is commonly interpreted as mild (≤ 3), moderate (4–7), and severe (≥ 8) (Gale *et al.*, 2016). Thus, there was a scale shift for our two French species for which an SSS of 7 corresponded to cases usually considered severe. On the other hand, a study on bites by *Echis carinatus sochureki* in Iran judged as severe cases SSS from 2 to 4 and very severe SSS from 5 (Monzavi *et al.*, 2019).

The SSS also allowed to significantly assess the worsening of the clinical situation, even for a variation of a single unit. On this last point, the conclusions of Dart *et al.* at the time of the initial publication of the SSS were the same (Dart *et al.*, 1996).

Finally, our results indicated a threshold SSS of 2 beyond which treatment should be initiated, which corresponded to the median SSS value for grade 2a regardless of when the patient was examined. This also corresponded to the median SSS at the admission of patients who were actually treated. We agree with the limitations to the use of SSS that have already been mentioned (Linden and Ford, 1996), in particular on the need to assess the relevance of such a score to the studied population. It is also a tool that is difficult to use in the emergency department and it has already been observed that clinicians rely more on their judgment than

on the SSS to determine patient management (Gale *et al.*, 2016; Fowler *et al.*, 2017). Although a correlation between clinical score and antigenemia has been demonstrated (Audebert, Sorkine and Bon, 1992), a score remains arbitrary and management is ultimately based on a case-by-case clinical assessment. In addition, this study is based on West France data in one year, with the drawbacks that this presents in terms of data reproducibility, though it includes the largest number of viper bites in France compared to other PCC and similar species of vipers in other European area (Jollivet *et al.*, 2015).

5. CONCLUSION

The SSS could be used in western Europe and could be useful for the prospective assessment of antivenom demand and patient referral. Having one score, for US and European area might help to improve snakebite envenomation epidemiology and research.

6. REFERENCES

- Audebert, Françoise, Marc Sorkine, and Cassian Bon. 1992. "Envenoming by Viper Bites in France: Clinical Gradation and Biological Quantification by ELISA." *Toxicon* 30 (5–6): 599–609. [https://doi.org/10.1016/0041-0101\(92\)90854-X](https://doi.org/10.1016/0041-0101(92)90854-X).
- Boels, David, Jean Francois Hamel, Marie Bretauudeau Deguigne, and Patrick Harry. 2012. "European Viper Envenomings: Assessment of ViperfavTM and Other Symptomatic Treatments." *Clinical Toxicology* 50 (3): 189–96. <https://doi.org/10.3109/15563650.2012.660695>.
- Dart, Richard C., Katherine M. Hurlbut, Ray Garcia, and James Boren. 1996. "Validation of a Severity Score for the Assessment of Crotalid Snakebite." *Annals of Emergency Medicine* 27 (3): 321–26. [https://doi.org/10.1016/S0196-0644\(96\)70267-6](https://doi.org/10.1016/S0196-0644(96)70267-6).
- Fowler, Amanda L., Darrel W. Hughes, Mark T. Muir, Elizabeth M. VanWert, Conrado D. Gamboa, and John G. Myers. 2017. "Resource Utilization After Snakebite Severity Score Implementation into Treatment Algorithm of Crotaline Bite." *The Journal of Emergency Medicine* 53 (6): 854–61. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2017.08.095>.
- Gale, Stephen C., Jo Ann Peters, La Donna Allen, Robert Creath, and Viktor Y. Dombrovskiy. 2016. "FabAV Antivenin Use after Copperhead Snakebite: Clinically Indicated or Knee-Jerk Reaction?" *Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases* 22 (1): 10–15. <https://doi.org/10.1186/s40409-016-0056-9>.
- Haro, Luc de, Mathieu Glaizal, Lucia Tichadou, Ingrid Blanc-Brisset, and Maryvonne Hayek-Lanthois. 2009. "Asp Viper (*Vipera Aspis*) Envenomation: Experience of the Marseille Poison Centre from 1996 to 2008." *Toxins* 1 (2): 100–112. <https://doi.org/10.3390/toxins1020100>.
- Harry, P., L. de Haro, P. Asfar, and J. M. David. 1999. "[Evaluation of Intravenous Immunotherapy with Purified F(Ab')₂ Fragments (Viperfav)]." *Presse Medicale (Paris, France : 1983)* 28 (35): 1929–34. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10598149>.
- Jollivet, V., J. F. Hamel, L. de Haro, M. Labadie, J. M. Saponi, L. Cordier, A. Villa, et al. 2015. "European Viper Envenomation Recorded by French Poison Control Centers: A Clinical Assessment and Management Study."

- Toxicon: Official Journal of the International Society on Toxinology 108 (December): 97–103. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2015.09.039>.
- Linden, C. H., and M. D. Ford. 1996. "Limitations of the Snakebite Severity Score." *Annals of Emergency Medicine* 28 (3): 371–72. [https://doi.org/10.1016/S0196-0644\(96\)70043-4](https://doi.org/10.1016/S0196-0644(96)70043-4).
- Monzavi, Seyed Mostafa, Reza Afshari, Ali Reza Khoshdel, Mahmoud Mahmoudi, Amir Ahmad Salarian, Farhad Samieimanesh, Elham Shirmast, and Azam Mihandoust. 2019. "Analysis of Effectiveness of Iranian Snake Antivenom on Viper Venom Induced Effects Including Analysis of Immunologic Biomarkers in the Echis Carinatus Sochureki Envenomed Victims." *Toxicon* 158 (vember 2018): 38–46. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2018.11.293>.
- Paolino, G., M. R. Di Nicola, A. Pontara, D. Didona, E. Moliterni, S. R. Mercuri, M. Grano, N. Borgianni, R. Kumar, and R. Pampena. 2020. "Vipera Snakebite in Europe: A Systematic Review of a Neglected Disease." *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV* 34 (10): 2247–60. <https://doi.org/10.1111/jdv.16722>.

3. Aller plus loin avec des données prospectives

3.1. Récupération fonctionnelle après envenimation vipérine (REVIP)

3.1.1. Cadre de l'étude

En France, la période estivale est particulièrement propice aux envenimations vipérines, par les deux espèces les plus fréquentes, *Vipera aspis* et *Vipera berus*. Il s'agit d'un véritable problème de santé publique dont l'incidence ne diminue pas (Chippaux, 2012). Certes, la mortalité est extrêmement faible (moins d'un décès par an) et les signes systémiques rares, grâce à l'utilisation d'antivenins très efficaces et bien tolérés, administrés à partir d'une envenimation de grade 2a (Jollivet *et al.*, 2015; Boels *et al.*, 2020). Après l'administration de l'antivenin, la durée médiane d'hospitalisation des patients atteints d'une infection de grade 2-3 ayant reçu le traitement Viperfav® est généralement comprise entre 1 et 4,8 jours (Lamb *et al.*, 2017). Les antivenins permettent de réduire rapidement l'œdème, l'hématome, la douleur et les signes généraux.

Cependant, l'œdème local et les ecchymoses de la zone mordue peuvent entraîner une incapacité fonctionnelle prolongée, surtout si le traitement est retardé ou inadéquat. Le suivi des patients par le réseau français des CAP-TV a montré une prévalence de l'impotence fonctionnelle 2 semaines après la morsure comprise entre 13,7 et 24,0 %. Il s'agit le plus souvent d'une limitation de l'amplitude du membre mordue et d'un œdème persistant, avec un retentissement fonctionnel. Des troubles trophiques, un prurit ou une dysesthésie persistant 2 semaines après la morsure ont également été identifiés (Boels *et al.*, 2020). A ce jour, nous ne disposons pas de données sur la persistance de ces troubles au-delà de deux semaines.

Enfin, la morsure peut être vécue comme un événement traumatisant et des répercussions psychologiques sur les patients ne sont pas à exclure.

3.1.2. Méthodologie de l'étude REVIP

Aussi nous avons mis en place une étude appelée « récupération fonctionnelle après envenimation vipérine » visant à remplir plusieurs objectifs

- décrire l'épidémiologie des séquelles associées aux morsures de vipères ;
- identifier les facteurs de risque de ces séquelles ;
- identifier la nécessité d'un suivi au long cours et/ou les besoins thérapeutiques (algologie, rééducation fonctionnelle, chirurgie, prise en charge psychologique).

Il s'agissait d'une étude observationnelle prospective à partir des données recueillies dans le cadre habituel du suivi des patients envenimés. Le traitement de la morsure ou de l'envenimation était laissé à l'appréciation du clinicien après avis du CAP-TV référent.

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Patients âgés de moins de 12 ans
- Patient non francophone
- Antécédent d'envenimation
- Patient dont la compréhension de questionnaire ou la capacité à donner une appréciation claire de son état de santé semble difficile
- Doute sur l'imputabilité du genre *Vipera*

Les données ont été recueillies sous la forme « d'enquêtes », outil offert par le client de saisie des cas médicaux (SCM) du Système d'information commun des Centres antipoison (SICAP). Cet outil autorise l'extraction non identifiante des données en vue de leur traitement statistique. Les données ont été recueillies avant la sortie de l'hôpital, puis 3 (± 1), 7, 14 jours après morsure ainsi qu'1 mois, 6 mois voire 12 mois (en cas de persistance des symptômes) après la morsure. Les données suivantes, saisies en dehors du questionnaire spécifique, ont également été analysées :

- Données sociodémographiques
- Lieu de morsure
- Lieu de prise en charge
- Dates et heures des événements principaux
- Gravité de la morsure
- Imputabilité de la morsure
- Espèce de vipère en cause

Enfin, comme l'autorise leur mission de toxicovigilance, imposant la complétude des données recueillies lors des téléconsultations, les CAP-TV partenaires ont pu être amenés à demander les compte-rendus d'hospitalisation des patients inclus.

RÉCUPÉRATION FONCTIONNELLE APRÈS ENVENIMATION VIPÉRINE (REVIP)

Cas n° : 0000-000-000

Données générales et antécédents :

1. Profession du patient :
2. Activité au moment de la morsure :
3. Recherche des antécédents médicaux d'intérêt (préciser :)
 - Douleur chronique (> 3 mois)
 - Maladie neurologique
 - Dépression, maladie psychiatrique
 - Maladie rhumatologique
 - Traumatisme
 - Aucun antécédent

Préciser les antécédents et les traitements habituels :

Prise en charge initiale

4. Sur place, avant l'admission aux urgences, quel traitement a-t-il été appliqué ?
 - Désinfection locale
 - Aspirin[®]
 - Antalgiques
 - Immobilisation du membre
 - Incision
 - Aucun traitement
 - Garrot

Par qui (victime, entourage, secours...) :

6. Quel est le grade final d'envenimation ?

- Grade 0
 Grade I
 Grade IIa
 Grade IIb
 Grade III

7. Dans quel délai après l'envenimation le patient a-t-il été admis à l'hôpital ?

- < 1 h
 1-6 h
 6-12 h
 12-24 h
 24-48 h
 > 48 h

8. Dans quel délai après l'envenimation le Viperfav a-t-il été administré ?

- < 1 h
 1-6 h
 6-12 h
 12-24 h
 24-48 h
 > 48 h

9. Combien d'ampoules de Viperfav ont été administrées ?

- 0
 1
 2

10. Quels traitements ont été reçus à l'hôpital en dehors de l'antivenin ?

- Paracétamol, AINS
 Antibiotique
 Tramadol, codéine
 Anticoagulant
 Morphine
 Remplissage ± amines
 Corticoïde
 Autre traitement symptomatique

Auto-évaluation de l'état de santé général

11. Comment jugez-vous votre état de santé général par rapport à une personne de votre entourage du même âge ? (1, très bon état de santé générale à 8, très mauvais).

	1	2	3	4	5	6	7	8
J3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
J7	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
J14	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
M1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
M6	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
M12	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Évaluation de la guérison par le patient.

12. Considérez-vous que vous soyez complètement remis de votre morsure de vipère ?

OUI
 NON

Indiquez la date à laquelle le patient s'est considéré comme guéri :

Auto-évaluation de la douleur

13. Pouvez-vous évaluer votre douleur, au moment présent, sur une échelle de 0 à 10 (0, absence de douleur et 10, douleur la plus forte imaginable) ?

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
J3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
J7	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
J14	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
M1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
M6	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
M12	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Effets locaux

14. Pouvez-vous évaluer l'ampleur de l'œdème, au moment présent ?

	J3	J7	J14	M1	M6	M12
Aucun œdème constaté	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Localisé (<1 segment)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Modéré (1-2 segments)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Extensif (> 2 segments)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

15. Quel est l'aspect de la zone mordue ?

	J3	J7	J14	M1	M6	M12
Aucun changement d'aspect ou retour à la normale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nécrose	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hématome	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Infection locale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hypo- ou hyperpigmentation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autre modification en regard de la morsure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Préciser :

16. Avez-vous constaté une modification de la sensibilité de la zone mordue ?

	J3	J7	J14	M1	M6	M12
Aucun trouble de la sensibilité	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Paresthésie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hypoesthésie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hyperesthésie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prurit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

RÉCUPÉRATION FONCTIONNELLE APRÈS ENVENIMATION VIPÉRINE (REVIP)

Prise en charge au domicile

17. Depuis le dernier entretien, prenez-vous un traitement en rapport avec la morsure ?

Aucun traitement	J3	J7	J14	M1	M6	M12
Paracétamol, AINS (palier I)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tramadol, codéine (palier II)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Morphine (palier III)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autre traitement en rapport avec la morsure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Préciser :						

18. Depuis le dernier entretien, avez-vous bénéficié d'une consultation médicale liée à la morsure ?

	J3	J7	J14	M1	M6	M12
OUI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
NON	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

19. Depuis le dernier entretien, avez-vous eu un diagnostic de thrombose veineuse profonde ou de maladie thromboembolique ?

	J7	J14	M1	M6	M12
OUI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
NON	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

20. Existe-t-il une raideur articulaire ? Sur une échelle de 0 à 10, indiquez quelle est votre capacité à fléchir ou à étendre le membre touché (de 0, aucune mobilité, à 10, souplesse identique à l'avant morsure)

	Aucune mobilité										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
J3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
J7	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
J14	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
M1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
M6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
M12	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

21. Présentez-vous l'un des symptômes suivants depuis l'administration d'antivenin ?

	J7	J14
Asthénie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Céphalées	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fièvre, frissons, sueurs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Douleurs musculaires ou articulaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Adénopathies	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sensation de malaise	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rash, éruption cutanée inhabituelle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Non applicable	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

22. Un arrêt de travail vous a-t-il été prescrit ?

M1 OUI NON

Préciser la durée en jours :

Échelle fonctionnelle spécifique au patient. 23. Identifiez entre 3 et 5 activités importantes que vous n'êtes plus en mesure d'effectuer ou que vous avez des difficultés à effectuer en raison de la morsure. Pour chacune de ces activités, évaluez votre difficulté à la réaliser, sur une échelle de 0 à 10 (0, incapacité totale à réaliser cette activité, 10, activité réalisable comme avant la morsure).

