

## **CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON**

Année 2022 - Thèse n° 063

# **ÉTUDE DE L'EXPOSITION ASYMPTOMATIQUE DU CHAT DOMESTIQUE AUX RODENTICIDES ANTICOAGULANTS EN FRANCE DANS LA REGION AUVERGNE-RHÔNE-ALPES ET EN BELGIQUE DANS LA VILLE DE NAMUR**

## **THESE**

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1  
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 20 octobre 2022  
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

GARNIER Léa



## **CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON**

Année 2022 - Thèse n° 063

# **ÉTUDE DE L'EXPOSITION ASYMPTOMATIQUE DU CHAT DOMESTIQUE AUX RODENTICIDES ANTICOAGULANTS EN FRANCE DANS LA REGION AUVERGNE-RHÔNE-ALPES ET EN BELGIQUE DANS LA VILLE DE NAMUR**

## **THESE**

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1  
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 20 octobre 2022  
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

**GARNIER Léa**



Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale - Pas de Modification 4.0 International

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

## LISTE DES ENSEIGNANTS (14/09/2022)

Pr	ABITBOL	Marie	Professeur
Dr	ALVES-DE-OLIVEIRA	Laurent	Maître de conférences
Pr	ARCANGIOLI	Marie-Anne	Professeur
Dr	AYRAL	Florence	Maître de conférences
Dr	BECKER	Claire	Maître de conférences
Dr	BELLUCO	Sara	Maître de conférences
Dr	BENAMOU-SMITH	Agnès	Maître de conférences
Pr	BENOIT	Etienne	Professeur
Pr	BERNY	Philippe	Professeur
Pr	BONNET-GARIN	Jeanne-Marie	Professeur
Dr	BOURGOIN	Gilles	Maître de conférences
Dr	BRUTO	Maxime	Maître de conférences
Dr	BRUYERE	Pierre	Maître de conférences
Pr	BUFF	Samuel	Professeur
Pr	BURONFOSSE	Thierry	Professeur
Dr	CACHON	Thibaut	Maître de conférences
Pr	CADORÉ	Jean-Luc	Professeur
Pr	CALLAIT-CARDINAL	Marie-Pierre	Professeur
Pr	CHABANNE	Luc	Professeur
Pr	CHALVET-MONFRAY	Karine	Professeur
Dr	CHAMEL	Gabriel	Maître de conférences
Dr	CHETOT	Thomas	Maître de conférences
Dr	DE BOYER DES ROCHES	Alice	Maître de conférences
Pr	DELIGNETTE-MULLER	Marie-Laure	Professeur
Pr	DJELOUADJI	Zorée	Professeur
Dr	ESCRIOU	Catherine	Maître de conférences
Dr	FRIKHA	Mohamed-Ridha	Maître de conférences
Dr	GALIA	Wessam	Maître de conférences
Pr	GILOT-FROMONT	Emmanuelle	Professeur
Dr	GONTHIER	Alain	Maître de conférences
Dr	GREZEL	Delphine	Maître de conférences
Dr	HUGONNARD	Marine	Maître de conférences
Dr	JOSSON-SCHRAMME	Anne	Chargé d'enseignement contractuel
Pr	JUNOT	Stéphane	Professeur
Pr	KODJO	Angeli	Professeur
Dr	KRAFFT	Emilie	Maître de conférences
Dr	LAABERKI	Maria-Halima	Maître de conférences
Dr	LAMBERT	Véronique	Maître de conférences
Pr	LE GRAND	Dominique	Professeur
Pr	LEBLOND	Agnès	Professeur
Dr	LEDOUX	Dorothee	Maître de conférences
Dr	LEFEBVRE	Sébastien	Maître de conférences
Dr	LEFRANC-POHL	Anne-Cécile	Maître de conférences
Dr	LEGROS	Vincent	Maître de conférences
Pr	LEPAGE	Olivier	Professeur
Pr	LOUZIER	Vanessa	Professeur
Dr	LURIER	Thibaut	Maître de conférences
Dr	MAGNIN	Mathieu	Maître de conférences
Pr	MARCHAL	Thierry	Professeur
Dr	MOSCA	Marion	Maître de conférences
Pr	MOUNIER	Luc	Professeur
Dr	PEROZ	Carole	Maître de conférences
Pr	PIN	Didier	Professeur
Pr	PONCE	Frédérique	Professeur
Pr	PORTIER	Karine	Professeur
Dr	POUZOT-NEVORET	Céline	Maître de conférences
Pr	PROUILLAC	Caroline	Professeur
Pr	REMY	Denise	Professeur
Dr	RENE MARTELLET	Magalie	Maître de conférences
Pr	ROGER	Thierry	Professeur
Dr	SAWAYA	Serge	Maître de conférences
Pr	SCHRAMME	Michael	Professeur
Pr	SERGENTET	Delphine	Professeur
Dr	TORTEREAU	Antonin	Maître de conférences
Dr	VICTONI	Tatiana	Maître de conférences
Pr	VIGUIER	Eric	Professeur
Dr	VIRIEUX-WATRELOT	Dorothee	Chargé d'enseignement contractuel
Pr	ZENNER	Lionel	Professeur



## REMERCIEMENTS DU JURY

**À Madame le Professeur Léa PAYEN,**

De la faculté de Médecine de Lyon,  
Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.  
Hommages respectueux.

**À Monsieur le Professeur Etienne BENOIT,**

De VetAgro Sup, Campus Vétérinaire de Lyon,  
Qui a accepté d'encadrer et de corriger ce travail de thèse.  
Pour votre disponibilité, vos conseils et votre gentillesse,  
Sincères remerciements.

**À Monsieur le Docteur Antoine RACHED,**

De VetAgro Sup, Campus Vétérinaire de Lyon,  
Qui a accepté d'être le second assesseur de cette thèse.  
Pour votre gentillesse et votre disponibilité,  
Sincères remerciements.

**À Madame le Docteur Virginie LATTARD,**

De l'USC1233 de l'INRA et de VetAgro Sup, Campus Vétérinaire de Lyon,  
Qui nous a proposé ce sujet passionnant, nous a encadré et nous a corrigé ce travail de thèse.  
Pour votre disponibilité, vos conseils et votre gentillesse,  
Recevez ici l'expression de ma gratitude et de mon sincère respect.







# TABLE DES MATIÈRES

<b>TABLE DES ANNEXES</b> .....	<b>- 13 -</b>
<b>TABLE DES FIGURES</b> .....	<b>- 15 -</b>
<b>TABLE DES TABLEAUX</b> .....	<b>- 17 -</b>
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS</b> .....	<b>- 19 -</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>- 21 -</b>
<b>PARTIE 1 : ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE DES CONSÉQUENCES DE L'UTILISATION DES RODENTICIDES ANTICOAGULANTS POUR LES ESPÈCES ANIMALES NON-CIBLES EN PARTICULIER LE CHAT DOMESTIQUE</b> .....	<b>- 23 -</b>
<b>1. LES ENJEUX DE LA LUTTE CONTRE LES RONGEURS</b> .....	<b>- 25 -</b>
1.1. DES ESPÈCES DE RONGEURS INVASIVES .....	- 25 -
1.2. DES ESPÈCES DE RONGEURS NUISIBLES .....	- 26 -
1.2.1. LES ESPÈCES DE RONGEURS NUISIBLES EN FRANCE .....	- 26 -
1.2.2. DES NUISANCES POUR LA BIODIVERSITÉ, L'ÉCONOMIE ET LA SANTÉ PUBLIQUE.....	- 28 -
1.2.2.1. UN RISQUE ÉCOLOGIQUE .....	- 28 -
1.2.2.2. DES DÉGATS MATÉRIELS .....	- 28 -
1.2.2.3. DES PERTES ALIMENTAIRES.....	- 29 -
1.2.2.4. DES RISQUES SANITAIRES.....	- 30 -
1.3. LA LUTTE CONTRE LES RONGEURS NUISIBLES .....	- 32 -
1.3.1. DES MESURES BIOLOGIQUES .....	- 32 -
1.3.2. DES MESURES PHYSIQUES .....	- 33 -
1.3.3. DES MESURES CHIMIQUES .....	- 34 -
1.3.3.1. LES RODENTICIDES.....	- 35 -
1.3.3.1.1. LES RODENTICIDES NON ANTICOAGULANTS .....	- 36 -
1.3.3.1.2. LES RODENTICIDES ANTICOAGULANTS.....	- 38 -
1.3.3.2. L'IMMUNOCONTRACEPTION.....	- 41 -
<b>2. L'USAGE DES AVK EN TANT QUE RODENTICIDES ANTICOAGULANTS</b> .....	<b>- 42 -</b>
2.1. LES PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES DES AVK.....	- 42 -
2.1.1. LA CLASSIFICATION DES AVK .....	- 42 -
2.1.1.1. UNE CLASSIFICATION STRUCTURALE DES AVK.....	- 42 -
2.1.1.2. UNE CLASSIFICATION TOXICOLOGIQUE DES AVK.....	- 43 -
2.1.2. LES PROPRIÉTÉS PHARMACOCINETIQUES DES AVK .....	- 46 -
2.1.2.1. L'ABSORPTION DES AVK.....	- 46 -
2.1.2.2. LA DISTRIBUTION DES AVK.....	- 47 -
2.1.2.3. LES BIOTRANSFORMATIONS DES AVK .....	- 48 -
2.1.2.4. L'ÉLIMINATION DES AVK .....	- 48 -
2.1.2.5. LES PARTICULARITÉS PHARMACOCINETIQUES DES AVK DE SECONDE GÉNÉRATION.....	- 49 -
2.2. LE MÉCANISME D'ACTION DES AVK.....	- 51 -
2.2.1. L'ACTION DES AVK SUR LA CASCADE DE LA COAGULATION SANGUINE.....	- 51 -
2.2.1.1. L'ACTION DES AVK DANS LE MÉCANISME DE L'HÉMOSTASE.....	- 51 -
2.2.1.1.1. LE MÉCANISME DE L'HÉMOSTASE PRIMAIRE .....	- 51 -
2.2.1.1.2. LE MÉCANISME DE L'HÉMOSTASE SECONDAIRE .....	- 52 -
2.2.1.1.3. LE MÉCANISME DE L'HÉMOSTASE TERTIAIRE .....	- 54 -
2.2.1.1.4. L'ACTION DES AVK SUR L'HÉMOSTASE SECONDAIRE .....	- 54 -
2.2.1.2. L'ACTION DES AVK SUR LE CYCLE DE LA VITAMINE K .....	- 55 -
2.2.1.2.1. LES ORIGINES DE LA VITAMINE K.....	- 55 -
2.2.1.2.2. LE RÔLE PHYSIOLOGIQUE DE LA VITAMINE K ET SON RECYCLAGE .....	- 56 -
2.2.1.2.3. L'ACTION DES AVK SUR LE CYCLE DE RECYCLAGE DE LA VITAMINE K.....	- 56 -