Lors de la 1re saisie, sous le n° du cas, puis enregistrer simplement

Lors de la dernière saisie, pour envoi

Enregistrer sous...

Soumettre

J3 J7 J14 M1 M6 M12

1.										
2.										
3.										
4.										
5.										

Auto-évaluation de la qualité de vie.

24. Indiquez le changement que vous ressentez vis-à-vis de votre qualité de vie, sur une échelle de 0 à 10 (0, beaucoup mieux, 10, nettement pire).

	Beaucoup mieux					Aucun changement					Nettement pire				
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10				
J3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
J7	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
J14	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
M1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
M6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
M12	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				

Retentissement psychologique.

25. Avant cette morsure, aviez-vous peur des serpents ?

OUI NON

26. Depuis cette morsure, avez-vous peur des serpents ?

OUI NON

27. Vous sentez-vous anormalement fatigué depuis la morsure ?

OUI NON

28. Présentez-vous des signes généraux (maux de ventre, fièvre, douleurs musculaires ou articulaires chroniques...) que vous attribuez à la morsure ? (Préciser :)

M1 M6 M12

29. Avez-vous tendance à éviter les activités ou les situations qui vous rappellent l'épisode de morsure ?

M1 M6 M12

30. Avez-vous tendance à éviter de penser ou de parler de la morsure ?

M1 M6 M12

3.2. Morsures de vipères en France : une première approche multicentrique du suivi à long terme des patients (article 6)

Article soumis dans *Clinical Toxicology*

Cet article présente les premiers résultats issus des données de l'enquête REVIP.

En France, les envenimations vipérines posent un problème de santé publique. Bien que la mortalité soit faible grâce à l'efficacité de l'antivenin disponible sur le territoire, il existe un risque d'impotence fonctionnelle prolongée et de retentissement psychologique. Le but de cette étude était d'évaluer l'évolution à long terme des patients mordus par une vipère.

Nous avons recueilli les données de quatre centres antipoison français (Lyon, Marseille, Angers et Paris), obtenues au cours du suivi des patients, qui s'est prolongé jusqu'à un an après la morsure.

Au total, 170 patients ont été inclus, avec un sex-ratio H/F de 1,54 et un âge moyen de 45,2 ans. Le temps médian de guérison pour tous les patients était de 21 jours, et 14 jours après la morsure, 45,1% des patients étaient considérés comme guéris. Un mois plus tard, 62,5 % des patients avaient guéri et six mois plus tard, 84 % étaient considérés comme tel. Les facteurs influençant le délai de guérison comprenaient le grade clinique de l'envenimation, le sexe et une prise en charge inappropriée. Des répercussions psychologiques sur les patients ont également été observées, certains d'entre eux évitant les activités liées à l'incident de morsure et éprouvant de la peur ou des pensées à propos de l'épisode, même après un an.

Ces résultats appellent à une réévaluation des modalités de suivi des patients envenimés, au-delà de la période de traitement initial. Nous devrions prendre en compte non seulement l'envenimation elle-même, mais aussi les éléments objectifs de la prise en charge et les expériences psychologiques des patients.

Viper bites in France: a first multicentric approach to long-term patients follow-up

Gaël Le Roux^{1,2}, Emilie Morin¹, Guillaume Grenet³, Corinne Schmitt⁴, Sébastien Larréché^{5,6}, Alexis Descatha^{1,2,7}

¹Grand Ouest¹ Poison Control Center , Academic Hospital CHU of Angers, Angers, France

² University of Angers, Academic Hospital CHU Angers CHU Angers, University of Rennes, INSERM, École des hautes études en santé publique, Institut de recherche en santé, environnement et travail (Irset) UMR_S 1085, F-49000, Angers, France.

³ Poison Control Center of Lyon, Pharmacotoxicology department, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

⁴ Clinical Pharmacology-Poison Control Center, Academic Hospital CHU Marseille, Marseille, France

⁵ Département de medical biology, Bégin military hospital, F-94160, Saint-Mandé, France

⁶ Paris Cité University, Inserm UMR-S 1144, Paris, France

⁷ Department of Occupational Medicine, Epidemiology and Prevention, Donald and Barbara Zucker School of Medicine, Hofstra/Northwell, Hempstead, New York, USA.

Corresponding author: Dr. Gaël Le Roux, galeroux@chu-angers.fr, +33241355354

ABSTRACT

Introduction. In France, viperine envenomations pose a public health problem. Although mortality is low due to the efficacy of antivenoms, there is a risk of prolonged functional disability and psychological repercussions. The aim of this study was to assess the long-term evolution of patients bitten by a viper.

Methods. We collected data from four french poison centers and followed patients up to one year after the bite.

Results. 170 patients were included, with a M/F sex ratio of 1.54 and a mean age of 45.2 years. The median healing time for all patients was 21 days, and 14 days after the bite, 45.1% of patients were considered cured. One month later, 62.5% of patients had recovered, and six months later, 84% were considered cured. Factors influencing recovery time included clinical grade of envenomation, gender, and inappropriate management. Psychological repercussions on patients were also observed, with some avoiding activities related to the biting incident and experiencing fear or thoughts about the episode, even after one year.

Résultats. Aller plus loin avec des données prospectives

Discussion. The results call for a reassessment of the follow-up of envenomed patients, beyond the initial treatment period. We should take account not only the envenomation itself, but also the objective elements of management and the patients' psychological experiences.

Keywords: European vipers; viper bite; long-term follow up; functional impairment

1. INTRODUCTION

In France, the summer period is particularly likely to elicit viperine envenomations, by the two most common species, *Vipera aspis* and *Vipera berus*. This is a real public health issue with no decrease in incidence (Chippaux, 2012). Yet mortality is extremely low (less than one death per year) and systemic signs rare, no doubt because of highly effective and well-tolerated antivenoms, administered from grade 2a envenomation (Jollivet *et al.*, 2015; Boels *et al.*, 2020). After administration of antivenom, the median hospital stay for patients with a grade 2-3 who received Viperfav[®] treatment is usually from 1 to 4.8 days (Lamb *et al.*, 2017). Antivenoms enable rapid reduction of edema, hematoma, pain and general signs.

However, local edema and bruising of the bitten area may result in prolonged functional impairment, especially if treatment is delayed or inadequate. Monitoring by the French network of poison control centers (PCC) has shown a prevalence of functional impotence 2 weeks post-bite between 13.7 and 24.0%. Most often, this is a limitation of the amplitude of the bitten limb and a persistent edema, with functional repercussions. Trophic disorders, pruritus or dysesthesia persisting 2 weeks after the bite have also been identified (Boels *et al.*, 2020). Lonati *et al.* (2014) suggested that the evolution of local, systemic and neurological complications might last several days. However, their work was limited to retrospective data, first weeks of follow-up and specific outcomes. So far, we have no data on the persistence of these disorders beyond two weeks. Finally, the bite may be experienced as a traumatizing event, and psychological repercussions on patients cannot be ruled out.

The aim of this study was to describe the physical and mental evolution of bitten patients, and to determine the factors associated with unfavorable outcomes.

2. MATERIAL AND METHODS

We conducted an observational study based on data collected during the usual follow-up of viper bite cases in the French regions covered by the Poison Control Centers (PCC) of Angers, Paris, Marseille and Lyon. The data came from the French database of intoxication cases, authorized by the French Data Protection Authority (No. 2020-131), and the study was approved by the local ethics committee (No. 2022-115). The exclusion criteria were:

- History of envenomation
- Patient unable to give a clear assessment of its state of health and non French-speaking patient
- Patients under 12 years of age

- Doubt on the imputability of the genus *Vipera*

Patients were followed up by PCC toxicologists up to 1 year after the bite. We considered a history of rheumatology, recent trauma, hematology, chronic pain, and psychiatry to be pejorative. Tourniquet placement or incision was considered contraindicated prehospital care, as was the administration of anticoagulants as a contraindicated hospital practice.

The variable of interest was the time to healing (in days), self-assessed by the patient. Primary analysis by Kaplan-Meier (KM) analysis compared the evolution to recovery between groups. To compare the proportion of patients with full recovery of each time point, we used logistic regression. A Cox proportional hazards (CPH) model was performed to compare time to full recovery between groups. The KM analyses and CPH models were implemented with R software (R Development Core Team, 2011, <http://www.R-project.org/>) using the 'survivalR' and 'coxph' packages respectively. We used nominal p-value at 0.05 for defining statistical significance without multiple testing.

3. RESULTS

According to the study criteria, 170 patients were included between 2020 and 2022. The sex ratio (M/F) was 1.54 and the mean age was 45.2 ± 19.1 years (min: 12 years, max: 86 years). More than half of the patients received antivenom (59%) but 11% did not receive it when indicated (grade ≥ 2). These elements are detailed in the Table.

For all patients, the median recovery time was 21 days (95% CI: 15-28 days). At 14 days from the bite, 45.1% (n = 65) of all patients, regardless of envenomation grade or treatment received, were considered cured. At 1 month post-bite, 62.5% (n=90) of patients had recovered, no matter what the grade of envenomation. At 6 months, when 84% (n=121) of patients were considered healed.

The risk of non-recovery were 0.57 (CI95% = 0.50–0.65), 0.39 (0.32–0.48) and 0.16 (0.11–0.23) at 14, 30 and 180 days after the bite, respectively. The survival KM curves are shown in the Figure. The median recovery time for all patients is given in the Table as well as the results of the logistic regressions at the three follow-up times and the Cox regression results.

Table (page suivante). Characteristics of all 170 patients and median time to recovery, logistic regression at each time point and Cox proportional hazard models. N.S.: non significant. Ref.: level of a variable taken as reference.

Characteristics	N (%)	Kaplan Meier				Logistic regression				Cox proportional hazard models			
		14 days after bite		30 days after bite		180 days after bite		Univariate analysis		Multivariate analysis			
		OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value		
Age													
[12,20)	22 (13)	1.89 (0.49, 7.28)	N.S.	2.05 (9.68, 0.44)	N.S.	4.06 (0.34, 49.31)	N.S.	1.48 (0.90, 2.44)	N.S.	2.52 (1.34, 4.74)	0.004		
[20,60)	103 (61)	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.		
[60,87]	45 (26)	1.31 (0.48, 3.55)	N.S.	0.94 (2.55, 0.35)	N.S.	0.81 (0.26, 2.55)	N.S.	0.88 (0.60, 1.28)	N.S.	1.13 (0.72, 1.75)	N.S.		
Sex													
Male	133 (78)	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.		
Female	37 (22)	0.42 (0.17, 1.06)	N.S.	0.26 (0.72, 0.1)	0.009	0.22 (0.07, 0.73)	0.013	0.46 (0.32, 0.65)	<0.001	0.40 (0.25, 0.62)	<0.001		
Likely species													
<i>V. aspis</i>	67 (39)	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.		
<i>V. berus</i>	103 (61)	1.72 (0.61, 4.9)	N.S.	1.47 (4.51, 0.48)	N.S.	2.17 (0.53, 8.9)	N.S.	0.98 (0.66, 1.46)	N.S.	1.75 (1.09, 2.82)	0.021		
Site of bite													
Upper limb	87 (51)	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.		
Lower limb	83 (49)	0.61 (0.24, 1.57)	0 N.S.	0.47 (1.29, 0.17)	N.S.	0.76 (0.22, 2.6)	N.S.	0.62 (0.45, 0.86)	0.004	0.70 (0.46, 1.04)	N.S.		
Grade of envenomation													
Grade 0/1	51 (30)	5.77 (1, 33.21)	0.050	3.66 (23.34, 0.58)	N.S.	1.54 (0.16, 14.84)	N.S.	1.77 (1.21, 2.59)	0.003	1.34 (0.62, 2.88)	N.S.		
Grade 2a	67 (39.4)	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.		
Grade 2b/3	52 (30.6)	0.18 (0.06, 0.62)	0.006	0.19 (0.59, 0.07)	0.004	0.19 (0.05, 0.78)	0.021	0.39 (0.25, 0.60)	<0.001	0.30 (0.17, 0.53)	<0.001		
Time to hospital admission													
<24h	146 (85.9)	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.		
>24h	16 (9.4)	1.64 (0.31, 8.75)	N.S.	0.86 (4.34, 0.18)	N.S.	0.3 (0.05, 1.77)	N.S.	0.48 (0.26, 0.89)	0.021	0.56 (0.25, 1.26)	N.S.		
No admission	8 (4.7)	—	N.S.	—	N.S.	—	N.S.	1.81 (0.84, 3.89)	N.S.	3.09 (0.34, 27.97)	N.S.		
Time to antivenom administration													
<12h	81 (47.7)	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.		
>12h	26 (15.3)	0.4 (0.1, 1.65)	N.S.	1.01 (3.79, 0.27)	N.S.	1.09 (0.21, 5.73)	N.S.	0.77 (0.47, 1.28)	N.S.	0.87 (0.31, 2.42)	N.S.		
No antivenom	63 (37)	0.53 (0.1, 3.01)	N.S.	0.95 (5.91, 0.16)	N.S.	0.78 (0.08, 7.68)	N.S.	2.07 (1.45, 2.95)	<0.001	1.53 (0.70, 3.38)	N.S.		
Medical history													
No	137 (81)	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.		
Yes	33 (19)	0.39 (0.13, 1.2)	Ref.	0.35 (1.07, 0.12)	N.S.	0.77 (0.23, 2.66)	N.S.	0.75 (0.50, 1.13)	N.S.	0.69 (0.43, 1.11)	N.S.		
Non-recommended prehospital treatments													
No	142 (94)	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.		
Yes	9 (6.0)	2.65 (0.37, 18.92)	N.S.	0.97 (7.95, 0.12)	N.S.	1.69 (0.12, 24.8)	N.S.	1.36 (1.45, 2.78)	N.S.	1.96 (0.91, 4.26)	N.S.		
Unknown	19												
Non-recommended hospital treatment													
No	137 (88)	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.		
Yes	18 (12)	0.31 (0.06, 1.72)	N.S.	0.18 (0.85, 0.04)	0.030	0.47 (0.11, 1.94)	N.S.	0.50 (0.29, 0.87)	0.014	1.09 (0.56, 2.15)	N.S.		
Unknown	15												

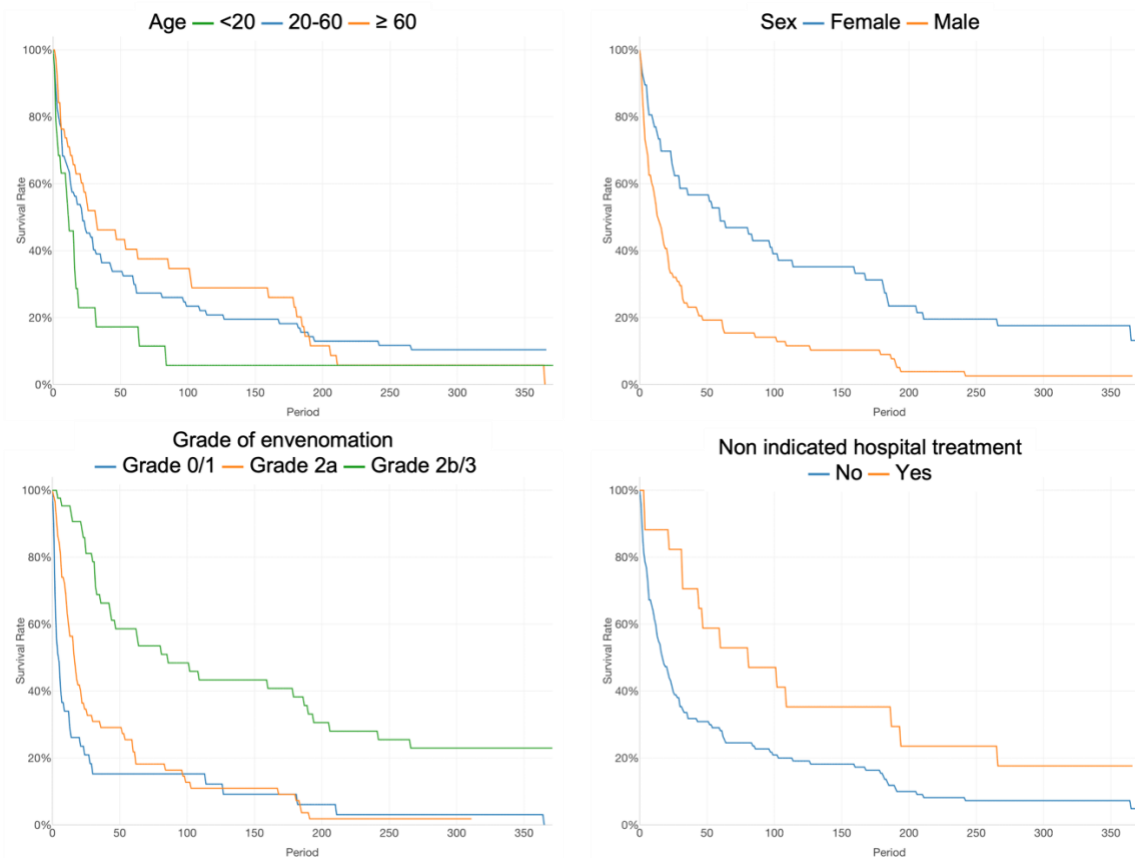


Figure. Kaplan-Meier curve for different set of variables on the whole population.

At 1 month post-bite, 12.8% (16/125) of patients reported avoiding repeating the activity during which they had been bitten and they were 14.6% (13/89) one year later. Similarly, 5.6% reported that they often thought about or mentioned the biting episode 1 month after its occurrence, and 4.5% still did so 1 year later. Lastly, 22.3% (n=27) of patients said they were afraid of snakes before the bite, and 38.2% (n=65), after.

4. DISCUSSION

We have shown that the grade of envenomation was not the only factor explaining longer recovery times in some patients. Thus, as already observed in the case of Copperhead snake envenomations (Lavonas *et al.*, 2020), women had a significantly poorer evolution of their symptoms, so that it was the only other factor than the grade explaining the absence of healing at 6 months. Furthermore, elements of inappropriate management (late admission to hospital and early anticoagulation) were associated to a longer median time of recovery and the persistence of symptoms 1 month after the bite.

The little difference between patients with a mild- or a moderate-envenomation after about 3 months may indicate that the nuance between these two grades, although well correlated

with the amount of venom injected (Audebert, Sorkine and Bon, 1992), may be difficult to assess and likely to be quite subjective.

Since such information is rarely available, it is difficult to know whether the species involved affects the clinical outcome. However, thanks to the presence probabilities previously determined by an ecologic niche modelling approach (Guillon, 2012), the clinical evolution of patients could be more favorable after a bite by *Vipera berus*.

Insofar as our data are based on patients' self-assessment of their recovery, we believe that the psychological impact should be taken into account as a hindrance to feelings of complete remission. This aspect is too rarely considered, even though it has been shown, notably in Sri Lanka, that victims of severe envenomation could suffer from a depressive syndrome more than a year after the bite (Williams *et al.*, 2011).

The usual follow-up time (15 days) is lower than the median healing time, which could encourage us to review the follow-up of envenomed patients by considering the characteristics not only of the envenomation itself, but also of the objective elements of management, as well as the patients themselves and their experience of the incident.

5. REFERENCES

- Audebert F, Sorkine M, Bon C. Envenoming by viper bites in France: clinical gradation and biological quantification by ELISA. *Toxicon*. 1992 May-Jun;30(5–6):599–609.
- Boels D, Hamel JF, Le Roux G, Labadie M. Snake bites by European vipers in Mainland France in 2017–2018: comparison of two antivenoms Viperfav® and Viperatab®. *Clin Tox*. 2020; Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/15563650.2020.1726377>
- Chippaux J-P. Epidemiology of snakebites in Europe: a systematic review of the literature. *Toxicon*. 2012 Jan;59(1):86–99.
- Jollivet V, Hamel JF, de Haro L, Labadie M, Saporì JM, Cordier L, et al. European viper envenomation recorded by French poison control centers: A clinical assessment and management study. *Toxicon*. 2015 Dec 15;108:97–103
- Lamb T, de Haro L, Lonati D, Brvar M, Eddleston M. Antivenom for European *Vipera* species envenoming. *Clin Toxicol*. 2017 Jul;55(6):557–68.
- Lavonas EJ, Burnham RI, Schwarz J, Quackenbush E, Lewis B, Rose SR, et al. Recovery from Copperhead Snake Envenomation: Role of Age, Sex, Bite Location, Severity, and Treatment. *J Med Toxicol*. 2020 Jan;16(1):17–23
- Lonati D, Giampreti A, Rossetto O, Petrolini VM, Vecchio S, Buscaglia E, et al. Neurotoxicity of European vipers in Italy: Pavia Poison Control Centre case series 2001–2011. *Clin Tox*. 2014; 52(4), p. 269-276.
- Guillon M. De la physiologie à la répartition : adaptations climatiques et sensibilité thermique chez une relique glaciaire [PhD]. Lourdaï O, editor. Université de Poitiers; 2012.

Résultats. Aller plus loin avec des données prospectives

Williams SS, Wijesinghe CA, Jayamanne SF, Buckley NA, Dawson AH, Lalloo DG, et al. Delayed psychological morbidity associated with snakebite envenoming. PLoS Negl Trop Dis. 2011 Aug;5(8):e1255

Discussion

1. Apports généraux

1.1. Épidémiologie par les morsures par les animaux terrestres

L'acquisition de données épidémiologiques en toxicologie est primordiale, car elle constitue un socle d'information solide pour les toxicologues. Si la médecine basée sur les preuves donne une place de choix aux revues systématiques, ces dernières se privent des apports de connaissances fournies par les petites séries et les *case report* (Nissen and Wynn, 2014). Cet état de fait rend particulièrement difficile la publication de ce type de travaux dans des revues d'intérêt. Pourtant, il existe au moins une proposition de protocole visant à intégrer ce type de données aux revues systématiques (Nambiema *et al.*, 2021).

Les deux études rétrospectives que nous avons menées sont les premières à avoir été réalisées en France au sujet des araignées indigènes et des reptiles exotiques. Concernant les araignées (article 1), plusieurs éléments importants ont été mis en évidence, qui d'une part confirment les observations faites par les toxicologues des CAP-TV et d'autre part, battent en brèche un certain nombre de stéréotypes concernant ces animaux. Ainsi, seules deux espèces (*Latrodectus tredecimguttatus* et *Loxosceles rufescens*) sont responsables d'aranéismes sévères mais leur répartition est presque endémique du pourtour méditerranéen. Les Chiracanthes entraînent, quant à elles, des morsures douloureuses mais sans gravité et d'autres espèces sont rencontrées de façon sporadique. Surtout, il a été montré à travers cet article 1 que les araignées ne représentent pas le danger que le public imagine en les incriminant à la moindre lésion cutanée inexplicée.

Ce travail a également été le premier à aborder la notion d'imputabilité sous un angle spécifique à la toxicologie, en s'appuyant sur la définition d'un « cas exploitable ». Cette définition repose sur une combinaison de critères d'identification de l'animal, de vraisemblance géographique du cas et de typicité des lésions observées. Cette approche permettra à l'avenir des travaux sur des données plus robustes mais elle repose avant tout sur l'expertise et l'expérience des toxicologues amenés à prendre en charge les patients.

La question de l'identification s'est posée en des termes différents pour l'article 2 concernant les morsures par les reptiles exotiques. En effet, la détention en captivité de ses animaux suppose une bonne connaissance de l'espèce concernée. Nos données indiquent cependant que certains animaux ne sont pas clairement identifiés, y compris par les détenteurs

eux-mêmes et ce, alors que la tendance est à l'augmentation du nombre d'espèces détenues. Les cas graves sont rares et, dans la mesure du possible, la prise en charge s'appuie sur les antivenins disponibles à la banque des sérums antivenimeux. Toutefois, dans certaines situations les antivenins disponibles en France ne permettent pas une prise en charge optimale (espèce non couverte, y compris par paraspécificité, nombre d'ampoules limité). Le recours à une intervention chirurgicale possiblement délabrante (fasciotomie de décharge) peut alors s'avérer inévitable. C'est cette situation qu'illustre le *case report* (article 3) sur la morsure de Crotale diamantin de l'Ouest.

1.2. Morsures de vipères : facteurs de risques et évolution à long terme

Les travaux sur les morsures de vipères en France se sont jusqu'à présent intéressés aux conséquences cliniques de l'envenimation, à l'efficacité de l'antivenin et à l'épidémiologie descriptive des morsures. Dans un premier temps nous avons pris le parti de nous focaliser sur les déterminants du risque de morsure, partant du constat que les morsures de vipères sont inégalement réparties sur le territoire (article 4). Ce travail est le fruit d'une collaboration avec les herpétologistes de l'équipe CNRS de Chizé. Par un effet de type « loi d'action de masse », déjà mis en évidence dans d'autres régions du globe (Bravo-Vega *et al.*, 2019), plus les populations de vipères d'une part (probabilité de présence élevée) et d'humains (densité de population, pression touristique) d'autres part sont denses, plus le risque de rencontres et de morsures est élevé. Nous avons montré en particulier que l'habitat naturel était un élément déterminant pour le risque de morsures. Ainsi, les communes dans lesquelles le paysage est propice au maintien des populations des vipères (milieux variés riches en haies et lisières) sont plus à risque que celles où les milieux ouverts occupent une surface importante. Paradoxalement, les espaces densément urbanisés et les espaces particulièrement artificialisés fournissent eux-aussi des habitats thermophiles que la vipère aspic affectionne.

L'évolution des pratiques de prise en charge est aussi une préoccupation de tout professionnel de santé. Pour cela, le recours aux études prospectives, interventionnelles ou non interventionnelles, présente un intérêt majeur pour répondre aux questions de recherche en soins posées par les envenimations vipérines. Dans l'étude REVIP (article 6), nous avons pour la première fois proposé un suivi à long terme des patients victimes de morsures de vipères dont on sait, au moins pour certains, que l'impact fonctionnel et psychologique peut être durable. Les premiers résultats sont prometteurs, puisqu'ils indiquent que la guérison totale des patients n'est généralement pas acquise au bout des 15 jours que dure habituellement le suivi. Au-delà des facteurs de risque de prolongation des signes fonctionnels (grade, sexe, soins non indiqués),

se pose la question de la prise en charge spécifique de ces patients impliquant, par exemple, de la rééducation fonctionnelle ou encore le port de dispositifs médicaux de compression. La base de données REVIP ainsi constituée est vaste et son exploitation n'est pas terminée.

2. Limites principales

Les études rétrospectives ont comme faiblesse majeure d'être dépendante de la qualité et de l'exhaustivité du recueil des données (Chippaux, 2017). Il existe des bonnes pratiques de codage des cas par les toxicologues et l'approche par thésaurus est privilégiée pour l'ensemble des données saisies. On constate toutefois des disparités significatives intra- et inter-centres. C'est un élément de vigilance important dans les CAP et au sein de l'ANSES, qui est à l'origine d'un groupe de travail dédié à la qualité des données. L'existence de données manquantes pose un réel problème en statistiques, d'autant plus quand elles ne sont pas distribuées aléatoirement car, alors, leur origine peut être difficile à déterminer (Anthonisen, 2009).

Une autre limite importante est que les données recueillies proviennent principalement des déclarations des patients eux-mêmes (Hoffman, 2007). Cela peut être problématique pour certaines expositions qui surviennent dans des circonstances que n'assument pas forcément les patients (comme la détention illégale d'un animal, la consommation de stupéfiants). Si la volumétrie des cas, suffisamment faible, autorise parfois le retour au dossier médical des patients, ce traitement « artisanal » des dossiers n'est pas toujours possible. Ainsi, l'American Association of Poison Control Center (AAPCC) a pris le parti d'imposer aux chercheurs qui utilisent des données nationales de faire figurer un avertissement dans leurs manuscrits : « *Les dossiers de cette base de données proviennent d'appels auto-déclarés : ils reflètent uniquement les informations fournies lorsque le public ou les professionnels de santé signalent une exposition réelle ou potentielle à une substance (par exemple, une ingestion, une inhalation ou une exposition topique, etc.). Les expositions ne représentent pas nécessairement une intoxication ou un surdosage. L'AAPCC n'est pas en mesure de vérifier complètement l'exactitude de chaque information donnée aux centres antipoison.* »

Il s'agit des limites que partagent l'ensemble des travaux reposant sur les données des CAP. Il existe cependant des limites spécifiques à la toxicologie. Ainsi les envenimations demeurent des événements rares pour lesquels les études rétrospectives sont indispensables (Hoffman, 2007). Mais atteindre le nombre de cas nécessaires pour une analyse statistique robuste nécessite de travailler sur plusieurs années voire plusieurs décennies. Il faut alors prendre en compte ce facteur temps lors de l'interprétation des résultats et ce pour plusieurs raisons :

- Les pratiques de codage des cas ont pu changer en 10 ou 15 ans ;
- La prise en charge des patients a pu évoluer (parcours de soins, recherche et dosage des toxines) ;
- Selon l'échelle de temps, des variations négligeables dans les conditions climatiques (températures) et dans les dynamiques des populations (humaines et animales) peuvent devenir significatives.