2.3.	LA TOXICITÉ DES AVK.....	- 57 -
2.3.1.	LES DOSES TOXIQUES D'AVK CHEZ L'ANIMAL.....	- 57 -
2.3.2.	LE DIAGNOSTIC CLINIQUE D'UNE INTOXICATION AUX AVK.....	- 57 -
2.3.2.1.	LES SIGNES CLINIQUES D'UNE INTOXICATION AUX AVK.....	- 57 -
2.3.2.2.	LE DIAGNOSTIC DE CERTITUDE D'UNE INTOXICATION AUX AVK.....	- 59 -
2.3.2.2.1.	L'EXPLORATION DES PARAMÈTRES DE L'HÉMOSTASE.....	- 59 -
2.3.2.2.2.	LES AUTRES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES ÉVENTUELS.....	- 60 -
2.3.2.2.3.	LA RECHERCHE TOXICOLOGIQUE.....	- 61 -
2.3.3.	LE TRAITEMENT D'UNE INTOXICATION AUX AVK.....	- 62 -
2.3.3.1.	LE TRAITEMENT ÉLIMINATOIRE D'URGENCE.....	- 62 -
2.3.3.2.	LE TRAITEMENT ÉTIOLOGIQUE.....	- 62 -
2.3.3.3.	LES TRAITEMENTS ADJUVANTS.....	- 64 -
2.3.4.	LE PRONOSTIC D'UNE INTOXICATION AUX AVK.....	- 65 -
2.4.	LA RÉSISTANCE DES RONGEURS AUX AVK.....	- 65 -
2.4.1.	L'ÉVALUATION DE LA RÉSISTANCE DES RONGEURS AUX AVK.....	- 65 -
2.4.2.	LES MÉCANISMES DE RÉSISTANCE AUX AVK CHEZ LES RONGEURS.....	- 66 -
2.4.3.	LES CONSÉQUENCES DE LA RÉSISTANCE AUX AVK.....	- 67 -
<b>3.</b>	<b>L'EXPOSITION AUX AVK DES FAUNES SAUVAGE ET DOMESTIQUE.....</b>	<b>- 68 -</b>
3.1.	LA PERSISTANCE DES AVK DANS L'ENVIRONNEMENT.....	- 68 -
3.2.	L'EXPOSITION DE LA FAUNE SAUVAGE AUX AVK.....	- 69 -
3.2.1.	UNE SURVEILLANCE DE L'EXPOSITION DE LA FAUNE SAUVAGE AUX AVK.....	- 69 -
3.2.1.1.	LE RÔLE DE SURVEILLANCE DES ORGANISMES NATIONAUX.....	- 70 -
3.2.1.2.	LA CONFIRMATION D'UNE INTOXICATION AUX AVK DANS LA FAUNE SAUVAGE.....	- 70 -
3.2.2.	LE TRANSFERT DES AVK DANS LES RÉSEAUX TROPHIQUES.....	- 71 -
3.2.2.1.	LES VOIES D'EXPOSITION ET D'INTOXICATION AUX AVK.....	- 71 -
3.2.2.2.	LES PRINCIPALES ESPÈCES NON-CIBLES EXPOSÉES AUX AVK.....	- 72 -
3.2.3.	L'ÉVOLUTION RÉGLEMENTAIRE DE L'USAGE DES AVK.....	- 73 -
3.3.	L'EXPOSITION DE LA FAUNE DOMESTIQUE AUX AVK.....	- 74 -
3.3.1.	LES MESURES DE SURVEILLANCE DE L'EXPOSITION DE LA FAUNE DOMESTIQUE AUX AVK.....	- 74 -
3.3.2.	LES CIRCONSTANCES D'EXPOSITION ET D'INTOXICATION DE LA FAUNE DOMESTIQUE AUX AVK.....	- 75 -
3.3.2.1.	LES SOURCES D'EXPOSITION ET D'INTOXICATION AUX AVK.....	- 75 -
3.3.2.2.	LES MOLÉCULES INCRIMINÉES DANS LES CAS D'EXPOSITION ET D'INTOXICATION AUX AVK DES CARNIVORES DOMESTIQUES.....	- 76 -

***PARTIE II : ÉTUDE EXPERIMENTALE DE L'EXPOSITION ASYMPTOMATIQUE DU CHAT DOMESTIQUE AUX RODENTICIDES ANTICOAGULANTS EN FRANCE DANS LA RÉGION AUVERGNE-RHÔNE-ALPES ET EN BELGIQUE DANS LA VILLE DE NAMUR..... - 79 -***

<b>1.</b>	<b>CONTEXTE DE L'ÉTUDE.....</b>	<b>- 81 -</b>
<b>2.</b>	<b>MATÉRIEL ET MÉTHODE.....</b>	<b>- 83 -</b>
2.1.	PLAN D'ÉCHANTILLONAGE : SOURCES DE PRÉLÈVEMENTS ET POPULATIONS FÉLINES ÉTUDIÉES.....	- 83 -
2.2.	PROTOCOLE ET MÉTHODE DE DOSAGE DES AVK.....	- 84 -
2.2.1.	LES AVK RECHERCHÉS.....	- 84 -
2.2.2.	LA MATRICE UTILISÉE.....	- 84 -
2.2.3.	LE PROTOCOLE D'EXTRACTION DES AVK DE LA MATIÈRE FÉCALE.....	- 84 -
2.2.4.	LE PROTOCOLE DE DOSAGE DES AVK.....	- 85 -
2.2.4.1.	LES SOLUTIONS ÉTALONS.....	- 85 -
2.2.4.2.	LA MÉTHODE DE DOSAGE EN LC-MS/MS.....	- 85 -
<b>3.</b>	<b>RÉSULTATS DE L'ÉTUDE.....</b>	<b>- 87 -</b>
3.1.	DESCRIPTION DE LA POPULATION FÉLINE ÉTUDIÉE.....	- 87 -

3.1.1.	L'ORIGINE GÉOGRAPHIQUE.....	- 88 -
3.1.2.	LES CARACTÈRES GÉNÉRAUX : SOUS-TYPE DE POPULATION, SEXE, STÉRILISATION, ÂGE, RACE .....	- 88 -
3.1.3.	LE MILIEU ET LE MODE DE VIE.....	- 88 -
3.2.	DESCRIPTION DES INDIVIDUS EXPOSÉS AUX AVK .....	- 89 -
3.2.1.	LES AVK IDENTIFIÉS.....	- 89 -
3.2.2.	DESCRIPTION DE LA SOUS-POPULATION EXPOSÉE.....	- 92 -
3.3.	INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS ET DISCUSSION.....	- 95 -
3.3.1.	DES FACTEURS FAVORISANT L'EXPOSITION DES CHATS AUX AVK .....	- 95 -
3.3.2.	LES ORIGINES POSSIBLES DE L'EXPOSITION DES CHATS AUX AVK.....	- 95 -
3.3.2.1.	<i>LES SOURCES D'EXPOSITION AUX FGAR</i> .....	- 95 -
3.3.2.2.	<i>LES SOURCES D'EXPOSITION AUX SGAR</i> .....	- 96 -
3.3.3.	DES DIFFÉRENCES D'EXPOSITION AUX AVK ENTRE FAUNES SAUVAGE ET DOMESTIQUE .....	- 97 -
3.3.3.1.	<i>EXPLICATION DU CHOIX DE LA MATRICE BIOLOGIQUE UTILISÉE</i> .....	- 97 -
3.3.3.2.	<i>UNE EXPOSITION LIMITÉE AUX AVK DES CARNIVORES DOMESTIQUES</i> .....	- 98 -
	<b>CONCLUSION</b> .....	<b>- 99 -</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>- 101 -</b>
	<b>ANNEXES</b> .....	<b>- 115 -</b>



## TABLE DES ANNEXES

Annexe 1 - Caractéristiques et résultat des individus de la population féline de l'étude .	- 115 -
Annexe 2 - Protocole d'extraction des AVK de la matière fécale sèche .....	- 121 -
Annexe 3 - Courbes d'étalonnages des huit AVK dosés .....	- 123 -



## TABLE DES FIGURES

Figure 1 - Les sept principales espèces de rongeurs considérées comme « nuisibles » en France .....	- 27 -
Figure 2 – Modèle de pénétration hépatique des AVK.....	- 47 -
Figure 3 - Cinétiques plasmatique et hépatique théoriques des AVK chez le chien.....	- 48 -
Figure 4 - Les trois phases de l'hémostase primaire : (1) l'adhésion plaquettaire, (2) l'activation plaquettaire, (3) l'agrégation plaquettaire .....	- 52 -
Figure 5 – Mécanisme de formation du thrombus rouge lors de l'hémostase secondaire ..	- 53 -
Figure 6 – Mécanisme de la cascade de la coagulation sanguine par ses différentes voies d'activation.....	- 54 -
Figure 7 - Structure de la vitamine K1 (a), de la vitamine K2 (b) et de la vitamine K3 (c) -	55 -
Figure 8 - Vue latérale du thorax de deux chiens (a) et (b) intoxiqués aux AVK.....	- 61 -
Figure 9 - Les modes de contamination aux AVK au sein d'une chaîne trophique.....	- 73 -
Figure 10 - Proportions des AVK signalés par les appels du CNITV entre 2008 et 2017..	- 77 -
Figure 11 - Description de la population féline étudiée .....	- 87 -
Figure 12 - Répartition des individus exposés selon la nature des AVK retrouvés et leur nombre.....	- 89 -
Figure 13 - Concentrations d'AVK (ng/g) retrouvées chez les individus exposés .....	- 90 -
Figure 14 - Proportion moyenne en isomères cis et trans des SGAR retrouvés chez les individus exposés (n = 5) .....	- 91 -
Figure 15 - Description des caractéristiques des individus exposés .....	- 92 -
Figure 16 - Carte de la localisation géographique des 13 individus exposés aux AVK .....	- 93 -



## TABLE DES TABLEAUX

Tableau I – Répartition des espèces de rongeurs dans certains continents et pays.....	- 29 -
Tableau II - Les principales zoonoses transmises par les rongeurs.....	- 31 -
Tableau III - Les différentes méthodes « physiques » de lutte contre les rongeurs .....	- 34 -
Tableau IV - Avantages et inconvénients des rodenticides.....	- 35 -
Tableau V - Avantages et inconvénients des rodenticides à effets rapides ou différés .....	- 37 -
Tableau VI - Les trois principales formes d'appâts empoisonnés aux rodenticides anticoagulants.....	- 40 -
Tableau VII - Les différents postes d'appâtage .....	- 40 -
Tableau VIII - La classification structurale des AVK.....	- 43 -
Tableau IX - La classification toxicologique des AVK.....	- 44 -
Tableau X - Structure chimique des AVK de première génération .....	- 45 -
Tableau XI - Structure chimique des AVK de seconde génération .....	- 45 -
Tableau XII - Structure chimique des AVK de seconde génération +.....	- 46 -
Tableau XIII - Tableau récapitulatif des données de cinétique et métabolisme des AVK .	- 49 -
Tableau XIV - Proportions des diastéréoisomères de SGAR autorisées dans les appâts en Europe .....	- 50 -
Tableau XV - Temps de demi-vie des isomères cis et trans de chaque SGAR chez le rat .	- 50 -
Tableau XVI - Les doses toxiques d'AVK chez le chien et chez le chat.....	- 57 -
Tableau XVII - Signes cliniques associés à un syndrome hémorragique multifocal.....	- 58 -
Tableau XVIII - Diagnostic différentiel d'un syndrome hémorragique multifocal chez le chien et le chat .....	- 58 -
Tableau XIX - Examens complémentaires possibles en cas de suspicion clinique d'une intoxication aux AVK et les potentielles anomalies observables associées.....	- 60 -
Tableau XX - Protocole thérapeutique d'une intoxication aux AVK .....	- 63 -
Tableau XXI - Durées de traitement à la vitamine K1 préconisées selon l'AVK .....	- 64 -
Tableau XXII - Description des mutations de VKORC1 les plus fréquentes en Europe à l'origine de souches de rongeurs résistants .....	- 67 -
Tableau XXIII - Les temps de demi-vies (DT50) des AVK dans l'eau et dans les sols.....	- 69 -
Tableau XXIV - Résultats du dosage quantitatif des 13 individus exposés.....	- 89 -



## LISTE DES ABRÉVIATIONS

**AVK** = Antivitamines K  
**Ca<sup>2+</sup>** = Cations calcium divalents  
**CNITV** = Centre national d'informations toxicologiques vétérinaires  
**DL<sub>50</sub>** = Dose Létale 50, dose létale médiane entraînant la mort de 50 % d'un effectif  
**DT50** = Temps de demi-vie, temps nécessaire à la perte de 50 % en substance active  
**E.S.O.D.** = Espèces animales non domestiques Susceptibles d'Occasionner des Dommages  
**FGAR** = Rodenticide anticoagulation de première génération  
**g/kg** = gramme par kilogramme  
**g/L** = gramme par litre  
**GGCX** = Enzyme  $\gamma$ -glutamyl-carboxylase  
**IM** = Intramusculaire  
**IV** = Intraveineuse  
**kg** = kilogramme  
**LC-MS/MS** = Liquid Chromatography – Mass Spectrometry à deux dimensions  
**mg/kg** = milligramme par kilogramme  
**ml** = millilitre  
**ml/kg** = millilitre par kilogramme  
**mm** = millimètre  
**mmHg** = millimètre de mercure  
**NADPH** = Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate  
**ng/g** = nanogramme par gramme  
**NQO1** = NADPH quinone oxydoréductase 1  
**PAI** = Inhibiteurs de l'activité du plasminogène  
**PDF** = Produits de dégradation de la fibrine  
**PK<sub>A</sub>** = Potentiel d'équilibre de la constante d'acidité K<sub>A</sub>  
**PO** = *Per-os*, voie orale  
**ppb** = partie par milliard  
**PPP** = Produits phytopharmaceutiques  
**ppm** = partie par million  
**PPSB** = Facteurs Prothrombine, Proconvertine, Stuart, anti-hémophilique B  
**PVKD** = Protéines vitamines K-dépendantes  
**RA** = Rodenticides anticoagulants  
**RNA** = Rodenticides non anticoagulants  
**SAGIR** = Réseau d'épidémiosurveillance intitulé « Surveiller la faune sauvage pour agir »  
**SC** = Sous-cutanée  
**SGAR** = Rodenticide anticoagulation de seconde génération  
**TCA** = Temps de céphaline activée  
**TP** = Temps de Prothrombine  
**tPA** = Activateur tissulaire du plasminogène  
**TQ** = Temps de Quick  
**TT** = Temps de thrombine  
**uPA** = Activateur urokinase plasminogène  
**URVI** = Unité de Recherche Vétérinaire Intégrée  
**vitK<sup>E</sup>** = vitamine K-2,3-époxyde

**vitK<sup>H</sup>** = vitamine K hydroquinone  
**vitK<sup>Q</sup>** = vitamine K quinone  
**VKOR** = Vitamine K oxydoréductase  
**VKORC1** = Complexe Vitamine K oxydoréductase 1  
**°C** = degré Celsius  
**µg** = microgramme  
**µg/kg** = microgramme par kilogramme  
**µg/ml** = microgramme par millilitre  
**µl** = microlitre  
**µm** = micromètre

## INTRODUCTION

Les rodenticides anticoagulants (RA) - ou Antivitamines K (AVK) - sont utilisés depuis le milieu du vingtième siècle dans le monde entier pour lutter contre les rongeurs dits « nuisibles » car ils impactent l'économie humaine en détruisant les cultures, diminuent les réserves alimentaires, dégradent les infrastructures industrielles et créent également des nuisances dans le milieu domestique. Les RA demeurent la méthode de lutte chimique la plus utilisée de nos jours contre les ravageurs. Ils s'associent à d'autres modes de lutte comme les méthodes physiques avec des pièges et les méthodes biologiques favorisant l'action des prédateurs sauvages des rongeurs. Ils sont utilisés comme produits biocides dans des appâts appliqués dans les bâtiments industriels et les habitations domestiques et comme produits phytopharmaceutiques (PPP) utilisés dans le domaine agricole pour le traitement des champs.

Les AVK sont classés en deux générations : les RA de première génération (FGAR) et les RA de seconde génération (SGAR). Les FGAR comprennent le coumafène (également appelé warfarine), la diphacinone, le coumatétralyl et la chlorophacinone. Ces composés ont été largement utilisés dans le passé pour lutter contre les rongeurs. Mais, en raison de l'apparition de mécanismes de résistance et de perte d'efficacité, ils sont progressivement remplacés par des nouvelles molécules, les SGAR qui regroupent le brodifacoum, la bromadiolone, le difénacoum, la diféthialone et le flocoumafène. Les SGAR ont une toxicité plus élevée que les FGAR et sont beaucoup plus persistants dans les tissus. Les deux générations de RA ont le même mécanisme d'action : ils interrompent le cycle de la vitamine K dans le foie en inhibant l'activité de la vitamine K époxyde réductase entraînant une réduction progressive du stock de vitamine K nécessaire à l'activation des facteurs de coagulation II, VII, IX et X à l'origine de leur déplétion. Ils provoquent à terme des saignements externes et internes plus ou moins importants par défaut de coagulation.

Du fait de l'utilisation intensive des RA que ce soit pour le traitement des parcelles agricoles, des industries ou des habitats domestiques, de nombreuses espèces animales, ciblées ou non par ces traitements, y sont régulièrement exposées. La faune sauvage prédatrice de rongeurs présente notamment le risque d'exposition aux RA le plus important. En effet, les espèces non-cibles se contaminent le plus fréquemment en consommant des proies elles-mêmes intoxiquées plutôt qu'en ingérant directement les appâts. L'exposition n'entraîne pas forcément une intoxication et peut rester asymptomatique chez l'animal. Il faut en effet que l'animal ait consommé un certain nombre de rongeurs intoxiqués pour atteindre la dose toxique en anticoagulants à l'origine d'une intoxication clinique. En cas d'exposition asymptomatique, des résidus de molécules peuvent en revanche être retrouvés dans le foie des animaux après autopsie et dans leur fèces ce qui permet une surveillance de l'exposition de la faune sauvage aux RA à travers des organismes et des études de terrain. Nos animaux domestiques sont également exposés aux AVK mais leur exposition asymptomatique reste encore très peu documentée. En effet, les vétérinaires voient généralement des animaux asymptomatiques ayant été vus en train de consommer des RA ou des animaux symptomatiques présentant des saignements avec une ingestion suspectée ou une ingestion connue et une présentation clinique retardée. En France, la première cause d'intoxication chez le chien rapportée par le Centre National d'Informations Toxicologiques Vétérinaires (CNITV) est l'intoxication par des RA à la suite de l'ingestion d'appâts mal rangés ou mal utilisés par le propriétaire et parfois à la suite d'actes malveillants. Une récente étude (*Mignard, 2019*) a évalué l'existence de l'exposition asymptomatique chez

le chien dans la région Auvergne-Rhône-Alpes en analysant les matières fécales d'individu cliniquement sain, qui s'est révélée être minime mais bien présente avec une prévalence de 2,6 %. Aucune étude n'a encore été entreprise chez le chat, c'est pourquoi nous proposons de déterminer la prévalence de l'exposition asymptomatique aux RA chez le chat et de la caractériser. Nous tâcherons également d'identifier des facteurs augmentant le risque d'exposition chez le chat.

Notre étude présente dans une première partie une synthèse bibliographique sur l'usage des AVK contre les rongeurs nuisibles. Elle retrace les méthodes de lutte et leurs enjeux, leur mode d'action, sans oublier les conséquences cliniques pour un animal non-cible intoxiqué. Elle décrit également les circonstances d'exposition de la faune sauvage et des animaux domestiques aux RA. Une seconde partie retrace notre étude expérimentale entreprise sur l'exposition asymptomatique des chats aux RA en France et en Belgique en exposant la méthode d'échantillonnage et protocole suivis, puis les résultats acquis et leur interprétation.

PARTIE 1 : ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE  
DES CONSÉQUENCES DE  
L'UTILISATION DES RODENTICIDES  
ANTIGOAGULANTS POUR LES ESPÈCES  
ANIMALES NON-CIBLES EN  
PARTICULIER LE CHAT DOMESTIQUE



# 1. LES ENJEUX DE LA LUTTE CONTRE LES RONGEURS

## 1.1. DES ESPÈCES DE RONGEURS INVASIVES

L'ordre des rongeurs (*Rodentia*) est l'ordre des mammifères le plus répandu dans le monde avec plus de 2 000 espèces, dont une trentaine parcourt le sol français. Ils représentent au total 44 % de la population de mammifères. Ils ont largement colonisé tous les continents à l'exception de l'Antarctique du fait de leur faculté d'adaptation rapide et efficace à leur milieu de vie. Ils ont une répartition cosmopolite, c'est-à-dire aussi bien en ville qu'à la campagne, dans les égouts que dans les champs, dans les usines que dans les granges. Ils peuvent vite se multiplier et former de grandes colonies grâce à leur capacité de reproduction très prolifique. Certaines espèces sont qualifiées de synanthropes, c'est-à-dire qu'elles vivent en contiguïté avec les Hommes et vont profiter de leurs ressources, comme leurs infrastructures, leur nourriture ou leurs déchets, pour survivre et proliférer. Ainsi, leur installation dans un nouvel habitat est souvent liée à l'installation de l'activité humaine (Ayrat, 2015 ; Battersby, 2015 ; Ribault, 2016).

Les rongeurs dits « synanthropes » présentent un régime alimentaire large et flexible leur permettant de se nourrir de manière opportuniste dans l'habitat. Ils sont avant tout phytophages, mais leur dentition spécifique leur permet d'adopter un régime omnivore. En effet, ils sont pourvus de deux paires d'incisives hypsodontes, à croissance continue qui nécessite une usure régulière en rongant, et de six grosses molaires destinées à concasser et casser. Ils consomment donc aussi bien des racines, des écorces, des feuilles, des herbes, des fruits, des légumes, des graines de céréales, que des déchets alimentaires, des insectes et d'autres produits d'animaux comme les œufs, des oisillons ou des charognes. Pour s'adapter aux fluctuations d'abondance de nourriture selon les saisons, en plus de leur flexibilité alimentaire, ils forment des réserves d'aliments pour pouvoir les consommer en période plus creuse. Ils s'adaptent ainsi facilement aux disponibilités du milieu et peuvent tirer profit d'habitats variés dans lesquels ils peuvent occuper différentes niches écologiques (Waiblinger, 2012 ; Ayrat, 2015 ; Ribault, 2016 ; Furrer et Niederer, 2021). Leur odorat, leur goût et leur ouïe sont très développés à l'inverse de leur acuité visuelle et de leur toucher, leur permettant de sélectionner précisément leurs aliments en évitant les denrées non comestibles et d'avoir une activité principalement nocturne en restant à l'abri des prédateurs. Certains rongeurs, notamment ceux du genre *Rattus*, sont néophobes et vont craindre de consommer tout aliment inconnu. Ils sont aussi capables d'aversion gustative apprise, c'est-à-dire qu'ils vont éviter de consommer un aliment leur ayant entraîné un trouble digestif ou responsable de la mort d'un de leurs congénères. Ces deux facultés de leur comportement alimentaire compliquent donc la prise des appâts empoisonnés (Waiblinger, 2012 ; Protection Suisse des Animaux, 2013 ; Furrer et Niederer, 2021).