Il n'existe pas de méthode standardisée de recueil des informations sur les envenimations. Aussi, il manque des champs d'information dans l'outil SICAP. Comme nous l'avons indiqué, le niveau d'expertise des toxicologues en matière de toxinologie est par ailleurs inégal et les informations saisies peuvent l'être tout autant. La complétude des données d'envenimation est pourtant un préalable indispensable aux travaux de vigilance.

Pour améliorer cette situation, les CAP devraient avoir le souci, lors de la saisie des cas médicaux dans l'outil SICAP, de constituer une base de cas exploitables pour les études sur les expositions aux toxines naturelles. Cela passe notamment par la définition d'un cas exploitable dans le domaine de la toxinologie (Isbister, 2002), que nous avons rappelé dans l'article 1 :

- Preuve de la morsure et recension de la succession des différents signes et symptômes.
- Collection d'un spécimen ou au moins d'une photo au moment de l'envenimation.
- Identification experte de l'animal.
- Idéalement, dosage du venin voire de l'antivenin en vue de l'établissement d'une relation clinico-analytique et d'une étude pharmacocinétique.

Pour finir, la toxicologie clinique est un métier que peu de médecins, de pharmaciens ou d'infirmières pratiquent, pour la plupart au sein des huit CAP-TV français. Les toxinologues cliniciens sont encore plus rares. Il existe très peu de formations dédiées à la toxinologie. Celle qu'organise le Muséum national d'Histoire naturelle est une référence en langue française. Il y a 20 ans, Julian White, toxinologue à l'initiative de la seule formation internationale certifiante en toxinologie clinique (Adélaïde, Australie), déplorait le manque de définition précise de l'épidémiologie, de la prévention ou du traitement des pathologies liées aux toxines naturelles (White, 2003).

3. Opportunités

3.1. Perspectives de recherche

Les travaux présentés dans cette thèse offrent des perspectives de recherche variées. Ainsi, en ce qui concerne les espèces exotiques, nous nous sommes posé la question de la pertinence clinique du concept « Toxicofera », parfois remis en question (Hargreaves, Tucker and Mulley, 2015). L'absence de crochets venimeux ou même de glandes à venins au sens strict ne signifie pas nécessairement que la morsure est exempte d'envenimation (Weinstein, Griffin and Ismail, 2014). Les éléments cliniques rapportés n'ont toutefois pas mis en évidence d'éléments nouveaux concernant les symptômes consécutifs à la morsure par les reptiles réputés non venimeux. Les CAP-TV n'ont sans doute pas connaissance de l'ensemble des cas de morsures chez les éleveurs professionnels ou les amateurs « éclairés ». Nous avons pour projet la mise en place d'une étude auprès des détenteurs de reptiles eux-mêmes afin de recueillir des données concernant des morsures qu'ils n'ont pas jugé utile de rapporter.

Concernant les morsures de vipères françaises, trois axes de recherche se dégagent. Le premier concerne les déterminants du risque de morsure. Nous avons travaillé à l'échelle d'une interrégion, qui ne représente qu'un quart du territoire métropolitain. Nous pourrions généraliser la méthode à l'ensemble des données nationales, afin de dresser une cartographie précise du risque de morsure. Plusieurs paramètres seraient modifiés : amplitude de température et d'ensoleillement plus importante, diversité des paysages, existence de zones très peu densément peuplées, etc. Un traitement géostatistique complémentaire pourrait être appliqué aux données, comme cela s'est déjà fait pour d'autres espèces (Ediriweera *et al.*, 2018).

Le deuxième axe est celui du diagnostic. L'expérience montre la difficulté qu'ont les CAP-TV à poser le diagnostic d'envenimation vipérine dans certains cas. Cela conduit le plus souvent à un recours excessif à la sérothérapie antivenimeuse. Il faudrait disposer d'un outil diagnostique permettant, au lit du malade, d'établir un diagnostic de certitude. Des tests de diagnostic rapide par méthode immunoenzymatique pour les envenimations ophidiennes existent déjà, notamment en Australie (Steuten *et al.*, 2007). L'écouvillonnage des plaies de morsures est un geste simple qui permettrait de disposer du matériel biologique nécessaire à ce type de test mais aussi à la réalisation d'étude en biologie moléculaire sur les serpents en cause.

Le troisième et dernier axe est celui du soin. REVIP est une étude non interventionnelle qui devra déboucher à terme sur une réflexion concernant la prise en charge des patients au décours de l'envenimation. Il s'agira de mieux comprendre les phénomènes vasculaires et

tissulaires locaux expliquant la persistance des signes fonctionnels et de s'orienter vers une médecine personnalisée impliquant diverses spécialités.

3.2. Usage des données acquises

3.2.1. Des données à l'usage de la vigilance

Selon l'OMS, la toxicovigilance est un processus actif d'identification et d'évaluation des risques toxiques existant dans une population et de mise en place des mesures prises pour les réduire ou les éliminer. Cela implique l'analyse des recours aux CAP-TV pour identifier les circonstances et les agents en cause ainsi que les populations particulièrement à risque (World Health Organization, Chemical Safety and Health Unit, 2012)

En France, la toxicovigilance s'exerce par défaut puisqu'elle est chargée de la surveillance des effets toxiques des produits qui ne sont pas concernés par une vigilance *ad hoc*, comme la pharmacovigilance, la vigilance des produits de tatouage, la nutrivigilance etc. En particulier, les effets sanitaires causés par une exposition aux toxines naturelles de l'environnement et aux agents microbiologiques (dont les animaux venimeux et vénéreux) entrent dans le champ de compétence de la toxicovigilance.

Même si le terme n'existe pas officiellement, il pourrait s'agir ici d'une **toxinovigilance** qui ne dit pas son nom. Il a fallu attendre 2018 pour que cette branche de la toxicovigilance dispose d'un groupe de travail dédié au sein de la Direction des alertes et des vigilances sanitaires de l'ANSES. Le Groupe de Travail « Vigilance des toxines naturelles » a pour mission, notamment, de « *contribuer à la réalisation d'études en appui à la toxicovigilance dans le domaine des toxines naturelles ; [...] mettre en évidence des signaux sanitaires liés aux expositions à des toxines naturelles ; proposer des recommandations visant à la réduction des risques liés aux expositions à des toxines naturelles, ou aux agents macro-biologiques les contenant ; contribuer à la réalisation d'éléments de communication permettant d'informer le public sur les risques liés aux toxines naturelles et les moyens de s'en prémunir* ». À ce titre des experts des CAP-TV et d'autres compétences scientifiques (pharmacognosie, toxinologie, mycologie, botanique, chimie) travaillent avec les outils « classiques » de la toxicovigilance, à savoir :

- des données provenant des CAP-TV ;
- un système d'évaluation de la gravité et de l'imputabilité ;
- des méthodes statistiques principalement descriptives.

L'expérience montre que ces outils semblent insuffisants pour appréhender la complexité

du sujet des toxines naturelle, principalement en ne s'intéressant pas aux animaux eux-mêmes. Les différents travaux réalisés au cours de cette thèse reflètent les différentes pistes à envisager pour améliorer et enrichir le dispositif spécifique aux toxines naturelles.

Du fait de sa définition même, la toxicovigilance, plus que toutes les autres vigilances « produit », est une vigilance de circonstances. On constate au quotidien dans les CAP-TV, l'importance accordée à la description précise du contexte de l'exposition lors de la consultation téléphonique avec les patients. Indispensable à l'évaluation du risque et de l'imputabilité, cette approche contextuelle est primordiale en toxinovigilance, ne serait-ce que pour confirmer l'exposition en elle-même : à cet endroit, à cette température, dans ces conditions, l'espèce en cause était-elle susceptible de mordre ? On comprend que le recours à des connaissances naturalistes sur les animaux et leur milieu est indispensable pour répondre à cette problématique.

3.2.2. Dialogue avec les naturalistes

Les compétences naturalistes dans les CAP-TV sont en effet rares et parfois même l'intérêt pour la botanique ou la mycologie, l'entomologie, etc. Savoir s'entourer de d'experts dans des domaines variées est la clé pour une approche pluridisciplinaire, bénéfique aux patients. C'est ce rôle que remplissent les membres des listes de diffusion Mycoliste, Phytoliste et Zooliste utilisées par les CAP-TV et c'est ce même rôle que jouent les experts non-toxicologues de l'ANSES. Les espèces sauvages ne sont pas les seules qui sont difficiles à identifier, car même les animaux maintenus en captivité sont mal connus de leur propriétaire, en particulier quand il existe des formes ou des livrées inhabituelles chez certains reptiles (article 2).

Dans l'article 1 sur les morsures d'araignées et dans l'article 4 sur la modélisation du risque de morsure de vipère dans l'ouest, nous avons ainsi cherché des sources de données complémentaires aux seules données des CAP-TV. Nous avons ainsi consulté des cartes de répartition issues de relevés naturalistes de terrain, mais nous nous sommes aussi appuyés sur des travaux d'herpétologistes sur la modélisation de la probabilité de présence des vipères (Guillon, 2012). Cette dernière approche, appelée modélisation de niche écologique (Vignoles, 2022), est en plein développement depuis les années 2000 et elle a déjà été utilisée dans des travaux spécifiques aux morsures de serpents, notamment en Amérique centrale et au Moyen-Orient. Dans le cadre des travaux de l'article 4, elle a également présenté l'intérêt de distinguer les deux espèces de vipères en cause, ce qui n'est que rarement possible, compte-tenu de leur proximité morphologique et des circonstances de morsures.

L'utilisation de données environnementales (température, pluviométrie, etc.) en toxinovigilance est encore rare en France. On peut, à titre d'exemple, en plus des travaux menés dans l'article 4, citer les travaux de Vaucel au sujet des envenimations scorpioniques en métropole, qui a mis en évidence le rôle du niveau des rivières, de leur débit, de la température, de l'ensoleillement et de la pluviométrie dans le risque de morsure par *Buthus occitanus* et les Euscorpidae du sud de la France (Vaucel *et al.*, 2021).

Françoise Serre-Collet, dans son ouvrage *50 Idées fausses sur les serpents*, rapporte une étude réalisée en 2017, qui montre que les vipères ne représentent que 2 % des serpents trouvés dans les jardins (loin derrière les Couleuvres vertes et jaunes qui comptaient pour 66 % d'entre eux). De nombreuses régions mettent en place des dispositifs appelés « SOS Serpents », sous la forme d'une réponse téléphonique à disposition des personnes qui s'inquiètent de la présence de serpents chez elles. Ces opérations de « médiation faune sauvage » sont indispensables et peuvent se nourrir de résultats comme ceux que nous avons obtenus ici. Cela a notamment été le cas fin 2022, lors des 3^e rencontres interassociatives « médiation faune sauve » durant lesquelles pour la première fois un CAP-TV était invité à partager son expérience des envenimations vipérines auprès des naturalistes.

3.2.3. Des données en appui à la décision

Aujourd'hui, alors que le concept de surtourisme émerge dans les éléments de langage du gouvernement, concilier les activités humaines et la faune sauvage est une gageure. C'est ce que nous avons mis en avant dans l'article 4 sur les déterminants du risque de morsure. Les pouvoirs publics sont malheureusement sensibles à l'opinion publique. Naturalistes et toxicologues sont parfois amenés à travailler ensemble pour alerter et infléchir des décisions malheureuses. Ainsi, en 2019-2020, plusieurs toxicologues cliniciens ont été cosignataires d'un texte déposé lors de la consultation publique concernant un projet de modification de l'arrêté relatif au statut de protection des reptiles et amphibiens de France métropolitaine. Ce projet indiquait que, par mesure de sécurité, les vipères pouvaient être détruites. Ce projet a été abandonné et les vipères bénéficient aujourd'hui d'un statut de protection complète en France.

Plus récemment, c'est la possibilité d'élever des reptiles venimeux en captivité qui risque d'être abrogée, l'interdiction étant préférée à la régulation. Les professionnels de santé administrateurs de la Banque des sérums antivenimeux, s'appuyant en particulier sur les données de l'article 2 sur les morsures par les reptiles exotiques, réprouvent ce projet. En particulier, cet article indique que malgré un engouement croissant pour les reptiles exotiques, le nombre de morsures ne progresse pas. La BSA se mobilise depuis 20 ans pour proposer aux

patients des antivenins de qualité. Comme nous l'avons rappelé dans l'article 2, son rôle est capital dans la prise en charge des envenimations pour lesquelles le traitement spécifique est le seul qui soit véritablement efficace.

Lors de la rédaction de cette thèse, enfin, la France fait face de nouveau à une pénurie de Viperfav®, seul antivenin dirigé contre les deux vipères présentes sur le territoire. Le contingentement régional prévu des doses d'antivenin par le laboratoire ne correspond pas à la réalité du terrain. Gageons que le collège d'experts toxinologues et herpétologues sauront convaincre les autorités compétentes, par leur travail conjoint, du bien-fondé de la révision de ce contingentement.

Bibliographie

- Anderson, S.G., Gutiérrez, J.M. and Ownby, C.L. (1993) 'Comparison of the immunogenicity and antigenic composition of ten Central American snake venoms', *Toxicon*, 31(8), pp. 1051–1059.
- Anthonisen, N.R. (2009) 'Les études rétrospectives', *Can. Respir. J.*, 16(4), p. 117.
- Audebert, F., Sorkine, M. and Bon, C. (1992) 'Envenoming by viper bites in France: clinical gradation and biological quantification by ELISA', *Toxicon*, 30(5–6), pp. 599–609.
- Bajwa, S.S., Markland, F.S. and Russell, F.E. (1981) 'Fibrinolytic and fibrinogen clotting enzymes present in the venoms of western diamondback rattlesnake, *Crotalus atrox*, eastern diamondback rattlesnake, *Crotalus adamanteus*, and southern Pacific rattlesnake, *Crotalus viridis helleri*', *Toxicon*, 19(1), pp. 53–59.
- Baum, R.A., Bronner, J., Akpunonu, P.D.S., Plott, J., Bailey, A.M. and Keyler, D.E. (2019) 'Crotalus durissus terrificus (viperidae; crotalinae) envenomation: Respiratory failure and treatment with antivenom TRI® antivenom', *Toxicon*, 163, pp. 32–35.
- Becker, E.S., Rinck, M., Türke, V., Kause, P., Goodwin, R., Neumer, S. and Margraf, J. (2007) 'Epidemiology of specific phobia subtypes: Findings from the Dresden Mental Health Study', *Eur. Psychiatry*, 22(2), pp. 69–74.
- Berling, I. and Isbister, G.K. (2015) 'Hematologic effects and complications of snake envenoming', *Transfus. Med. Rev.*, 29(2), pp. 82–89.
- Bertlich, I., Enk, A., Haenssle, H.A., Höfer, H. and Haus, G. (2019) 'Extensive local reaction after bite of the Mediterranean spider *Zoropsis spinimana*', *J. Dtsch. Dermatol. Ges.*, 17(1), pp. 76–78.
- Boels, D., Hamel, J.F., Bretaudeau Deguigne, M. and Harry, P. (2012) 'European viper envenomings: Assessment of Viperfav™ and other symptomatic treatments', *Clin. Toxicol.*, 50(3), pp. 189–196.
- Boels, D., Hamel, J.F., Le Roux, G., Labadie, M., Paret, N., Delcourt, N., Langrand, J., Puskarczyk, E., Nisse, P. and Sinno-Tellier, S. (2021) 'Envenimations vipérines en France métropolitaine en 2017-2018: comparaison de deux antivenins Viperfav® et Viperatab® à partir des cas enregistrés par les Centres antipoison', *Toxicologie Analytique et Clinique*, 33(1), p. 16.
- Boels, D., Hamel, J.F., Le Roux, G., Labadie, M., Paret, N., Delcourt, N., Langrand, J., Puskarczyk, E., Nisse, P., Sinno-Tellier, S. and de Haro, L. (2020) 'Snake bites by European vipers in Mainland France in 2017–2018: comparison of two antivenoms Viperfav® and Viperatab®', *Clin. Toxicol.*, 58(11), pp. 1050–1057.
- Boels, D., Harry, P., Haro, L., Quistinic, P., Clerc, M.-A. and Lourdaï, O. (2009) 'La Banque Des Sérums Antivenimeux (BSA) et La Prise En Charge Des Envenimations Par Serpents

Exotiques En France’, *Urgence Pratique*, 94, pp. 41–44.

Bourgeois, N., Bruneau, C., Courtois, A., Nisse, P., Saporì, J.-M., de Haro, L., Puskarczyk, E., Tournoud, C., Franchitto, N. and Villa, A.-F. (2017) ‘La Mycoliste : un outil d’aide à l’identification des champignons impliqués dans les intoxications humaines en France. Bilan de fonctionnement 2014–2015’, *Toxicologie Analytique et Clinique*, 29(2, Supplement), pp. S32–S33.

Bravo-Vega, C.A., Cordovez, J.M., Renjifo-Ibáñez, C., Santos-Vega, M. and Sasa, M. (2019) ‘Estimating snakebite incidence from mathematical models: A test in Costa Rica’, *PLoS Negl. Trop. Dis.*, 13(12), p. e0007914.

Brenes-Chacón, H., Ulloa-Gutierrez, R., Soriano-Fallas, A., Camacho-Badilla, K., Valverde-Muñoz, K. and Ávila-Agüero, M.L. (2019) ‘Bacterial Infections Associated with Viperidae Snakebites in Children: A 14-Year Experience at the Hospital Nacional de Niños de Costa Rica†’, *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 100(5), pp. 1227–1229.

Broadley, D.G. and Wallach, V. (2002) ‘Review of the Dispholidini, with the description of a new genus and species from Tanzania (Serpentes, Colubridae)’, *Bulletin of the Natural History Museum: Zoology Series*, 68(2), pp. 57–74.

Bronckers, R. (2020) *Viper Hunters! Portraits of a vanished profession*. Edited by European Snake Society. European Snake Society (Herpetological volumes).

Budzynski, A.Z., Pandya, B.V., Rubin, R.N., Brizuela, B.S., Soszka, T. and Stewart, G.J. (1984) ‘Fibrinogenolytic afibrinogenemia after envenomation by western diamondback rattlesnake (*Crotalus atrox*)’, *Blood*, 63(1), pp. 1–14.

Bush, S.P., Ruha, A.-M., Seifert, S.A., Morgan, D.L., Lewis, B.J., Arnold, T.C., Clark, R.F., Meggs, W.J., Toschlog, E.A., Borron, S.W., Figge, G.R., Sollee, D.R., Shirazi, F.M., Wolk, R., de Chazal, I., Quan, D., García-Ubbelohde, W., Alagón, A., Gerkin, R.D. and Boyer, L.V. (2015) ‘Comparison of F(ab’)₂ versus Fab antivenom for pit viper envenomation: a prospective, blinded, multicenter, randomized clinical trial’, *Clin. Toxicol.*, 53(1), pp. 37–45.

Casha, P., Griscelli, J.M., Fanton, Y. and Fieschi, J.B. (1998) ‘[Latrodectism in a child]’, *Arch. Pediatr.*, 5(5), pp. 510–512.

Cerema (no date) ‘Portail de l’artificialisation des sols’. Available at: <https://artificialisation.developpement-durable.gouv.fr>.

Chippaux, J.-P. (2006) ‘Envenimations et intoxications par les animadx venimeux ou vénéneux. II. Envenimations par viperidae’, *Med. Trop.*, 66(5), pp. 423–428.

Chippaux, J.-P. (2007) ‘Envenimations et empoisonnements par les animaux venimeux ou vénéneux III. Envenimations par Elapidae’, *Médecine tropicale*, 67(1), pp. 9–12.

Chippaux, J.-P. (2012) ‘Epidemiology of snakebites in Europe: a systematic review of the literature’, *Toxicon*, 59(1), pp. 86–99.

- Chippaux, J.-P. (2017) 'Études cliniques', in *Pratique des essais cliniques en Afrique*. IRD Éditions, pp. 59–64.
- Chu, E.R., Weinstein, S.A., White, J. and Warrell, D.A. (2010) 'Venom ophthalmia caused by venoms of spitting elapid and other snakes: Report of ten cases with review of epidemiology, clinical features, pathophysiology and management', *Toxicon*, 56(3), pp. 259–272.
- Clapson, P., Debien, B. and de Haro, L. (2008) 'Morsures et Piqûres Par Animaux Venimeux En France Métropolitaine', *Urgences*, 2008, pp. 537–546.
- Cocchio, C., Johnson, J. and Clifton, S. (2020) 'Review of North American pit viper antivenoms', *Am. J. Health. Syst. Pharm.*, 77(3), pp. 175–187.
- Crook, V. and Van der Henst, E. (2020) *Mettre un terme au trafic d'espèces sauvages sur Internet dans l'UE. Le commerce en ligne de reptiles et d'oiseaux en Belgique et aux Pays-Bas*. WWF and TRAFFIC joint report.
- Cruveillier, M., Rollard, C. and Célérier, M.-L. (2019) 'Des aranésismes dans le monde', *Bulletin de l'Association française d'Arachnologie*, (3), pp. 15–37.
- Cumpston, K.L. (2011) 'Is there a role for fasciotomy in Crotalinae envenomations in North America?', *Clin. Toxicol.*, 49(5), pp. 351–365.
- Darracq, M.A., Cantrell, F.L., Klauk, B. and Thornton, S.L. (2015) 'A chance to cut is not always a chance to cure- fasciotomy in the treatment of rattlesnake envenomation: A retrospective poison center study', *Toxicon*, 101, pp. 23–26.
- Darsonval, A., Boels, D., Clerc, M.-A., De Haro, L., Penot-Ragon, C., Moal, F., Quistinic, P., Lourdaï, O. and Harry, P. (2010) 'Création et organisation d'une banque des sérums antivenimeux en France', *La Presse Médicale*, 39(9), pp. 865–870.
- Dart, R.C., Hurlbut, K.M., Garcia, R. and Boren, J. (1996) 'Validation of a severity score for the assessment of crotalid snakebite', *Ann. Emerg. Med.*, 27(3), pp. 321–326.
- Davey, G.C.L. (1994) 'The "Disgusting" Spider: The Role of Disease and Illness in the Perpetuation of Fear of Spiders', *Soc. Anim.*, 2(1), pp. 17–25.
- De Haro, L. (2010) 'Aranésismes en dermatologie: De nombreuses difficultés diagnostiques', *Ann. Dermatol. Venereol.*, 137(12), pp. 765–767.
- De Haro, L. (2012) 'Management of snakebites in France', *Toxicon*, 60(4), pp. 712–718.
- De Haro, L. (2018) 'Injury and envenomation by exotic snakes and other venomous pets in Europe', in *Clinical Toxicology in Australia, Europe, and Americas*. Dordrecht: Springer Netherlands, pp. 471–483.
- De Haro, L., David, J.M., Arditti, J. and Jouglard, J. (1997) 'Trois observations originales d'aranésisme dans le Sud de la France', *Réanimation, soins intensifs, médecine d'urgence*, 13(4), pp. 190–192.

- De Haro, L., David, J.M. and Jouglard, J. (1994) 'Le latrodectisme dans le sud de la France: Une serie d'observations du centre anti-poisons de Marseille', *La Presse Médicale*, 23(24), pp. 1121–1123.
- De Haro, L., Glaizal, M., Tichadou, L., Blanc-Brisset, I. and Hayek-Lanthois, M. (2009) 'Asp Viper (*Vipera aspis*) Envenomation: Experience of the Marseille Poison Centre from 1996 to 2008', *Toxins*, 1(2), pp. 100–112. Available at: <https://doi.org/10.3390/toxins1020100>.
- De Haro, L., Robbe-Vincent, A., Saliou, B., and others (2002) 'Unusual neurotoxic envenomations by *Vipera aspis aspis* snakes in France', *Hum. Exp. Toxicol.* [Preprint].
- Dewynter, N. (2011) 'Vipère péliade', in *Liste rouge des vertébrés terrestres en France-Comté*.
- Dezetter, M., Le Galliard, J.F., Guiller, G., Guillon, M., Leroux-Coyau, M., Meylan, S., Brischoux, F., Angelier, F. and Lourdais, O. (2021) 'Water deprivation compromises maternal physiology and reproductive success in a cold and wet adapted snake *Vipera berus*', *Conserv Physiol*, 9(1), p. coab071.
- Dijkema, G.H., Pat, J.J. and Steffens, M.G. (2021) 'Scrotal necrosis after cobra (*Naja annulifera*) envenomation', *Urol Case Rep*, 39, p. 101844.
- Dimitrov, D. and Hormiga, G. (2021) 'Spider Diversification Through Space and Time', *Annu. Rev. Entomol.*, 66, pp. 225–241.
- Dunbar, J.P., Afoullouss, S., Sulpice, R. and Dugon, M.M. (2018) 'Envenomation by the noble false widow spider *Steatoda nobilis* (Thorell, 1875)—five new cases of steatodism from Ireland and Great Britain', *Clin. Toxicol.*, 56(6), pp. 433–435.
- Ediriweera, D.S., Diggle, P.J., Kasturiratne, A., Pathmeswaran, A., Gunawardena, N.K., Jayamanne, S.F., Isbister, G.K., Dawson, A., Lalloo, D.G. and de Silva, H.J. (2018) 'Evaluating temporal patterns of snakebite in Sri Lanka: the potential for higher snakebite burdens with climate change', *Int. J. Epidemiol.*, 47(6), pp. 2049–2058.
- Estes, R., de Queiroz, K. and Gauthier, J. (1988) 'Phylogenetic relationships within Squamata', *Phylogenetic relationships of the lizard families*, pp. 119–281.
- European Commission (2001) 'Communication from the Commission to the Council and the European Parliament - Biodiversity Action Plan for Agriculture'.
- Fabien, C.F. (1947) 'Vipers and viper hunters', *Prod. Pharm.*, 2(12), pp. 544–549.
- Fanton, Y., Larabi, K., Lecomte-Lucchini, M.J. and Tafani, B. (2009) 'Le latrodectisme en Corse à propos de 28 cas', *Revue de Medecine Interne*, 30(SUPPL. 2), pp. 32–35.
- Fediaf (2012) 'Facts & Figures'.
- Feng, C.X. (2021) 'A comparison of zero-inflated and hurdle models for modeling zero-inflated count data', *J Stat Distrib Appl*, 8(1), p. 8.