Les aptitudes reproductives des rongeurs sont très performantes et leurs permettent de se reproduire très vite parfois même de manière explosive (Singleton et al., 2010 ; Le Louarn et Quere, 2011 ; Mignard, 2019). Grâce à une maturité sexuelle précoce de six à dix semaines, des gestations courtes de 21 à 24 jours, des portées denses, de deux à 16 petits, et nombreuses, de quatre à six par an, un couple du genre *Rattus* peut ainsi engendrer près de 5 000 descendants

par an. Les performances reproductives des souris domestiques (*Mus musculus*) sont encore plus élevées : avec huit portées par an, quatre à huit petits par portée et une maturité sexuelle à 45 jours, un seul couple peut donner naissance à plus de 25 000 descendants par an. Les rongeurs peuvent ainsi former très vite des colonies importantes aux capacités de croissance exponentielles (Ribault, 2016 ; *Info-rongeurs.fr*, 2021). Cette stratégie reproductive basée sur la prolifération permet de palier à des pertes importantes. Leur petite taille les rend en effet assez vulnérables et en fait les proies d'un grand nombre de prédateurs comme les rapaces (chouette effraie, hiboux, buses, etc.), les serpents, les mustélidés (fouine, putois, hermine, etc.), les renards et même les chats domestiques (Le Louarn et Quere, 2011 ; Macdonald et al., 2015).

La densité d'une population dans un milieu dépend de plus des conditions de vie plus ou moins favorables, c'est-à-dire la saison, la météorologie, la nourriture disponible, les abris accessibles pour l'installation des nids, les possibilités de camouflage, la concurrence intra-espèce et inter-espèce, les prédateurs et les maladies (Wood, Singleton, 2015). Ainsi, plus un milieu est désorganisé et plus il est propice à la prolifération des rongeurs. Les zones urbaines et péri-urbaines désordonnées et défavorisées économiquement sont ainsi souvent denses en rongeurs. Les risques d'exposition et de nuisances aux Hommes y sont donc plus importants (Ayrat, 2015).

## 1.2. DES ESPÈCES DE RONGEURS NUISIBLES

Dans la législation française, selon la *Loi n° 2016-1087 du 8 août 2016 pour la reconquête de la biodiversité, de la nature et des paysages* (Assemblée Nationale, 2016), les rongeurs ne possèdent pas de statut juridique particulier. Ils sont à différencier des espèces considérées juridiquement comme « Espèces animales non domestiques Susceptibles d'Occasionner des Dommages » (E.S.O.D.) à l'image par exemple du renard roux (*Vulpes vulpes*), de la fouine (*Martes foina*), de la belette d'Europe (*Mustela nivalis*) ou de la pie bavarde (*Pica pica*), dont la lutte est définie par un cadre réglementaire strict. Or, certaines espèces de rongeurs peuvent également occasionner des dommages aux cultures, menacer la santé publique et nuire aux activités humaines. Elles peuvent alors faire l'objet de mesures de lutte pour prévenir les dégâts dont elles sont à l'origine sans encadrement réglementaire particulier. Les méthodes de lutte employées doivent néanmoins être sélectives, proportionnées aux dégâts et ne doivent pas engendrer de mauvais traitements ou des actes de cruauté.

### 1.2.1. LES ESPÈCES DE RONGEURS NUISIBLES EN FRANCE

En France, sept espèces de rongeurs du fait de leur synanthropie posent particulièrement problèmes et nuisent à l'activité humaine : le **surmulot** ou **rat brun** (*Rattus norvegicus*) (Figure 1b), retrouvé dans les lieux humides notamment en zone urbaine (habitations, caves, restaurants, écuries, canalisations) ; le **rat noir** (*Rattus rattus*) (Figure 1a), principalement observé à la campagne dans des lieux secs (fermes, écuries, étables, greniers, entrepôts de stockage de grains) mais également dans les industries agro-alimentaires et les navires transportant des denrées alimentaires ; la **souris domestique** (*Mus musculus*) (Figure 1c), largement répandue en ville comme à la campagne, dans des lieux chauds, secs et en hauteur ;

le **campagnol terrestre** (*Arvicola terrestris*) et le **campagnol des champs** (*Microtus arvalis*) (*Figure 1d*) qui sont très fréquents dans les champs, les prairies, et les forêts, ainsi que dans les granges et les meules de paille en hiver, où ils creusent des galeries souterraines identifiables par des monticules de terre dans les sols frais et humides, souvent confondues avec des taupinières ; le **campagnol roussâtre** (*Clethrionomys glareolus*) (*Figure 1e*) et le **mulot sylvestre** (*Apodemus sylvaticus*) (*Figure 1f*) qui déterrent les graines avant qu'elles n'aient germées dans les cultures et les jardins et se réfugient dans les haies et les forêts (*Le Louarn et Quéré, 2011 ; Lund, 2015 ; Wood et Singleton, 2015 ; Furrer et Niederer, 2021*).



(a) **Rat noir** (*Rattus rattus*)



(b) **Rat brun** (*Rattus norvegicus*)



(c) **Souris domestique** (*Mus musculus*)



(d) **Campagnol terrestre**  
(*Arvicola terrestris*) ;  
**Campagnol des champs**  
(*Microtus arvalis*)



(e) **Campagnol roussâtre**  
(*Clethrionomys glareolus*)



(f) **Mulot sylvestre**  
(*Apodemus sylvaticus*)

*Figure 1 - Les sept principales espèces de rongeurs considérées comme « nuisibles » en France*

(Source : *Furrer et Niederer, 2021*)

L'environnement urbain représente ainsi un habitat optimal pour les rongeurs en leur offrant sans limite des abris, de la nourriture et de l'eau, nécessaires à leur survie et leur reproduction, qui de fait l'ont largement colonisé. Mais, en utilisant ces ressources humaines, les rongeurs menacent l'économie humaine, la santé publique et la biodiversité.

## 1.2.2. DES NUISANCES POUR LA BIODIVERSITÉ, L'ÉCONOMIE ET LA SANTÉ PUBLIQUE

### 1.2.2.1. UN RISQUE ÉCOLOGIQUE

Les espèces de rongeurs invasives et nuisibles, précédemment décrites, ont été introduites avec l'activité humaine via les échanges maritimes sur presque tous les continents et ont rapidement colonisé l'ensemble des habitats. Mais, elles déstabilisent et déséquilibrent les écosystèmes, entraînent l'extinction d'espèces animales et végétales locales, et conduisent à une perte de biodiversité.

D'après des études récentes, 41 % des espèces de vertébrés terrestres les plus menacées évoluent en zone insulaire et 95 % d'entre elles pourraient être protégées par une lutte organisée contre les espèces invasives qui sont la première cause de leur extinction (*Spatz et al.*, 2017 ; *Anthoine*, 2019). À Madagascar, le rat noir (*Rattus rattus*) est l'espèce de rongeur invasive la plus destructrice. Il a entraîné la disparition d'au moins 60 espèces de vertébrés incluant des oiseaux, des reptiles et des petits mammifères. Actuellement, il menace d'extinction 28 genres de rongeurs endémiques insulaires via différents mécanismes : la compétition interspécifique pour l'exploitation des ressources alimentaires et territoriales, la prédation, l'hyperprédation, la transmission de maladies infectieuses et la perturbation de leur habitat désorganisant les niches écologiques. Le risque est d'autant plus important que les territoires sont vierges et pourvus d'écosystèmes riches (*Roch*, 2008 ; *Ribault*, 2016).

Le milieu urbain est plus touché par le phénomène d'hyperprédation qui se produit lorsqu'un prédateur invasif ou endémique voit sa population croître grâce à une nouvelle ressource alimentaire entraînant une pression de prédation plus importante sur ses proies endémiques et donc leur déclin. Sur l'île de Sainte-Hélène, les rats auraient ainsi permis de maintenir la population de chats sauvages locales (*Ribault*, 2016). Le territoire français connaît quant à lui une expansion de la population de chats domestiques errants perturbant la faune locale. En effet, chaque année en France, près de 75 millions d'oiseaux sont tués chaque année, augmentant le nombre d'espèces menacées (*Anthoine et al.*, 2019 ; *Thiériot et al.*, 2019). Parmi l'ensemble des facteurs responsables de la surpopulation de chats errants en France, la prolifération des rongeurs invasifs, aussi bien en ville qu'en campagne, n'est donc pas à négliger.

### 1.2.2.2. DES DÉGÂTS MATÉRIELS

Grâce à leurs puissantes incisives, les rongeurs peuvent ronger et dégrader des matériaux durs et résistants qui sont utilisés dans la construction des infrastructures humaines. Ils causent ainsi d'importants dégâts matériels comme la détérioration des câbles électriques et des matériaux isolants qui composent les conduites de gaz et l'isolation des bâtiments, provoquant à terme des pannes, des courts-circuits voire des incendies et des inondations. Ils s'attaquent aussi aux matières entreposées comme les céréales récoltées, les produits agro-alimentaires, les produits électroménagers ou encore les textiles, les rendant impropres à la consommation

humaine. Ces dégâts nuisent à l'économie et la sécurité de l'activité humaine (*Corrigan et Moreland, 2001 ; Le Louarn et Quéré, 2011 ; Marquier, 2020*).

Citons à titre d'exemple deux accidents marquants : en mars 2013, la centrale nucléaire de Fukushima subit une panne électrique suite à la détérioration des câbles par un rat paralysant pendant près de 34 heures ses systèmes de refroidissement (*Le Parisien, 2013 ; Info-Rongeurs.fr, 2020*) ; le 17 juillet 2014, suite à un dysfonctionnement du système de signalisation sur une voie ferroviaire, ayant pour origine la dégradation de câbles électriques par des rats, un TER et un TGV rentre en collision faisant 40 blessés (*Le Parisien, 2016 ; Info-Rongeurs.fr, 2020*).

### 1.2.2.3. DES PERTES ALIMENTAIRES

Les rongeurs, pourvus d'un régime alimentaire herbivore et granivore diversifié, consomment par jour l'équivalent de leur poids en aliments frais et le dixième de leur poids en graines sans compter la constitution de leurs réserves. Or, ils sont plus que largement répandus et très nombreux : pour le genre *Rattus* seulement, son ratio est de 1,5 à deux rats par habitant en milieu urbain et sachant qu'il y a plus de sept milliards d'Hommes dans le monde, on compte facilement plus de 20 milliards de rongeurs (*Le Louarn et Quéré, 2011*). Ils causent ainsi des pertes alimentaires conséquentes en consommant directement les denrées cultivées et stockées et en les souillant avec leurs urines et excréments. Dix rats seulement peuvent rendre impropres à la consommation deux kilogrammes (kg) de blé par jour. Et ils s'attaquent à des récoltes variées : les champs de maïs, blé et luzerne en Europe, les rizières en Inde, ou encore les plantations de cannes à sucre et de palmier à huile en Indonésie (*Singleton et al., 2010 ; Andru, 2012*).

Les pays en voie de développement, l'Afrique, l'Inde et l'Indonésie, où les densités en rongeurs sont les plus importantes (*Tableau I*), sont les zones les plus atteintes par ces pertes alors que la demande en riz y est maximale avec une croissance démographique de 1,5 % d'habitants par an (*Singleton et al., 2010*).

*Tableau I – Répartition des espèces de rongeurs dans certains continents et pays  
(D'après Singleton et al., 2010)*

<i>Continents ou pays</i>	<b>Nombre total d'espèces de rongeurs</b>	<b>Nombre d'espèces de rongeurs qui endommagent les cultures</b>	<b>Nombre d'espèces de rongeurs considérées comme « nuisibles » pour les cultures</b>
<i>Afrique</i>	381	77	12 - 20
<i>Indonésie</i>	164	25	13
<i>Inde</i>	128	18	12
<i>Nouvelle-Guinée</i>	73	10	6
<i>Laos</i>	53	12	4 - 8
<i>Australie</i>	64	7	4
<i>Europe</i>	61	16	5

Dans les rizières d'Indes, les pertes en riz causées par les rongeurs sont de l'ordre de cinq à 15 % de la production annuelle et atteignent parfois 20 %. En 2008 par exemple, les rongeurs apparaissent comme être la deuxième peste agricole touchant les cultures de riz, avec des dégâts importants sur plus de 20 % de la récolte sur pied soit 138 740 hectares de rizière endommagés dont 1 631 hectares sans aucun rendement, derrière des insectes, les Foreurs de tige, qui ont touché 144 634 hectares sur une production annuelle en rizière de 12 327 425 hectares (Singleton *et al.*, 2010).

Chaque année, ces pertes auraient permis de nourrir 240 millions d'Hommes dans le monde sachant que 820 millions ne mangent pas à leur faim ce qui soulève actuellement sur la scène internationale le problème de l'impacts des épidémies de rongeurs sur la sécurité alimentaire. À cela, s'ajoutent aussi les pertes économiques non négligeables pour les agriculteurs (Singleton *et al.*, 2010).

#### 1.2.2.4. DES RISQUES SANITAIRES

Les rongeurs véhiculent un grand nombre d'agents zoonotiques bactériens, viraux, et parasitaires, responsables de morbidité ou de mortalité chez l'homme. Le risque de transmission de ces pathogènes aux hommes est d'autant plus sévère que l'urbanisation en place est importante et mal organisée du fait du mode de vie synanthrope des rongeurs. Les incidents d'origine naturelle ou causés par l'activité humaine qui sont de plus en plus fréquents de nos jours, comme les inondations, les éboulements de terrain, la suraccumulation des déchets ménagers, la colonisation urbaine du pigeon ramier ou encore les grèves sociales, favorisent la prolifération des rongeurs et de ce fait augmentent encore plus le risque de transmission des agents zoonotiques (Ayrat, 2015).

Selon l'agent pathogène zoonotique considéré, les rongeurs peuvent jouer différents rôles dans leur cycle de vie (Tableau II). Ils peuvent en être les hôtes réservoirs exclusifs, comme pour *Streptobacillus moniliformis*, l'hantavirus Séoul ou *Angiostrongilus cantonensis* ; les hôtes réservoirs principales comme pour *Leptospira spp.*, *Yersinia pestis*, le virus cowpox ou *Rickettsia typhi* ; les hôtes réservoirs secondaires comme pour *Bartonella spp.*, *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline, *Staphylococcus pseudintermedius* résistant à la méthicilline, *Salmonella spp.*, *Clostridium difficile*, *Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium spp.* et *Trichinella spp.* Ils peuvent ensuite les transmettre à l'homme ou à d'autres animaux vertébrés de manière directe par morsure, griffure, léchage ou contact cutané ou de manière indirecte en contaminant l'environnement avec leurs urines et leurs excréments. Ils peuvent aussi être vecteurs mécaniques en les transportant sur leur corps favorisant ainsi leur dissémination dans les milieux comme pour *Sarcoptes scabiei*, *Trichophyton mentagrophytes*, et *Microsporum spp.* (Ayrat, 2015 ; Mignard, 2019).

De nombreux chercheurs (Meerburg *et al.*, 2009 ; Singleton *et al.*, 2010 ; Ayrat, 2015) ont étudié ces maladies zoonotiques permettant d'aboutir à une hiérarchisation basée sur leur gravité clinique pour l'homme et sur leur incidence (Tableau II), qui dépendent directement des modalités d'émission de l'agent pathogène et d'exposition des hommes, permettant d'évaluer le risque sanitaire pour une ville donnée. L'objectif à terme est de réaliser une épidémiosurveillance pour chaque zoonose. Cela est notamment tentée pour la leptospirose qui

est considérée comme la zoonose associée aux rongeurs d'importance majeure et prioritaire en France aujourd'hui (Ayrat, 2015). D'autres pathogènes, les hantavirus, sont actuellement suivis de près en France par le Centre Nationale de Référence des Hantavirus, étant responsables de fièvres hémorragiques potentiellement fatales chez l'homme, avec 16 cas détectés en 2021 dans le Doubs et le Jura (A.R.S. Bourgogne-Franche-Comté, 2021).

*Tableau II - Les principales zoonoses transmises par les rongeurs  
(D'après Ayrat, 2015 ; Steve et Vienet, 2016 ; Ribault, 2016 ; Mignard, 2019)*

Type d'agents pathogènes : bactéries, virus ou parasites

Modes de transmission :

- (1) Vectorielle : Piqûre de tiques et/ou de puces infectées à partir des rongeurs
- (2) Ingestion d'eau ou aliments souillés par les urines et/ou les fèces de rongeurs
- (3) Inhalation de poussières virulentes
- (4) Contact indirect : une plaie cutanée, des muqueuses saines avec l'environnement souillé (eau, matériel) par les urines et/ou les fèces de rongeurs
- (5) Contact direct : contact avec la peau saine et/ou griffure, morsure ou léchage par un rongeur

Fréquence Gravité	- Exotique	+	++	+++
+++ Mortelle, pas de traitement	<b>Peste bubonique</b> ( <i>Yersinia pestis</i> ) (1) <b>Fièvre de Lassa</b> ( <i>Arénavirus</i> ) (2) (4) <b>Encéphalite à tiques</b> ( <i>Flavivirus</i> ) (1) <b>Rage</b> ( <i>Lissavirus</i> ) (4) (5)	<b>Chorioméningite lymphocytaire</b> ( <i>Arénavirus</i> ) (2) (3) <b>Leishmaniose</b> ( <i>Leishmania infantii</i> ) (1)	<b>Echinococose alvéolaire</b> ( <i>Echinococcus multilocularis</i> ) (2) (4) (5)	
++ Séquelles graves, traitement difficile	<b>Mélioïdose</b> ( <i>Pseudomonas pseudomallei</i> ) (2) (3) (4) <b>Pneumocystose</b> ( <i>Pneumocystis carinii</i> ) (3) (4)	<b>Fièvre hémorragique associé à un syndrome rénal ou Hantavirose à virus Séoul</b> ( <i>Hantavirus</i> ) (4) (5) <b>Fièvre Hémorragique Coréenne</b> ( <i>Hantavirus</i> ) (4) (5) <b>Syndrome Pulmonaire à Hantavirus</b> ( <i>Hantavirus</i> ) (4) (5) <b>Fièvre Q</b> ( <i>Coxellia burnetti</i> ) (1) (3) (4) (5)	<b>Tularémie</b> ( <i>Francisella tularensis</i> ) (2) (3) (4) (5) <b>Leptospirose</b> ( <i>Leptospira interrogans sp.</i> ) (2) (3) (4) (5)	
+ Invalidante, traitement existant	<b>Sodoku</b> ( <i>Spirillum minus</i> ) (2) (5)	<b>Fièvre boutonneuse méditerranéenne</b> ( <i>Rickettsia conorii</i> ) (1) <b>Streptobacillose</b> ( <i>Streptobacillus moniliformis</i> ) (4) (5) <b>Cow Pox</b> ( <i>Orthopoxvirus</i> ) (4) (5) <b>Hépatite E</b> ( <i>Virus de l'hépatite E</i> ) (2)	<b>Listériose</b> ( <i>Listeria monocytogènes</i> ) (2) (3) (5) <b>Salmonellose</b> ( <i>Salmonella spp.</i> ) (2) (4) (5) <b>Colibacillose</b> ( <i>E. Coli</i> ) (2)	<b>Maladie de Lyme</b> ( <i>Borrelia burgdorferi</i> ) (1)

		<b>Yersiniose entérique</b> <i>(Yersinia pseudotuberculosis et Y. enterocolitica)</i> (2) (4) (5) <b>Méningite à éosinophiles</b> <i>(Angiostrongylus cantonensis)</i> (2) <b>Capillariose hépatique</b> <i>(Capillaria hepatica)</i> (2) (4)	<b>Campylobactériose</b> <i>(Campylobacter spp.)</i> (2) (4) (5) <b>Pasteurellose</b> <i>(Pasteurella multocida)</i> (3) (5) <b>Babésiose</b> ( <i>Babesia</i> ) (1)	
- Bénigne		<b>Typhus murin</b> <i>(Ricketssia typhi)</i> (1)	<b>Hymenolepiase</b> <i>(Hymenolepis spp.)</i> (2) (4) <b>Giardioses</b> ( <i>Giardia spp.</i> ) (2) (4) (5) <b>Cryptosporidiose</b> <i>(Cryptosporidium spp.)</i> (2) (4) (5) <b>Toxoplasmose</b> <i>(Toxoplasma gondii)</i> (2) (4) <b>Gale sarcoptique</b> <i>(Sarcoptes scabiei)</i> (5) <b>Dermatophytoses</b> <i>(Trichophyton mentagrophytes, Microsporum spp.)</i> (4) (5)	

La menace des rongeurs pour la santé publique est non négligeable d'où la nécessité de mettre en place une lutte organisée et efficace.

### 1.3. LA LUTTE CONTRE LES RONGEURS NUISIBLES

Les risques sanitaires, économiques et sécuritaires pour l'Homme et les nombreux dégâts engendrés par certaines espèces de rongeurs en font des espèces nuisibles pour l'activité humaine et la biodiversité. Il est essentiel de contrôler leurs populations d'autant qu'il est très vite impossible de maîtriser leur prolifération. Différentes mesures sont mises en place pour essayer d'aboutir à une bonne gestion de leurs effectifs (Singleton et al., 2010).

#### 1.3.1. DES MESURES BIOLOGIQUES

La lutte dite « biologique » contre les rongeurs est une lutte préventive pour éviter l'apparition d'une surpopulation difficilement contrôlable par la suite. Cette méthode a l'avantage d'être la plus durable, c'est pourquoi elle est toujours à privilégier dans un premier temps. Elle consiste à assainir le milieu pour y rendre moins favorable les conditions de vie des rongeurs (Furrer et Niederer, 2021).

Dans un premier temps, il faut empêcher l'accès des rongeurs aux ressources nécessaires à leur survie : les sources de nourriture et les abris propices à la nidification. Pour supprimer

les potentielles ressources alimentaires, il faut conserver les aliments destinés aux hommes et aux animaux dans des endroits secs et fermés ou dans des contenants hermétiques, ne pas laisser traîner des restes ou des déchets alimentaires, ramasser régulièrement les fruits tombés au sol, nourrir les animaux quotidiennement avec des petites quantités, ne pas nourrir les animaux errants et les pigeons, fermer et nettoyer correctement les poubelles et les composteurs pour que l'odeur n'attire par les rongeurs, éliminer les dépôts d'ordures sauvages, et déposer ses poubelles dans des containers fermés ou ne les sortir que le jour du ramassage des ordures. Pour limiter les zones potentielles d'abris, il faut entretenir la végétation des jardins, débroussailler les friches et les haies des parcelles agricoles, boucher toutes ouvertures en installant des grilles à mailles fines ou des tôles perforées sur les fenêtres, les ouvertures d'aération et les conduites d'évacuation des bâtiments d'élevage et des industries, entretenir les canalisations et les crapaudines en éliminant les feuilles et débris au fond des gouttières, vérifier son réseau d'assainissement, combler les trous dans le plâtre pour empêcher l'accès à la laine de verre et désencombrer sa cave ou son grenier (*Marquier, 2020 ; Info-Rongeurs.fr, 2020 ; Furrer et Niederer, 2021*).