- Ferchaud, A.L., Lyet, A., Cheylan, M., Arnal, V., and others (2011) 'High Genetic Differentiation Among French Populations of the Orsini's Viper (*Vipera ursinii ursinii*) Based on Mitochondrial and Microsatellite Data: Implications for ...', *Journal of Heredity* [Preprint].
- Flesch, F. and Blanc-Brisset, I. (2014) 'Intoxications de l'enfant : aspects épidémiologiques. Données 2012 des centres antipoison et de toxicovigilance français', *Toxicologie Analytique et Clinique*, 26(1), pp. 6–10.
- Foelix, R. (2011) *Biology of Spiders*. Oxford University Press, USA.
- Fowler, A.L., Hughes, D.W., Muir, M.T., VanWert, E.M., Gamboa, C.D. and Myers, J.G. (2017) 'Resource Utilization After Snakebite Severity Score Implementation into Treatment Algorithm of Crotaline Bite', *The Journal of Emergency Medicine*, 53(6), pp. 854–861. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2017.08.095>.
- Fry, B.G., Casewell, N.R., Wüster, W., Vidal, N., Young, B. and Jackson, T.N.W. (2012) 'The structural and functional diversification of the Toxicofera reptile venom system', *Toxicon*, 60(4), pp. 434–448.
- Fry, B.G., Wroe, S., Teeuwisse, W., van Osch, M.J.P., Moreno, K., Ingle, J., McHenry, C., Ferrara, T., Clausen, P., Scheib, H., Winter, K.L., Greisman, L., Roelants, K., van der Weerd, L., Clemente, C.J., Giannakis, E., Hodgson, W.C., Luz, S., Martelli, P., Krishnasamy, K., Kochva, E., Kwok, H.F., Scanlon, D., Karas, J., Citron, D.M., Goldstein, E.J.C., McNaughtan, J.E. and Norman, J.A. (2009) 'A central role for venom in predation by *Varanus komodoensis* (Komodo Dragon) and the extinct giant *Varanus (Megalania) priscus*', *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 106(22), pp. 8969–8974.
- Fusto, G., Bennardo, L., Duca, E.D., Mazzuca, D., Tambur, F., Patrino, C. and Nisticò, S.P. (2020) 'Spider bites of medical significance in the Mediterranean area: misdiagnosis, clinical features and management', *J. Venom. Anim. Toxins Incl. Trop. Dis.*, (June 2020), pp. 1–11.
- Gale, S.C., Peters, J.A., Allen, L., Creath, R. and Dombrovskiy, V.Y. (2016) 'FabAV antivenin use after copperhead snakebite: clinically indicated or knee-jerk reaction?', *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases*, 22(1), p. 2. Available at: <https://doi.org/10.1186/s40409-016-0056-9>.
- Gauche, M. and Service de l'observation et des statistiques (2017) *La fonction touristique des territoires : facteur de pression ou de préservation de l'environnement?* Ministère de l'environnement, de l'énergie et de la mer en charge de relations internationales sur le climat.
- Gentilli, A., Sacchi, R., Mangiacotti, M. and Scali, S. (2011) 'A tribute to Hubert Saint Girons: niche separation between *Vipera aspis* and *V. berus* on the basis of distribution models', *Amphib-reptil.*, 32(2), pp. 223–233.
- Global snakebite burden* (2018). A71/17. World Health Organization.
- Godron, M. and Forman, R.T.T. (1983) 'Landscape modification and changing ecological characteristics', in *Ecological Studies*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg

(Ecological studies: analysis and synthesis. Berlin, Heidelberg, New York NY), pp. 12–28.

Gold, B.S., Barish, R.A. and Dart, R.C. (2004) ‘North American snake envenomation: diagnosis, treatment, and management’, *Emerg. Med. Clin. North Am.*, 22(2), pp. 423–43, ix.

Goldstein, E., Erinjery, J.J., Martin, G., Kasturiratne, A., Ediriweera, D.S., de Silva, H.J., Diggle, P., Lalloo, D.G., Murray, K.A. and Iwamura, T. (2021) ‘Integrating human behavior and snake ecology with agent-based models to predict snakebite in high risk landscapes’, *PLoS Negl. Trop. Dis.*, 15(1), p. e0009047.

Goldstein, E.J.C., Tyrrell, K.L., Citron, D.M., Cox, C.R., Recchio, I.M., Okimoto, B., Bryja, J. and Fry, B.G. (2013) ‘Anaerobic and aerobic bacteriology of the saliva and gingiva from 16 captive Komodo dragons (*Varanus komodoensis*): new implications for the “bacteria as venom” model’, *J. Zoo Wildl. Med.*, 44(2), pp. 262–272.

Guiller, Delemarre, Charles, and Legentilhomme (no date) ‘Actualisation de la zone de contact entre *Vipera berus* et *Vipera aspis* dans le département de la Loire-Atlantique (France)’, *Bull. Soc. Herp. Fr* [Preprint].

Guiller, G., Legentilhomme, J., Boissinot, A., Blouin-Demers, G., Barbraud, C. and Lourdais, O. (2022) ‘Response of farmland reptiles to agricultural intensification: Collapse of the common adder *Vipera berus* and the western green lizard *Lacerta bilineata* in a hedgerow landscape’, *Anim. Conserv.* [Preprint].

Guiller, G., Legentilhomme, J. and Lourdais, O. (2012) ‘Stratégies reproductrices de trois espèces de serpents vivipares en situation de sympatrie en Loire-Atlantique (44): *Vipera berus* (Linnaeus, 1758), *Vipera aspis* (Linnaeus, 1758) et *Coronella austriaca* (Laurenti, 1768)’, *Bulletin de la Société herpétologique de France*, (142–43), pp. 123–143.

Guiller, G., Lourdais, O. and Ursenbacher, S. (2017) ‘Hybridization between a Euro-Siberian (*Vipera berus*) and a Para-Mediterranean viper (*V. aspis*) at their contact zone in western France’, *J. Zool.*, 302(2), pp. 138–147.

Guillon, M. (2012) *De la physiologie à la répartition : adaptations climatiques et sensibilité thermique chez une relique glaciaire*. PhD Thesis. Université de Poitiers.

Guillon, M., Guiller, G., DeNardo, D.F. and Lourdais, O. (2014) ‘Microclimate preferences correlate with contrasted evaporative water loss in parapatric vipers at their contact zone’, *Can. J. Zool.*, 92(1), pp. 81–86.

Gummin, D.D., Mowry, J.B., Beuhler, M.C., Spyker, D.A., Brooks, D.E., Dibert, K.W., Rivers, L.J., Pham, N.P.T. and Ryan, M.L. (2020) ‘2019 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers’ National Poison Data System (NPDS): 37th Annual Report’, *Clin. Toxicol.*, 58(12), pp. 1360–1541.

Habermehl, G.G. (1981) *Venomous Animals and Their Toxins*. Springer Berlin Heidelberg.

Hargreaves, A.D., Tucker, A.S. and Mulley, J.F. (2015) ‘A Critique of the Toxicoferan

Hypothesis', in P. Gopalakrishnakone and A. Malhotra (eds) *Evolution of Venomous Animals and Their Toxins*. Dordrecht: Springer Netherlands, pp. 1–15.

Harry, P., de Haro, L., Asfar, P. and David, J.M. (1999) '[Evaluation of intravenous immunotherapy with purified F(ab')₂ fragments (Viperfav)]', *Presse Medicale (Paris, France: 1983)*, 28(35), pp. 1929–1934.

Hoffman, R.S. (2007) 'Understanding the limitations of retrospective analyses of poison center data', *Clin. Toxicol.*, 45(8), pp. 943–945.

Hutton, R.A., Looareesuwan, S., Ho, M., Silamut, K., Chanthavanich, P., Karbwang, J., Supanaranond, W., Vejcho, S., Viravan, C. and Phillips, R.E. (1990) 'Arboreal green pit vipers (genus *Trimeresurus*) of South-East Asia: bites by *T. albolabris* and *T. macrops* in Thailand and a review of the literature', *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 84(6), pp. 866–874.

Ineich, I., Goyffon, M. and Dang, V. (2006) 'Qu'est-ce qu'un serpent dangereux pour l'homme? Un cas d'envenimation par un colubridae aglyphe opisthodonte du cameroun, *Thrasops flavigularis* (Hallowell, 1852)', *Bull. Soc. Zool. Fr.*, 131(2), pp. 135–145.

Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (2021) 'Recensement de la population 2018'.

Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (2022) 'La grille communale de densité à 4 niveaux', *INSEE*. Available at: <https://www.insee.fr/fr/information/2114627>.

Isbister, G.K. (2002) 'Data collection in clinical toxinology: Debunking myths and developing diagnostic algorithms', *J Toxicol Clin Toxicol*, 40(3), pp. 231–237.

Isbister, G.K. and Brown, S.G.A. (2012) 'Bites in Australian snake handlers—Australian snakebite project (ASP-15)', *QJM*, 105(11), pp. 1089–1095.

Isbister, G.K. and Fan, H.W. (2011) 'Spider bite', *Lancet*, 378(9808), pp. 2039–2047.

Isbister, G.K., Graudins, A., White, J. and Warrell, D. (2003) 'Antivenom treatment in arachnidism', *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, 41(3), pp. 291–300.

Isbister, G.K. and White, J. (2004) 'Clinical consequences of spider bites: recent advances in our understanding', *Toxicon*, 43(5), pp. 477–492.

Jäger, P. (2007) 'Europäische Spinne des Jahres 2008 ist die Gattung *Tegenaria*', *Arachnol. Mitt.*, (34), pp. 47–48.

Jollivet, V., Hamel, J.F., de Haro, L., Labadie, M., Saponi, J.M., Cordier, L., Villa, A., Nisse, P., Puskarczyk, E., Berthelon, L., Harry, P. and Boels, D. (2015) 'European viper envenomation recorded by French poison control centers: A clinical assessment and management study', *Toxicon*, 108, pp. 97–103.

Kim, C.H., McBride, D.W., Raval, R., Sherchan, P., Hay, K.L., Gren, E.C.K., Kelln, W., Lekic, T., Hayes, W.K., Bull, B.S., Applegate, R., Tang, J. and Zhang, J.H. (2017) '*Crotalus atrox*

venom preconditioning increases plasma fibrinogen and reduces perioperative hemorrhage in a rat model of surgical brain injury’, *Sci. Rep.*, 7, p. 40821.

König, H.J., Kiffner, C., Kramer-Schadt, S., Fürst, C., Keuling, O. and Ford, A.T. (2020) ‘Human-wildlife coexistence in a changing world’, *Conserv. Biol.*, 34(4), pp. 786–794.

Köppel, C. and Martens, F. (1992) ‘Clinical experience in the therapy of bites from exotic snakes in Berlin’, *Hum. Exp. Toxicol.*, 11(6), pp. 549–552.

Kuch, U. and Mebs, D. (2002) ‘ENVENOMATIONS BY COLUBRID SNAKES IN AFRICA, EUROPE, AND THE MIDDLE EAST’, *J. Toxicol. Toxin Rev.*, 21(1–2), pp. 159–179.

Lagier, J.-C., Parola, P. and De Haro, L. (2012) ‘Une observation d’aranéisme nécrosant évoquant un nouveau cas de loxoscélisme dans le sud de la France’, *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 139(4), pp. 293–295.

Lamb, T., de Haro, L., Lonati, D., Brvar, M. and Eddleston, M. (2017) ‘Antivenom for European *Vipera* species envenoming’, *Clin. Toxicol.*, 55(6), pp. 557–568.

Larréché, S., Mion, G., Clapson, P., Debien, B., Wybrecht, D. and Goyffon, M. (2008) ‘Neurotoxines ophidiennes Neurotoxins from snake venom’, in *Annales Françaises d’Anesthésie et de Réanimation*, pp. 310–316.

Lavonas, E.J., Burnham, R.I., Schwarz, J., Quackenbush, E., Lewis, B., Rose, S.R., Greene, S., Toschlog, E.A., Charlton, N.P., Mullins, M.E., Schwartz, R., Denning, D., Sharma, K., Kleinschmidt, K., Bush, S.P., Anderson, V.E., Ginde, A.A. and Gerardo, C.J. (2020) ‘Recovery from Copperhead Snake Envenomation: Role of Age, Sex, Bite Location, Severity, and Treatment’, *J. Med. Toxicol.*, 16(1), pp. 17–23.

Lavonas, E.J., Ruha, A.-M., Banner, W., Bebartha, V., Bernstein, J.N., Bush, S.P., Kerns, W.P., 2nd, Richardson, W.H., Seifert, S.A., Tanen, D.A., Curry, S.C., Dart, R.C., and Rocky Mountain Poison and Drug Center, Denver Health and Hospital Authority (2011) ‘Unified treatment algorithm for the management of crotaline snakebite in the United States: results of an evidence-informed consensus workshop’, *BMC Emerg. Med.*, 11, p. 2.

Lecigne, S., Iorio, E., Villepoux, O. and Montagne, D. (2022) ‘La liste rouge des araignées de France métropolitaine: bilan et perspectives’, in *Colloque de l’Association française d’arachnologie*.

Lecointre, G. and Le Guyader, H. (2017) *Classification phylogénétique du vivant*. Belin.

Linden, C. and Ford, M. (1996) ‘Limitations of the Snakebite Severity Score’, *Annals of Emergency Medicine*, 28(3), pp. 371–372. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0196-0644\(96\)70043-4](https://doi.org/10.1016/S0196-0644(96)70043-4).

Lonati, D., Giampreti, A., Rossetto, O., Petrolini, V.M., Vecchio, S., Buscaglia, E., Mazzoleni, M., Chiara, F., Aloise, M., Gentili, A., Montecucco, C., Coccini, T. and Locatelli, C.A. (2014) ‘Neurotoxicity of European viperids in Italy: Pavia Poison Control Centre case series 2001–

2011', *Clin. Toxicol.*, 52(4), pp. 269–276.

Lourdais, O., Dupoué, A., Boissinot, A., Grillet, P., Guiller, G. and Morin-pinaud, S. (2015) 'La haie : un habitat essentiel à la conservation des reptiles dans les paysages agricoles', *Faune sauvage*, 308.

Lourdais, O., Guillon, M., Denardo, D. and Blouin-Demers, G. (2013) 'Cold climate specialization: adaptive covariation between metabolic rate and thermoregulation in pregnant vipers', *Physiol. Behav.*, 119, pp. 149–155.

Magee, W.J. (1996) 'Agoraphobia, Simple Phobia, and Social Phobia in the National Comorbidity Survey', *Arch. Gen. Psychiatry*, 53(2), p. 159.

Malina, T., Krecsák, L., Korsós, Z. and Takács, Z. (2008) 'Snakebites in Hungary—Epidemiological and clinical aspects over the past 36 years', *Toxicon*, 51(6), pp. 943–951.

Marshall, B.M., Strine, C. and Hughes, A.C. (2020) 'Thousands of reptile species threatened by under-regulated global trade', *Nat. Commun.*, 11(1), p. 4738.

Martín, G., Erinjery, J.J., Ediriweera, D., de Silva, H.J., Lalloo, D.G., Iwamura, T. and Murray, K.A. (2022) 'A mechanistic model of snakebite as a zoonosis: Envenoming incidence is driven by snake ecology, socioeconomics and its impacts on snakes', *PLOS Neglected Tropical Diseases*.

McCarty, V.O., Cox, R.A. and Haglund, B. (1989) 'Death caused by a constricting snake—an infant death', *J. Forensic Sci.*, 34(1), pp. 239–243.

Météo-France (no date) 'Données SYNOP essentielles OMM'.

Monzavi, S.M., Afshari, R., Khoshdel, A.R., Mahmoudi, M., Salarian, A.A., Samieimanesh, F., Shirmast, E. and Mihandoust, A. (2019) 'Analysis of effectiveness of Iranian snake antivenom on Viper venom induced effects including analysis of immunologic biomarkers in the *Echis carinatus sochureki* envenomed victims', *Toxicon*, 158, pp. 38–46. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2018.11.293>.