Dans un second temps, il faut chercher à favoriser l'action des prédateurs dans le milieu. Les chats domestiques sont par exemple employés en campagne dans les exploitations agricoles, et en zones urbaine et péri-urbaine dans les maisons et les immeubles pour chasser les souris domestiques, les jeunes rats et parfois des campagnols. Dans les forêts, les champs et les prairies, les renards, les belettes, les hermines et les rapaces comme la buse peuvent également s'attaquer à des rongeurs de plus grande taille. En revanche, aucun prédateur ne peut s'aventurer dans les égouts des villes qui sont donc des lieux propices à la croissance des populations de rats bruns notamment (*Furrer et Niederer, 2021*).

### 1.3.2. DES MESURES PHYSIQUES

Différents types de méthodes dites « physiques » existent pour capturer les rongeurs et entraîner leurs morts (*Tableau III*).

Les pièges non vulnérants capturent un rongeur vivant qui meurt ensuite lentement de soif, de faim, de froid, de chaud, d'épuisement ou de stress. Ils occasionnent de grandes souffrances chez le rongeur et sont donc à éviter pour le respect du bien-être animal. Les systèmes de mises à mort doivent idéalement entraîner immédiatement la mort de l'animal pour ne pas générer de souffrances et de stress. Les systèmes à ultrasons, malgré leur coût d'installation plus onéreux, sont les dispositifs idéaux car ils sont les plus économiques en main d'œuvre humaine et les plus respectueux du bien-être animal. Tous les autres dispositifs nécessitent en effet des contrôles fréquents pour retirer les rongeurs morts afin de réactiver le piège et d'éviter une méfiance des autres membres de la colonie par aversion alimentaire (*Furrer et Niederer, 2021*).

Le choix du système de piégeage dépend également du lieu : les pièges non vulnérants, les pièges à tapettes et les plaques engluées étant plus économiques sont plus adaptés chez les particuliers alors que les grandes infrastructures, comme les entrepôts industriels et les exploitations agricoles, peuvent se permettre d'investir dans les systèmes à percussion, à

électrocution ou à ultrasons, qui sont plus onéreux mais plus pratiques d'utilisation (Furrer et Niederer, 2021).

Les dispositifs doivent aussi être au plus sélectifs pour ne pas mettre en danger les animaux de compagnie et les animaux sauvages. La sélectivité est la principale limite des systèmes à ultrasons dont les bruits sont fortement susceptibles de gêner les autres espèces animales comme les chauves-souris (Furrer et Niederer, 2021).

*Tableau III - Les différentes méthodes « physiques » de lutte contre les rongeurs  
(D'après Marquier, 2020 ; Furrer et Niederer, 2021)*

Dispositifs	Pièges non vulnérants	Pièges à tapette	Plaques engluées	Systèmes à percussion	Systèmes à électrocution	Systèmes à ultrasons
						
Cibles	Rats	Souris	Souris	Rats	Rats et souris	Rats et souris
Principe d'utilisation	- Rongeurs capturés vivants - Appâts alimentaires nécessaire - En intérieur et extérieur - Relevés journaliers pour retirer les cadavres	- Mort rapide - Appâts alimentaires nécessaire - En intérieur et extérieur - Relevés journaliers pour retirer les cadavres	- Mort lente par immobilisation - Uniquement en intérieur	- Mort +/- rapide par percussion à air comprimé - En intérieur et extérieur	- Mort +/- rapide par électrocution - Pour intérieur ou aux abords des bâtiments	- Repousse les rongeurs sans les tuer - Uniquement en intérieur
Avantages	- Economique - Simple d'utilisation	- Economique - Simple d'utilisation	Simple d'utilisation	Actif sur plusieurs rongeurs	Actif sur plusieurs rongeurs	Actif sur plusieurs rongeurs
Inconvénients	- Coût en main d'œuvre et en temps - mort lente, souffrance de l'animal	Coût en main d'œuvre et en temps	Usage unique	Matériel coûteux	Matériel coûteux	- Matériel coûteux - Non sélectif

### 1.3.3. DES MESURES CHIMIQUES

Actuellement, la méthode de lutte dite « chimique » est la plus utilisée pour le contrôle des populations de rongeurs. Elle repose sur l'utilisation de molécules chimiques appelées rodenticides ou raticides conduisant à la mort du rongeur. Un autre type de lutte chimique, l'immunocontraception, s'inscrivant dans les méthodes douces est en cours d'étude et vise au contrôle de la fertilité des rongeurs.

### 1.3.3.1. LES RODENTICIDES

Les rodenticides sont définis comme des produits utilisés pour lutter contre les souris, les rats ou d'autres rongeurs, par d'autres moyens qu'en les repoussant ou en les attirant. Ils sont divisés en deux catégories selon leur usage : les produits phytopharmaceutiques (PPP), encadrés par le *règlement (CE) n° 1107/2009 (Parlement Européen et Conseil de l'Union Européenne, 2009)* et destinés au traitement des cultures agricoles, et les produits biocides appartenant au type de produits 14 définis par le *règlement (UE) 528/2012 (Parlement Européen et Conseil de l'Union Européenne, 2012)* dont l'application est autorisée dans et autour des infrastructures industrielles et domestiques.

L'avantage principal (*Tableau IV*) est qu'ils permettent un contrôle rapide et efficace des populations de rongeurs expliquant leur large utilisation. Deux grands types de molécules existent et se différencient par leurs rapidité et mode d'action dans l'organisme (*Commission Européenne, 2017i*) : les rodenticides dits « anticoagulants » à action retardée et les rodenticides dits « non anticoagulants » à action rapide. Néanmoins, avant de les utiliser, il faut toujours vérifier la bonne application des mesures de prévention et envisager l'usage des méthodes de contrôle physiques précédemment décrites car ils possèdent des limites et inconvénients non négligeables (*Tableau IV*), notamment le risque d'intoxications accidentelles chez les Hommes, les animaux de compagnie et les animaux sauvages (*Marquier, 2020 ; Service Publique Fédérale, 2021*).

*Tableau IV - Avantages et inconvénients des rodenticides  
(D'après Chambers et al., 1999)*

<i>Avantages</i>	<i>Inconvénients</i>
<b>Effet immédiat</b> sur les effectifs des populations de rongeurs : diminution nette	Développement d'une <b>méfiance envers les appâts</b> par aversion alimentaire en cas d'ingestion d'une dose sublétales
<b>Méthode</b> de contrôle <b>permanente</b> : mort « définitive » du rongeur	<b>Méthode non sélective</b> et risque de décès d'une espèce non-cible par intoxication primaire ou secondaire
<b>Rentable</b> pour le contrôle <b>à court terme</b> ; Réduction des dommages causés	Pollution de l'environnement avec des <b>résidus de poison</b>
	<b>Ré-invasion possible</b> des zones traitées par des rongeurs de sites voisins non traités
	<b>Inefficace sur le long terme</b> pour les grandes populations très fécondes
	<b>Coûteux</b> à appliquer sur de grandes surfaces à long terme
	<b>Non-respect du bien-être animal</b> : souffrances lors de la mort

### 1.3.3.1.1. LES RODENTICIDES NON ANTICOAGULANTS

Les rodenticides non anticoagulants (RNA) diffèrent des RA par leur mécanisme d'action. Dans l'organisme, ils ont une toxicité systémique en touchant à la fois le cœur, les poumons, le foie, les reins et le système nerveux central. La mort survient rapidement par insuffisance cardio-respiratoire dans un intervalle de quinze minutes à cinq heures suivant l'intoxication. Ils sont ainsi considérés comme des rodenticides à effet rapide car une seule ingestion suffit à entraîner la mort du rongeur (*Furrer et Niederer, 2021*).

Cinq substances actives sont actuellement approuvées au niveau européen (*Commission Européenne, 2017i*) : l'alphachloralose (*Commission Européenne, 2021a*), le cholécalciférol (*Commission Européenne, 2019*), le phosphore d'aluminium libérant de la phosphine (*Commission Européenne, 2021b*), le dioxyde de carbone et le cyanure d'hydrogène.

L'alphachloralose est la seule substance disponible au grand public, commercialisée sous forme de poisons de pistes, comme des granulés empoisonnés ou de la poudre empoisonnée, contenant deux à quatre pourcents de substance active. Elle est utilisée uniquement comme souricide. Cette molécule est un narcotique à effet rapide qui ralentit l'activité cérébrale, le rythme cardiaque et la fréquence respiratoire induisant chez la souris une mort par hypothermie en l'espace de 15 minutes. Chez le rat, du fait de sa plus grande taille, l'hypothermie induite par l'alphachloralose n'est pas suffisante pour engendrer sa mort. Elle n'entraîne qu'une somnolence ou une perte de conscience du rat et par conséquent une méfiance de ses congénères pour les appâts. Son usage n'est autorisé qu'à l'intérieur des bâtiments. Elle présente un risque toxique plutôt faible chez les autres mammifères comme le chien ou le renard en cas d'ingestion accidentelle à néanmoins pondérer selon la taille de l'animal et de la quantité ingérée. La dose létale 50 (DL<sub>50</sub>), c'est-à-dire la dose létale médiane entraînant la mort de 50 % d'un effectif, est de mille milligrammes par kilogramme (mg/kg) chez le chien et de 300 à 400 mg/kg chez le chat. La dose létale minimale estimée est comprise entre 600 et 1 000 mg/kg chez le chien et entre 100 et 150 mg/kg chez le chat, ce qui correspond en quantité d'appât à quatre pourcents de substance active, à l'ingestion de 75 grammes pour un chien de cinq kilogrammes et de dix à 15 grammes pour un chat de quatre kilogrammes. L'alphachloralose est par ailleurs très toxique chez les oiseaux. C'est pourquoi son usage à l'extérieur est interdit afin de protéger l'avifaune sauvage. Le risque d'intoxication secondaire chez les espèces non-cibles par ingestion de rongeurs intoxiqués est faible car très peu de résidus persistent dans l'organisme du rongeur une fois mort. (*Goube, 2015 ; Centre Antipoison Belge, 2018b ; Commission Européenne, 2021a ; Service Publique Fédérale, 2021 ; RRAC, 2022*).

Le cholécalciférol – ou vitamine D3 – est utilisé contre la souris domestique (*Mus musculus*), le rat brun (*Rattus norvegicus*) et le rat noir (*Rattus rattus*), comme perturbateur endocrinien qui favorise la mobilisation du calcium squelettique entraînant une hyper-calcémie et la calcification des tissus mous notamment des artères et des reins et à terme la mort de l'animal. Son emploi dans les pays de l'Union Européenne est récent, depuis 2019, et n'est autorisé qu'aux professionnels et uniquement à l'intérieur des bâtiments. Il est appliqué sous forme de formulations de contacts prêtes à l'emploi, comme des pâtes, contenant au maximum 0,075 % de substance active. Une intoxication sublétales chez le rat est aussi à l'origine du développement d'un comportement de méfiance à l'égard des appâts. Son inconvénient majeur

réside dans sa toxicité primaire importante pour les espèces domestiques non-cibles. En effet, la DL<sub>50</sub>, basée sur une concentration de 0,075 % en substance active dans les appâts, est de 85 mg/kg chez le chien contre 43 mg/kg chez le rat et 42 mg/kg chez la souris. La dose minimale toxique estimée pouvant entraîner des signes cliniques chez les carnivores est relativement faible notamment chez le chien. En effet, elle est comprise entre 0,1 et 0,5 mg/kg chez le chien contre 4,1 à 5,3 mg/kg chez le chat. Ainsi, l'ingestion d'un sachet de 30 grammes d'appât concentré à 0,075 % en substance active peut suffire à intoxiquer un chien de dix kilogrammes (*Commission Européenne, 2019 ; Service Publique Fédérale, 2021 ; RRAC, 2022 ; Toxicologie des animaux de compagnie, 2022*).

Le phosphore d'aluminium, le dioxyde de carbone et le cyanure d'hydrogène sont utilisés sous forme de gaz toxiques pour des traitements par fumigation des terriers, uniquement par des professionnels de la dératisation. Les substances actives sont appliquées généralement sous forme de pastilles ou de comprimés sensibles à l'humidité présente dans les terriers ce qui permet le dégagement des gaz toxiques. L'avantage de leur emploi est que le risque toxique pour les espèces non-ciblées est faible si l'on s'est assuré que seules les espèces de rongeurs cibles habitent les terriers traités (*Ministère des Affaires Sociales, de la Santé et des Droits des Femmes, Direction Générale de la Santé, 2014 ; Service Publique Fédérale, 2021 ; RRAC, 2022*).

Du fait d'un certain nombre d'inconvénients récapitulés dans le *Tableau V*, l'emploi de ces composés reste limité. En effet, leur toxicité n'est pas spécifique aux rongeurs. Le risque d'empoisonnement des animaux domestiques ou de la faune sauvage n'est donc pas négligeable, d'autant qu'elle peut être mortelle. En cas d'intoxication à l'une de ces substances, aucun antidote spécifique n'existe. Le traitement consiste alors à éliminer la molécule de l'organisme et à soutenir les fonctions vitales. S'il est tardif, l'intoxication peut entraîner la mort de l'animal, ce qui est souvent le cas en raison de leur rapidité d'action. Les RNA ne sont donc préférés aux RA qu'en cas de très forte infestation nécessitant une action rapide ou en cas d'apparition de résistance aux RA dans la population de rongeurs (*Ministère des Affaires Sociales, de la Santé et des Droits des Femmes, Direction Générale de la Santé, 2014 ; Centre Antipoison Belge, 2018b ; Furrer et Niederer, 2021 ; ; Toxicologie des animaux de compagnie, 2022*).

*Tableau V - Avantages et inconvénients des rodenticides à effets rapides ou différés (Ministère des Affaires Sociales, de la Santé et des Droits des Femmes. Direction Générale de la Santé, 2014)*

<i>Rodenticides</i>	<i>à effet rapide</i>	<i>à effet différé</i>
<i>Molécules</i>		<i>AVKs de 1<sup>ère</sup> génération (coumafène, coumachlore, coumatétralyl, chlorophacinone, diphacinone), de 2<sup>nde</sup> génération (bromadiolone, difénacoum) et 2<sup>nde</sup> génération + (brodifacoum, flocoumafène, diféthialone)</i>
	<b>Mort rapide</b> des rongeurs, <b>cadavres visibles</b>	<b>Pas de méfiance</b> des rongeurs face à l'appât

<i>Avantages</i>	<b>Faibles quantités</b> nécessaires d'appâts pour obtenir la mort des rongeurs	<b>Antidote efficace</b> en cas d'empoisonnement accidentel chez l'homme ou l'animal
	Efficace lorsque les rongeurs développent une résistance aux anticoagulants	<b>Coût</b> du produit par kg de formulation <b>faible</b>
<i>Inconvénients</i>	Possible développement de <b>méfiance face à l'appât chez le rat</b>	<b>Mort lente</b> des rongeurs, cadavres peu visibles (souvent cachés sous des abris)
	<b>Coût</b> du produit par kg de formulation relativement <b>élevé</b>	Développement possible d'une <b>résistance</b> aux anticoagulants
	<b>Peu sélectifs</b> et risque non négligeable d'empoisonnement d'animaux non-cibles	
	Même lorsque l'antidote existe, très souvent le temps manque pour les administrer en cas d'empoisonnement accidentel chez l'homme ou l'animal	<b>Quantités importantes</b> de produit nécessaires pour obtenir la mort du rongeur et risque de sous-estimation du nombre d'appâts nécessaire
	Essais préalables de l'appât nécessaires pour obtenir un résultat	

### 1.3.3.1.2. LES RODENTICIDES ANTICOAGULANTS

Les RA ou AVK sont les rodenticides les plus utilisés pour la lutte contre les rongeurs du fait de leurs nombreux avantages (*Tableau V*) (*Ministère des Affaires Sociales, de la Santé et des Droits des Femmes, Direction Générale de la Santé, 2014 ; Service Public Fédérale, 2021*). Huit molécules sont autorisées en Europe avec des conditions d'utilisation strictement réglementées par la Commission Européenne (*Commission Européenne, 2017i*) : le **coumafène** aussi appelé warfarine (*Commission Européenne, 2021a*), la **chlorophacinone** (*Commission Européenne, 2021b*), le **coumatétralyl** (*Commission Européenne, 2021c*), le **difénacoum** (*Commission Européenne, 2021d*), la **bromadiolone** (*Commission Européenne, 2021e*), le **brodifacoum** (*Commission Européenne, 2021f*), la **diféthialone** (*Commission Européenne, 2017g*) et le **flocoumafène** (*Commission Européenne, 2017h*).

Ces molécules dites « anticoagulantes » empêchent l'animal de coaguler entraînant des hématomes internes et externes et une mort en deux à 12 jours de l'animal par hémorragie interne et/ou insuffisances organiques. Leur action est dite différée car les premiers symptômes n'apparaissent que deux à cinq jours après l'ingestion. Cet avantage permet de contourner l'aversion alimentaire du rat qui ne peut donc pas associer la mort de ses congénères à la consommation d'un appât. Les rats ne développent donc pas de méfiance vis-à-vis des appâts, d'autant que les appâts à base d'AVK présentent aussi l'avantage d'être beaucoup plus appétant que les autres raticides (*Marquier, 2020 ; Furrer et Niederer, 2021*).

Néanmoins, les AVK présentent deux inconvénients majeurs (*Tableau V*) qui remettent en question leur utilisation. Ils sont comme les autres rodenticides non sélectifs et très toxiques pour l'Homme et d'autres espèces animales non-cibles en cas d'ingestion accidentelle. Leur rémanence hépatique dans l'organisme des rongeurs, en particulier celle des SGAR, est relativement longue de sorte que des prédateurs peuvent aussi s'intoxiquer après consommation de rongeurs empoisonnés. Ils présentent donc une écotoxicité non négligeable. En revanche, en cas d'intoxication accidentelle, l'évolution tardive des signes cliniques laisse le temps d'administrer un antidote efficace et spécifique à tous les AVK, la vitamine K1. Par ailleurs, leur large utilisation ces dernières années a conduit au développement de résistances aux

molécules de première génération transmises par des mutations génétiques largement diffusées dans les populations de rats. De plus, du fait de leur action retardée, la durée des dératisations doit être longue entre deux à trois semaines ce qui est problématique en cas d'épidémies ou de fortes infestations nécessitant une efficacité rapide (*Ministère des Affaires Sociales, de la Santé et des Droits des Femmes, Direction Générale de la Santé, 2014 ; Service Publique Fédérale, 2021 ; Furrer et Niederer, 2021*).

Pour répondre à ces différentes problématiques, la classification des AVK et leur mise sur le marché sont révisés en 2016 dans le *Règlement (UE) 2016/1179*. Le seuil de toxicité autorisé est abaissé. Tous produits contenant une concentration en substance active supérieure ou égale à 0,003 %, équivalent à 30 parties par million (ppm), ne sont accessibles qu'aux professionnels de la dératisation. Les particuliers n'ont donc accès qu'aux produits dont la concentration en substance active est strictement inférieure à 0,003 %. Les AVK disponibles dans les produits biocides sont distribués sous forme d'appâts empoisonnés prêts à l'emploi. Les différentes formulations disponibles sont adaptées au milieu cible et à l'espèce cible, et diffèrent par leur appétence. Les trois principales formulations (*Tableau VI*) sont les céréales enrobées comme le blé ou le seigle, les blocs hydrofuges à base de paraffine et les pâtes huilées (*Furrer et Niederer, 2021*).

L'utilisation des AVK est très encadrée par la réglementation européenne : l'appâtage n'est autorisé qu'après évaluation du degré d'infestation et est interdit en préventif ; les appâts doivent être laissés dans leur emballage plastique et placés dans des postes d'appâtage (*Tableau VII*), les protégeant ainsi des intempéries et les rendant inaccessibles aux enfants et aux animaux non-cibles ; ces postes doivent être inspectés régulièrement pour vérifier la consommation, remplacer les appâts consommés ou altérés et ceux jusqu'à l'absence totale de consommation ; dans les lieux ouverts aux publics, les appâts doivent être placés dans des boîtes d'appâtage sécurisées et inviolables afin d'éviter une consommation accidentelle par des enfants ou des espèces animales non-cibles ; les zones de traitement autorisées sont à l'intérieur et/ou à l'extérieur autour des bâtiments pour le grand public et les professionnels, dans les lieux ouverts, les décharges et les égouts uniquement pour les professionnels, non à proximité des systèmes d'évacuation des eaux et des eaux de surface pour éviter la contamination des eaux ; les zones traitées doivent être signalées ; la durée du traitement ne doit pas excéder 35 jours et au-delà tous les appâts doivent être retirés en l'absence d'une évaluation professionnelle de leur efficacité ; l'appâtage permanent est interdit. L'obligation réglementaire de 2013 d'utiliser des postes d'appâtage sécurisés renfermant les appâts a ainsi permis de réduire significativement l'exposition primaire de nos animaux domestiques, des espèces sauvages non-cibles et de l'homme. Mais l'inconvénient majeur de ces postes est lié à la néophobie des rats qui vont alors s'en méfier et les éviter. L'efficacité des traitements s'en retrouve limitée pour cette espèce de rongeurs (*Marquier, 2020 ; Service Publique Fédérale, 2021 ; Furrer et Niederer, 2021*).

Tableau VI - Les trois principales formes d'appâts empoisonnés aux rodenticides anticoagulants

(D'après Marquier, 2020 ; Service Publique Fédérale, 2021)

Formulations	Céréales enrobées	Pâtes huilées	Blocs hydrofuges
			
Caractéristiques d'utilisation	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Forte appétence</b></li> <li>- Adaptées aux <b>milieux secs</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Très forte appétence</b>, adaptée en cas de concurrence alimentaire</li> <li>- Adaptées pour lutter contre les souris</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Adaptées aux <b>milieux humides</b></li> </ul>
Quantité d'appâts autorisés par paquet	<i>Grand public</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 50g pour les souricides</li> <li>- 150g pour les raticides, raticides et souricides</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 100g pour les souricides</li> <li>- 300g pour les raticides, raticides et souricides</li> </ul>
	<i>Professionnels</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Minimum : 3kg</li> <li>- Maximum : 10kg</li> </ul>	

Tableau VII - Les différents postes d'appâtage

(D'après Marquier, 2020)

*Postes d'appâtage*

**Boîtes sécurisées**



**Postes non sécurisés**  
Exemple : Tubes en PVC



<b>Caractéristiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Boîte contenant l'appât fermée à clef</li> <li>- Entrée du rongeur dans un tunnel</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fixation de l'appât dans le tunnel</li> <li>- Entrée du rongeur dans le tunnel</li> </ul>
<b>Réglementation</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Obligatoire pour les particuliers</li> <li>- Obligatoire dans les <b>lieux ouverts aux public</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Doit être couvert et protégé</li> <li>- Interdit pour les particuliers</li> <li>- Possible uniquement dans les <b>lieux non accessibles aux public</b></li> </ul>

Les méthodes de lutte chimique conventionnelles permettent de contrôler l'extension d'une population de rongeurs en diminuant fortement leur densité en une très courte période. Mais elles ne permettent pas de prévenir une nouvelle ré-infestation qui nécessitera la mise en place des mêmes mesures. Elles ne sont donc pas rentables au long terme pour la gestion des populations de rongeurs. De plus, leur toxicité n'étant pas spécifique aux rongeurs, un risque d'empoisonnement pour les espèces animales non-cibles demeure non négligeable. Leur emploi doit donc être raisonné et contrôlé, après l'essai de méthodes de lutte alternatives et après avoir évalué précisément le degré d'infestation pour mettre en place un plan de dératisation adapté. Pour pallier ces limites, une nouvelle méthode, l'immunocontraception, est étudiée (*Chambers et al.*, 1999).