Mullen, G.R. and Vetter, R.S. (2019) 'Spiders (Araneae)', in G.R. Mullen and L.A. Durden (eds) *Medical and Veterinary Entomology*. Elsevier.

Murray, K.A., Martin, G. and Iwamura, T. (2020) 'Focus on snake ecology to fight snakebite', *Lancet*, 395(10220), p. e14.

Nambiema, A., Sembajwe, G., Lam, J., Woodruff, T., Mandrioli, D., Chartres, N., Fadel, M., Le Guillou, A., Valter, R., Deguigne, M., Legeay, M., Bruneau, C., Le Roux, G. and Descatha, A. (2021) 'A Protocol for the Use of Case Reports/Studies and Case Series in Systematic Reviews for Clinical Toxicology', *Front. Med.*, 8, p. 708380.

Natural History Museum Bern (2021) 'World Spider Catalog'.

Nentwig, W. (2013) *Spider Ecophysiology*. Springer Science & Business Media.

- Nentwig, W., Blick, T., Bosmans, R., Gloor, D., Hänggi, A. and Kropf, C. (2021) 'Araneae, Spiders of Europe'.
- Nentwig, W., Pantini, P. and Vetter, R.S. (2017) 'Distribution and medical aspects of *Loxosceles rufescens*, one of the most invasive spiders of the world (Araneae: Sicariidae)', *Toxicon*, 132, pp. 19–28.
- Nishioka, S.A. (1996) 'Limitations of the snakebite severity score', *Ann. Emerg. Med.*, 28(3), pp. 371–372.
- Nissen, T. and Wynn, R. (2014) 'The clinical case report: a review of its merits and limitations', *BMC Res. Notes*, 7, p. 264.
- Omalu, B.I., Dominick, J.T., Uhrich, T.G. and Wecht, C.H. (2003) 'Fatal constriction of an 8-year-old child by her parents' pet python: a call for amendment to existing laws on the ownership of exotic wildlife to protect children from avoidable injury and death', *Child Abuse Negl.*, 27(9), pp. 989–991.
- Orsini, P., Arriba, O., Baron, J.-P., Cheylan, M., Cluchier, A., Ferrière, R., Labeyrie, A., Lyet, A. and Lemonnier-Darcemont, M. (2007) 'Envenimations par la Vipère d'Orsini *Vipera ursinii* (Bonaparte, 1835)', *Bull. Soc. Herp. Fr.*, 124, pp. 49–62.
- Orsini, P., de Haro, L., Arribas, O.J., Baron, J.P. and Mossot, M. (1998) 'Envenimation par vipère d'Orsini : 8 observations', *La Presse Médicale*, 27(25), p. 1277*1278.
- Otero-Patiño, R., Silva-Haad, J.J., and others (2007) 'Accidente bothrópico en Colombia: estudio multicéntrico de la eficacia seguridad de Antivipmyn-Tri®, un antiveneno polivalente producido en México', *Iatreia* [Preprint].
- Paolino, G., Di Nicola, M.R., Pontara, A., Didona, D., Moliterni, E., Mercuri, S.R., Grano, M., Borgianni, N., Kumar, R. and Pampena, R. (2020) 'Vipera snakebite in Europe: a systematic review of a neglected disease', *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 34(10), pp. 2247–2260.
- Papini, R. (2012) 'Documented bites by a yellow sac spider (*Cheiracanthium punctorium*) in Italy: a case report', *J. Venom. Anim. Toxins Incl. Trop. Dis.*, 18(3), pp. 349–354.
- Patikorn, C., Leelavanich, D., Ismail, A.K., Othman, I., Taychakhoonavudh, S. and Chaiyakunapruk, N. (2020) 'Global systematic review of cost of illness and economic evaluation studies associated with snakebite', *J. Glob. Health*, 10(2), p. 020415.
- Penloup, A. (1999) 'Orsini's viper *Vipera ursinii* in France: present status and proposals for a conservation plan', *Current Studies in Herpetology: Proc. 9th Ord. Gen* [Preprint].
- Pernet, C., Dandurand, M., Meunier, L. and Stoebner, P.-E. (2010) '[Necrotic arachnidism in the south of France: two clinical cases of loxoscelism]', *Ann. Dermatol. Venereol.*, 137(12), pp. 808–812.
- Persson, H.E., Sjöberg, G.K., Haines, J.A. and Pronczuk de Garbino, J. (1998) 'Poisoning severity score. Grading of acute poisoning', *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, 36(3), pp. 205–213.

- Pille, F. and Bonnet, X. (2018) 'Activité sexuelle automnale chez la vipère de Seoane *Vipera seoanei* (Lataste, 1879) dans les Pyrénées-Atlantiques', *Bulletin de la Société Herpétologique de France* [Preprint].
- Pirkle, H., Theodor, I. and Lopez, R. (1989) 'Catroxobin, a weakly thrombin-like enzyme from the venom of *Crotalus atrox*. NH₂-terminal and active site amino acid sequences', *Thromb. Res.*, 56(2), pp. 159–168.
- Polák, J., Sedláčková, K., Landová, E. and Frynta, D. (2020) 'Faster detection of snake and spider phobia: revisited', *Heliyon*, 6(5).
- Pommier, P., Rollard, C. and de Haro, L. (2006) 'Un cas de stéatodisme observé en Languedoc après morsure d'araignée du genre *Steatoda*', *La Presse Médicale*, 35(12), pp. 1825–1827.
- Pottier, G., Arlot, P., Dohogne, R. and Vacher, J.-P. (2001) 'Nouvelles données sur la distribution de la Vipère de Seoane *Vipera seoanei* Lataste, 1879 (Ophidia, Viperidae) en France', *Bulletin de la Société herpétologique de France*, (99), pp. 37–44.
- Pourreau, F., Pinsard, M., Goyffon, M., Plasse, F., Desport, E., Thierry, A., Touchard, G. and Bridoux, F. (2014) 'Bilateral renal cortical necrosis with end-stage renal failure following envenoming by *Proatheris superciliaris*: a case report', *Toxicon*, 84, pp. 36–40.
- Pradniwat, P. and Rojnuckarin, P. (2014) 'Snake venom thrombin-like enzymes', *Toxin Rev.*, 33(1–2), pp. 16–22.
- Pyron, R.A., Burbrink, F.T., Colli, G.R., de Oca, A.N.M., Vitt, L.J., Kuczynski, C.A. and Wiens, J.J. (2011) 'The phylogeny of advanced snakes (Colubroidea), with discovery of a new subfamily and comparison of support methods for likelihood trees', *Mol. Phylogenet. Evol.*, 58(2), pp. 329–342.
- Rahman, R., Faiz, M.A., Selim, S., Rahman, B., Basher, A., Jones, A., d'Este, C., Hossain, M., Islam, Z., Ahmed, H. and Milton, A.H. (2010) 'Annual incidence of snake bite in rural bangladesh', *PLoS Negl. Trop. Dis.*, 4(10), p. e860.
- Reading, C.J., Luiselli, L.M., Akani, G.C., Bonnet, X., Amori, G., Ballouard, J.M., Filippi, E., Naulleau, G., Pearson, D. and Rugiero, L. (2010) 'Are snake populations in widespread decline?', *Biology Letters*.
- Resiere, D., Houcke, S., Pujo, J.M., Mayence, C., Mathien, C., NkontCho, F., Blaise, N., Demar, M.P., Hommel, D. and Kallel, H. (2020) 'Clinical Features and Management of Snakebite Envenoming in French Guiana', *Toxins*, 12(10).
- Rojnuckarin, P., Banjongkit, S., Chantawibun, W., Akkawat, B., Juntiang, J., Noiphrom, J., Pakmanee, N. and Intragumtornchai, T. (2007) 'Green pit viper (*Trimeresurus albolabris* and *T. macrops*) venom antivenaemia and kinetics in humans', *Trop. Doct.*, 37(4), pp. 207–210.
- Rollard, C. and Canard, A. (2015) *A la découverte des araignées*. Dunod.
- Rollard, C., Chippaux, J.-P. and Goyffon, M. (2015) *La fonction venimeuse*. Lavoisier.

- Rubinstein, A.J., Ahmed, I.H. and Vosbikian, M.M. (2018) 'Hand Compartment Syndrome', *Hand Clin.*, 34(1), pp. 41–52.
- Russell, F.E. (1980) 'Snake venom poisoning in the United States', *Annu. Rev. Med.*, 31, pp. 247–259.
- Sánchez, E.E., Ramírez, M.S., Galán, J.A., López, G., Rodríguez-Acosta, A. and Pérez, J.C. (2003) 'Cross reactivity of three antivenoms against North American snake venoms', *Toxicon*, 41(3), pp. 315–320.
- Sánchez, E.E. and Rodríguez Acosta, A. (2016) 'Comparative analysis of biological and biochemical venom characteristics of north and south american crotalus (serpentes: viperidae) snake species: an introductory approximation to understand their biological functions', *Saber*, 28(1), pp. 40–61.
- Sano-Martins, I.S., Tomy, S.C., Campolina, D., Dias, M.B., de Castro, S.C.B., de Sousa-e-Silva, M.C.C., Amaral, C.F.S., Rezende, N.A., Kamiguti, A.S., Warrell, D.A. and Theakston, R.D.G. (2001) 'Coagulopathy following lethal and non-lethal envenoming of humans by the South American rattlesnake (*Crotalus durissus*) in Brazil', *QJM*, 94(10), pp. 551–559.
- Schaper, A., Desel, H., Ebbecke, M., De Haro, L., Deters, M., Hentschel, H., Hermanns-Clausen, M. and Langer, C. (2009) 'Bites and stings by exotic pets in Europe: an 11 year analysis of 404 cases from Northeastern Germany and Southeastern France', *Clin. Toxicol.*, 47(1), pp. 39–43.
- Schezaro-Ramos, R., Da Silva, S.L., Pereira, B.B., Santa Fé Miguel, A.T., Mendes, B., Mogollón, N.G.S., Hyslop, S., Carregari, V.C. and Almeida, J.R. (2018) 'In vitro effects of *Crotalus atrox* snake venom on chick and mouse neuromuscular preparations', *Comp. Biochem. Physiol. C. Toxicol. Pharmacol.*, 209, pp. 37–45.
- Shiraishi, H., Escot, L., Kecse-Nagy, K., and Ringuet, S. (2020) *The role of France in wildlife trade: An analysis of CITES trade and seizure data*. WWF and TRAFFIC joint report.
- Shultz, J.W. (2007) 'A phylogenetic analysis of the arachnid orders based on morphological characters', *Zool. J. Linn. Soc.*, 150(2), pp. 221–265.
- Sillero, N., Arenas-Castro, S., Enriquez-Urzelai, U., Vale, C.G., Sousa-Guedes, D., Martínez-Freiria, F., Real, R. and Barbosa, A.M. (2021) 'Want to model a species niche? A step-by-step guideline on correlative ecological niche modelling', *Ecol. Modell.*, 456, p. 109671.
- Soulsbury, C.D. and White, P.C.L. (2015) 'Human–wildlife interactions in urban areas: a review of conflicts, benefits and opportunities', *Wildl. Res.*, 42(7), pp. 541–553.
- Spyres, M.B., Ruha, A.-M., Seifert, S., Onisko, N., Padilla-Jones, A. and Smith, E.A. (2016) 'Occupational Snake Bites: a Prospective Case Series of Patients Reported to the ToxIC North American Snakebite Registry', *J. Med. Toxicol.*, 12(4), pp. 365–369.
- Steuten, J., Winkel, K., Carroll, T., Williamson, N.A., Ignjatovic, V., Fung, K., Purcell, A.W.

- and Fry, B.G. (2007) ‘The molecular basis of cross-reactivity in the Australian Snake Venom Detection Kit (SVDK)’, *Toxicon*, 50(8), pp. 1041–1052.
- Stoecker, W.V., Vetter, R.S. and Dyer, J.A. (2017) ‘Not recluse—a mnemonic device to avoid false diagnoses of brown recluse spider bites’, *JAMA Dermatol.*, 153(5), pp. 377–378.
- Suchard, J.R. (2011) ‘“Spider bite” lesions are usually diagnosed as skin and soft-tissue infections’, *J. Emerg. Med.*, 41(5), pp. 473–481.
- Swanson, D.L. and Vetter, R.S. (2006) ‘Loxoscelism’, *Clin. Dermatol.*, 24(3), pp. 213–221.
- Talan, D.A., Citron, D.M., Abrahamian, F.M., Moran, G.J. and Goldstein, E.J.C. (1999) ‘Bacteriologic analysis of infected dog and cat bites. Emergency Medicine Animal Bite Infection Study Group’, *N. Engl. J. Med.*, 340(2), pp. 85–92.
- Tazón Varela, M.A., Piris-García, X., Hernández-Herrero, M., Pérez-Mier, L.Á. and Gortazar-Salazar, E. (2017) ‘[*Vipera seoanei* bite. Report of a case and review of the literature]’, *Semergen*, 43(3), pp. e25–e28.
- Toland, E., Bando, M., Hamers, M., Cadenas, V., Laidlaw, R., Martínez-Silvestre, A. and van der Wielen, P. (2020) ‘Turning Negatives into Positives for Pet Trading and Keeping: A Review of Positive Lists’, *Animals (Basel)*, 10(12).
- Torrents, R., Von Fabek, K., Schmitt, C., Boulamery, A., Simon, N. and De Haro, L. (2016) ‘Spider bites in southern France: 3 cases’, in. Madrid, Espagne: Clinical Toxicology, pp. 508–508.
- Union Européenne (2018) ‘SOeS, CORINE Land Cover’.
- Ursenbacher, S. and Fumagalli, L. (2005) *Phylogéographie des principales vipères européennes (Vipera ammodytes, V. aspis et V. berus), structuration génétique et multipaternité chez Vipera berus*. PhD Thesis. Faculté de Biologie et de Médecine de l’Université de Lausanne.
- Valdoleiros, S.R., Gonçalves, I.C., Silva, C., Guerra, D., Silva, L.A., Martínez-Freiría, F., Rato, F. and Xará, S. (2021) ‘[Venomous Animals in the Portuguese Territory: Clinical Management of Bites and Stings]’, *Acta Med. Port.*, 34(11), pp. 784–795.
- Valenta, J., Stach, Z. and Michalek, P. (2014) ‘Exotic snake bites in the Czech Republic—Epidemiological and clinical aspects during 15-year period (1999–2013)’, *Clin. Toxicol.*, 52(4), pp. 258–264.
- Varanguin, N. and Sirugue, D. (2012) ‘Vipère aspic’, *Revue Scientifique Bourgogne Nature Hors série*, 12.
- Varl, T., Grenc, D., Kostanjšek, R. and Brvar, M. (2017) ‘Yellow sac spider (*Cheiracanthium punctorium*) bites in Slovenia: case series and review’, *Wien. Klin. Wochenschr.*, 129(17–18), pp. 630–633.

- Vaucel, J.-A., Enaud, N., Paradis, C., Bragança, C., Courtois, A., Lan, M., Gil-Jardine, C., French PCC Research Group, Enaud, R., Labadie, M., Investigator list of the French PCC Research Group not listed as main authors, Deguigne, M., Roux, G.L., Descatha, A., Azzouz, R., Nisse, P., Patat, A.-M., Paret, N., Blanc-Brisset, I., Nardon, A., Haro, L. de, Simon, N., Delcourt, N., Pelissier, F., Tournoud, C., Puskarczyk, E., Langrand, J., Laborde-Casterot, H., Care, W. and Vodovar, D. (2022) 'Poison control centres and alternative forms of communication: comparison of response rates between text message and telephone follow-up', *Clin. Toxicol.*, 60(8), pp. 947–953.
- Vaucel, J.-A., Larréché, S., Paradis, C., Labadie, M., Courtois, A., Grenet, G., Langrand, J., Tournoud, C., Nisse, P., Gallart, J.-C., Schmitt, C., Torrents, R., Le Roux, G., Gil-Jardine, C., Kallel, H., and French PCC Research Group (2021) 'Relationship Between Scorpion Stings Events and Environmental Conditions in Mainland France', *J. Med. Entomol.*, 58(6), pp. 2146–2153.
- Vetter, R.S., Isbister, G.K., Bush, S.P. and Boutin, L.J. (2006) 'Verified bites by yellow sac spiders (genus *Cheiracanthium*) in the United States and Australia: where is the necrosis?', *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 74(6), pp. 1043–1048.
- Vidal, N. and Hedges, S.B. (2005) 'The phylogeny of squamate reptiles (lizards, snakes, and amphisbaenians) inferred from nine nuclear protein-coding genes', *C. R. Biol.*, 328(10–11), pp. 1000–1008.
- Vidal, N. and Hedges, S.B. (2009) 'The molecular evolutionary tree of lizards, snakes, and amphisbaenians', *C. R. Biol.*, 332(2–3), pp. 129–139.
- Vignoles, A. (2022) 'Guide francophone pour la modélisation de niches écologiques', *Biodivers. Inf.*, 17, pp. 67–95.
- Wagener, M., Naidoo, M. and Aldous, C. (2017) 'Wound infection secondary to snakebite', *S. Afr. Med. J.*, 107(4), pp. 315–319.
- Warrell, D.A. (2009) 'Commissioned article: management of exotic snakebites', *QJM*, 102(9), pp. 593–601.
- Warrick, B.J., Boyer, L.V. and Seifert, S.A. (2014) 'Non-Native (Exotic) Snake Envenomations in the U.S., 2005–2011', *Toxins*, 6(10), pp. 2899–2911.
- Weinstein, S.A., Griffin, R. and Ismail, A.K. (2014) 'Non-front-fanged colubroid ("colubrid") snakebites: three cases of local envenoming by the mangrove or ringed cat-eyed snake (*Boiga dendrophila*; Colubridae, Colubrinae), the Western beaked snake (*Rhamphiophis oxyrhynchus*; Lamprophiidae, Psammophinae) and the rain forest cat-eyed snake (*Leptodeira frenata*; Dipsadidae)', *Clin. Toxicol.*, 52(4), pp. 277–282.
- Weinstein, S.A. and Keyler, D.E. (2009) 'Local envenoming by the Western hognose snake (*Heterodon nasicus*): a case report and review of medically significant *Heterodon* bites', *Toxicon*, 54(3), pp. 354–360.

- Weinstein, S.A., Warrell, D.A., White, J. and Keyler, D.E. (2011) *“Venomous” Bites from Non-Venomous Snakes*. Edited by Elsevier. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier.
- White, J. (2003) *Clinical Toxinology - where are We Now?* Marcel Dekker.
- Williams, S.S., Wijesinghe, C.A., Jayamanne, S.F., Buckley, N.A., Dawson, A.H., Lalloo, D.G. and de Silva, H.J. (2011) ‘Delayed psychological morbidity associated with snakebite envenoming’, *PLoS Negl. Trop. Dis.*, 5(8), p. e1255.
- World Health Organization (2019) *Snakebite envenoming: a strategy for prevention and control*. World Health Organization.
- World Health Organization, Chemical Safety and Health Unit (2012) *Toxicovigilance*. World Health Organization.
- Yeh, H., Gao, S.-Y. and Lin, C.-C. (2021) ‘Wound Infections from Taiwan Cobra (*Naja atra*) Bites: Determining Bacteriology, Antibiotic Susceptibility, and the Use of Antibiotics-A Cobra BITE Study’, *Toxins*, 13(3).
- Yousefi, M., Kafash, A., Khani, A. and Nabati, N. (2020) ‘Developing snakebite risk model using venomous snake habitat suitability as an indicating factor: An application of species distribution models in public health research’, *bioRxiv*.
- Zwahlen, V., Lourdais, O., Ursenbacher, S. and Guiller, G. (2022) ‘Rare genetic admixture and unidirectional gene flow between *Vipera aspis* and *Vipera berus* at their contact zone in western France’, *Amphib-reptil.*, 43(2), pp. 181–194.

Table des illustrations

Figure 1. Phylogénie des aranéides.....	7
Figure 2. Chélicères types des araignées mygalomorphes (à gauche) et aranéomorphe (à droite).	8
Figure 3. <i>Loxosceles rufescens</i>	9
Figure 4. <i>Latrodectus tredecimguttatus</i>	9
Figure 5. <i>Cheiracanthium punctorium</i>	10
Figure 6. <i>Zoropsis spinimana</i>	10
Figure 7. Phylogénie des Squamates.....	12
Figure 8. Phylogénie des serpents	13
Figure 9. Disposition des crochets venimeux.....	15
Figure 10. Présence en France des 4 espèces de vipères	16
Figure 11. <i>Vipera aspis</i>	17
Figure 12. <i>Vipera berus</i>	17
Figure 13. <i>Vipera seoannei</i>	18
Figure 14. <i>Vipera ursinii</i>	19
Figure 15. Serpent des blés (<i>Pantherophis guttatus</i> 'sunkissed') juvénile.....	20
Figure 16. Python royal (<i>Python regius</i> 'Bumblebee').....	20
Figure 17. Zones de compétences des CAP-TV français	23
Figure 18. Dispositif national simplifié de toxicovigilance.	25
Figure 19. Evolution initiale typique d'une morsure de <i>Loxoscele</i>	32
Figure 20. Exemple de données INPN OpenObs : observations de <i>Latrodectus tredecimguttatus</i> depuis 1980.	33
Figure 21. Cartes des occurrences de <i>Vipera aspis</i> (a) et <i>berus</i> (b) et probabilité de présence de <i>Vipera aspis</i> (c) et <i>berus</i> (d).....	34
Figure 22. Zones biogéographiques selon la directive habitats.....	35
Figure 23. Différences conceptuelles entre les modèles "hurdle" et à inflation de zéros.....	37

Table des tableaux

Tableau 1. Extrait de l'annexe 2 de l'arrêté du 8 octobre 2018 fixant les règles générales de détention d'animaux d'espèces non domestiques	21
Tableau 2. Grades cliniques de l'envenimation vipérine en France	30
Tableau 3. Snakebite severity score.....	30

Sigles et acronymes

AAPCC	American Association of Poison Control Centers	DTV	Département de toxicovigilance
ANSES	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et des conditions de travail	ENM	Ecologic niche modelling
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé BSA Banque des sérums antivenimeux	INPN	Inventaire national du patrimoine naturel
ARS	Agence régionale de santé	INRS	Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles
BNCM	Base nationale des cas médicaux (d'intoxication) et de demandes d'informations toxicologiques	INSEE	Institut national de la statistique et des études économiques
BNPC	Base nationale des produits et compositions	NAC	Nouveaux animaux de compagnie
CAP-TV	Centre antipoison et toxicovigilance	OMM	Organisation météorologique mondiale
CCTV	Comité de coordination de la toxicovigilance	OMS	Organisation mondiale de la Santé
CEIP-A	Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance	PVGIS	Photovoltaic Geographical Information System
CNRS	Centre national de la recherche scientifique	RTU	Réponse téléphonique à l'urgence
CRPV	Centre régional de pharmacovigilance	RREVA	Réseau régional de vigilances et d'appui
DGS	Direction générale de la Santé	SCM	Service des cas médicaux
DGOS	Direction générale de l'Offre de soins	SHF	Société herpétologique de France
DREAL	Direction régionale de l'environnement, de l'aménagement et du logement	SICAP	Système d'information des centres antipoison
		SINP	Système d'information de l'inventaire du patrimoine naturel
		SPF	Santé Publique France
		SRVA	Structures régionales de vigilance et d'appui
		SSS	Snakebite severity score
		SYNOP	Surface synoptic observation
		UICN	Union internationale pour la conservation de la nature
		WWF	World Wide Fund for Nature

RÉSUMÉ

Lorsque les centres antipoison (CAP) français sont sollicités pour des patients mordus par des animaux venimeux, il s'agit presque exclusivement d'une question de prise en charge aiguë. Pour autant, à l'exception des vipères, ces événements sont rares. Aussi, les connaissances et l'expérience en toxicologie clinique sont difficiles à acquérir sur les seules données des CAP. Ces travaux avaient pour objectif de montrer qu'en complément à l'analyse rétrospective des cas des CAP, il pourrait être utile de recourir à des sources d'informations complémentaires et à de nouvelles approches d'analyse des données. Un premier axe de travail, descriptif, a permis de faire l'état des lieux des morsures par des animaux jusqu'alors peu étudiés par les CAP : les araignées d'une part, et les reptiles exotiques d'autre part. Au cours d'un deuxième axe de travail, analytique, c'est dans l'objectif de proposer de nouveaux outils que les cas d'envenimation ont été analysés : outils d'évaluation de la gravité et d'évaluation du risque des morsures de vipères. Ces deux premiers axes se sont appuyés sur des données complémentaires naturalistes et environnementales. Enfin, au cours du troisième axe, un travail prospectif sur les conséquences physiques et psychiques de morsures de vipères a été initié. A termes, ce sont de nouvelles connaissances qui ont été acquises, et qui seront utiles, non seulement à la prise en charge des patients, mais aussi à des fins d'alerte, de prévention et d'information sur les animaux venimeux. C'est la mission de la toxinovigilance.

mots-clés : toxinovigilance ; toxinovigilance ; vipères ; araignées ; animaux venimeux.

ABSTRACT

When French poison control centers (PCC) are called in to deal with patients bitten by venomous animals, it's almost exclusively a matter of emergency care. However, with the exception of vipers, such events are rare. As a result, knowledge and experience in clinical toxicology are difficult to acquire on the basis of PCC data alone. The aim of this work was to suggest that, in addition to retrospective analysis of PCC cases, it might be useful to consider additional sources of information and new approaches to data analysis. The first part of the research was descriptive, providing an overview of bites by animals that had so far received little attention from PCCs: spiders on the one hand, and exotic reptiles on the other. In a second phase of work, envenomation cases were analyzed with a particular view to proposing new tools for assessing the severity and risk of viper bites. These first two topics were supported by additional naturalist and environmental data. Finally, in the third area, a prospective study of the physical and psychological consequences of viper bites was launched. Ultimately, new findings will be useful not only for patient care, but also for warning, prevention and information on venomous animals. This is the mission of toxinovigilance.

keywords : toxinovigilance; toxinovigilance; vipers; spiders; venomous animals.

Titre : Toxinovigilance : quelles données pour quels usages ?

Mots-clés : toxinovigilance ; toxinovigilance ; vipères ; araignées ; animaux venimeux

Résumé : Lorsque les centres antipoison (CAP) français sont sollicités pour des patients mordus par des animaux venimeux, il s'agit presque exclusivement d'une question de prise en charge aiguë. Pour autant, à l'exception des vipères, ces événements sont rares. Aussi, les connaissances et l'expérience en toxicologie clinique sont difficiles à acquérir sur les seules données des CAP. Ces travaux avaient pour objectif de montrer qu'en complément à l'analyse rétrospective des cas des CAP, il pourrait être utile de recourir à des sources d'informations complémentaires et à de nouvelles approches d'analyse des données. Un premier axe de travail, descriptif, a permis de faire l'état des lieux des morsures par des animaux jusqu'alors peu étudiés par les CAP : les araignées d'une part, et les

reptiles exotiques d'autre part. Au cours d'un deuxième axe de travail, analytique, c'est dans l'objectif de proposer de nouveaux outils que les cas d'envenimation ont été analysés : outils d'évaluation de la gravité et d'évaluation du risque des morsures de vipères. Ces deux premiers axes se sont appuyés sur des données complémentaires naturalistes et environnementales. Enfin, au cours du troisième axe, un travail prospectif sur les conséquences physiques et psychiques de morsures de vipères a été initié. A termes, ce sont de nouvelles connaissances qui ont été acquises, et qui seront utiles, non seulement à la prise en charge des patients, mais aussi à des fins d'alerte, de prévention et d'information sur les animaux venimeux. C'est la mission de la toxinovigilance.

Title : Toxinovigilance: which data for which purpose?

Keywords: toxicovigilance; toxinovigilance; vipers; spiders; venomous animals

Abstract: When French poison control centers (PCC) are called in to deal with patients bitten by venomous animals, it's almost exclusively a matter of emergency care. However, with the exception of vipers, such events are rare. As a result, knowledge and experience in clinical toxicology are difficult to acquire on the basis of PCC data alone. The aim of this work was to suggest that, in addition to retrospective analysis of PCC cases, it might be useful to consider additional sources of information and new approaches to data analysis. The first part of the research was descriptive, providing an overview of bites by animals that had so far received little attention from PCCs: spiders

on the one hand, and exotic reptiles on the other. In a second phase of work, envenomation cases were analyzed with a particular view to proposing new tools for assessing the severity and risk of viper bites. These first two topics were supported by additional naturalist and environmental data. Finally, in the third area, a prospective study of the physical and psychological consequences of viper bites was launched. Ultimately, new findings will be useful not only for patient care, but also for warning, prevention and information on venomous animals. This is the mission of toxinovigilance.