### 1.3.3.2. L'IMMUNOCONTRACEPTION

L'immunocontraception vise à réduire la fécondité des rongeurs en diffusant un contraceptif immunologique dans leur habitat. L'objectif est de concevoir des antigènes, spécifiques aux rongeurs, permettant d'obtenir une réaction immunitaire dirigée contre les gonades ou les gamètes et de les distribuer via des systèmes synthétiques ou via le génome d'organismes génétiquement modifiés, comme des bactéries ou des virus, diffusés directement dans l'environnement ou délivrés dans des appâts (*Chambers et al.*, 1999).

La stérilisation chimique est possible chez les rongeurs nuisibles car ce sont des espèces avec une forte fécondité, un haut taux de mortalité naturelle et un renouvellement rapide de la population grâce un fort taux de natalité. L'inconvénient majeur est que la baisse des effectifs ne sera pas immédiate mais retardée car il faudra attendre la mort naturelle des rongeurs. Or, les individus stériles risquent potentiellement d'engendrer autant de dégâts que les individus fertiles, ce qui rend cette méthode peu avantageuse pour les agriculteurs. Dans certaines zones plus à risque comme les exploitations agricoles, il faudra donc l'associer avec un autre dispositif de contrôle (*Chambers et al.*, 1999).

En laboratoire d'étude, l'immunocontraception a bien montré son efficacité pour obtenir une infertilité des rongeurs. Mais sur le terrain, un certain nombre de problématiques restent encore en suspens. En effet, dans la nature, la fertilité des rongeurs est directement dépendante de facteurs naturels comme la densité de la population, l'organisation sociale et la disponibilité en nourriture, qui pourraient donc rendre inefficace cette méthode (*Chambers et al.*, 1999).

Malgré l'existence d'un risque toxique pour les espèces non-cibles, les AVK demeurent les molécules de premier choix pour contrôler efficacement et rapidement les populations de rongeurs. Nous allons à présent comprendre leur mode d'action expliquant leur efficacité.

## 2. L'USAGE DES AVK EN TANT QUE RODENTICIDES ANTICOAGULANTS

### 2.1. LES PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES DES AVK

Les AVK sont caractérisés par des propriétés physico-chimiques et pharmacocinétiques qui déterminent leur mécanisme d'action dans l'organisme et les mesures thérapeutiques à mettre en œuvre en cas d'intoxication. Ces propriétés sont également utilisées lors des analyses toxicologiques afin d'identifier la nature de l'anticoagulant incriminé dans l'intoxication (Berny, 2018a ; Berny, 2018b).

#### 2.1.1. LA CLASSIFICATION DES AVK

Les AVK sont classés selon leur structure chimique et leurs caractéristiques toxicologiques (Berny, 2018a ; Berny, 2018b).

##### *2.1.1.1. UNE CLASSIFICATION STRUCTURALE DES AVK*

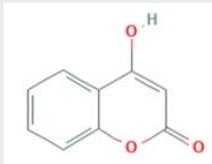
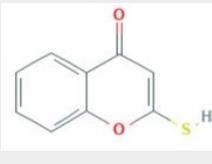
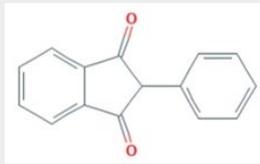
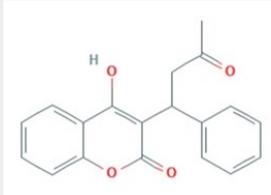
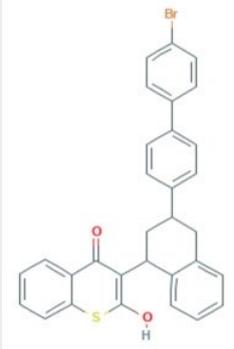
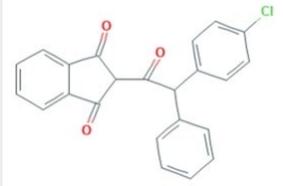
Les AVK sont des dérivés de synthèse issus de trois grandes familles chimiques, chacune caractérisée par un noyau structural spécifique à partir duquel dérivent les molécules par ajout d'une chaîne latérale (Berny, 2018a ; Berny, 2018b) : les **dérivés coumariniques** (4-hydroxycoumarine), le **dérivé thiocoumarinique** (4-hydroxythiocoumarine) et les **dérivés de l'indanedione** (2-phényl-indane-1,3-dione) (*Tableau VIII*).

Les **dérivés coumariniques** possèdent un noyau 4-hydroxycoumarine formé par un cycle coumarine hydroxylé en position -4, sur lequel divers groupements chimiques propres à chaque dérivé sont ajoutés en position -3 du cycle. Cette famille englobe le brodifacoum, la bromadiolone, le coumachlore, le coumafène, le coumatétralyl, le difénacoum et le flocoumafène.

Le **dérivé thiocoumarinique**, connu sous le nom de diféthialone, se forme d'un noyau 4-hydroxybenzothiopyranone c'est-à-dire un noyau coumarine dont l'atome d'oxygène du cycle est remplacé par un atome de soufre. Par commodité, il est apparenté aux dérivés coumariniques sous le nom de 4-hydroxythiocoumarine.

Les **dérivés de l'indanedione** sont synthétisés à partir du noyau 2-phényl-1,3-indanedione par substitution du cycle phényl en position -2. Deux raticides en dérivent : la chlorophacinone et la diphacinone.

Tableau VIII - La classification structurale des AVK  
(D'après PubChem; Berny, 2018a ; Berny, 2018b)

Familles d'AVKs		Dérivés coumariniques	Dérivé thiocoumarinique	Dérivés de l'indanedione
Noyau de base	Nom	4-hydroxycoumarine	4-Hydroxybenzothiopyranone (ou 4-Hydroxythiocoumarine)	2-Phényl-1,3-indanedione
	Structure			
Exemple d'AVK	Nom	Coumafène	Diféthialone	Chlorophacinone
	Structure			
Autres AVKs		Brodifacoum Bromadiolone Coumachlore Coumatétralyl Difénacoum Flocoumafène		Diphacinone

Les AVK sont des composés très lipophiles. Leur liposolubilité est proportionnelle à la longueur de leur chaîne latérale. Ils sont de couleur jaune ou incolores. Ce sont des acides faibles dont le potentiel d'équilibre de la constante d'acidité,  $pK_A$ , est compris entre 4,5 et cinq. Leur noyau coumarinique explique leur parenté structurale avec les vitamines K et l'existence d'un antidote, la vitamine K1 (Berny, 2018a ; Berny, 2018b).

La classification structurale des AVK est néanmoins peu utilisée par rapport à la classification toxicologique qui les classe par génération et qui reflète directement leur toxicité.

### 2.1.1.2. UNE CLASSIFICATION TOXICOLOGIQUE DES AVK

La classification toxicologique se découpe en trois générations d'AVK (Tableau IX), selon leur pouvoir toxique et leur persistance hépatique qui conditionne la durée du traitement en cas d'intoxication (Berny, 2018a ; Berny, 2018b). La toxicité des molécules est évaluée par un indicateur quantitatif, la  $DL_{50}$  : plus elle est basse et plus la molécule est toxique.

*Tableau IX - La classification toxicologique des AVK  
(D'après Berny, 2018a ; Berny, 2018b ; TVM, 2019 ; Marquier, 2020)*

Génération d'AVK		1 <sup>ère</sup> génération	2 <sup>nd</sup> e génération	2 <sup>nd</sup> e génération +
Rémanence hépatique		7 à 15 jours	15 à 21 jours	Plus de 3 semaines
Familles d'AVK	Dérivés coumariniques	<i>Coumafène</i> <i>Coumachlore</i> <i>Coumatétralyl</i>	<i>Bromadiolone</i> <i>Difénacoum</i>	<i>Brodifacoum</i> <i>Flocoumafène</i>
	Dérivé thiocoumarinique			<i>Diféthialone</i>
	Dérivés de l'indanedione	<i>Chlorophacinone</i> <i>Diphacinone</i>		
Toxicité		- Toxicité modérée à faible - Par ingestions répétées - DL <sub>50</sub> = 50 à 100 mg/kg	- Toxicité forte - Par ingestion unique - DL <sub>50</sub> = 1 à 5 mg/kg	- Toxicité très forte - Par ingestion unique - DL <sub>50</sub> < 1 mg/kg

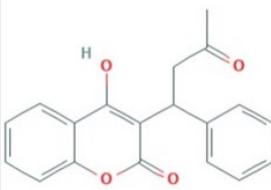
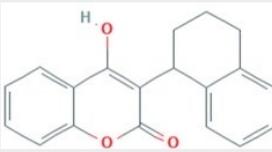
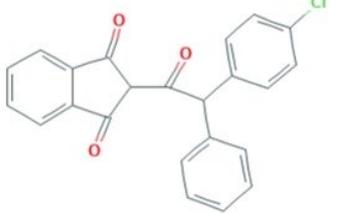
Les **AVK de première génération** (*Tableau X*) ou FGAR sont les premiers rodenticides synthétisés dans les années 1950 et sont les moins toxiques. Ils regroupent le **coumafène**, le **coumatétralyl** et la **chlorophacinone** pour les molécules encore autorisées en Europe, et le coumachlore et la diphacinone pour les molécules interdites aujourd'hui. Leur toxicité s'exerce par accumulation et est modérée à faible avec une DL<sub>50</sub> comprise entre 50 et 100 milligrammes par kilogramme (mg/kg). L'intoxication des rongeurs nécessite alors des ingestions répétées sur plusieurs jours permettant une accumulation des AVK dans le foie ou une ingestion unique d'une très forte dose de principe actif. Ils ont une faible persistance hépatique de sept à 15 jours associée à des conséquences cliniques. Cette courte persistance dans l'organisme permet un traitement à base de vitamine K1 relativement court, de sept à 15 jours, en cas d'intoxication accidentelle. Ces molécules font néanmoins l'objet de nombreuses résistances très répandues dans les populations de rongeurs les rendant moins voire non efficaces (*Berny, 2018a ; Berny, 2018b ; TVM, 2019 ; Marquier, 2020*).

Pour pallier ces résistances, de nouveaux composés plus toxiques sont développés, les **AVK de seconde génération** (*Tableau XI*) ou SGAR : la **bromadiolone** et le **difénacoum**. Leur toxicité est élevée avec une DL<sub>50</sub> comprise entre un et cinq milligrammes par kilogramme. Une seule prise suffit à intoxiquer les rongeurs. Leur rémanence hépatique est plus longue, de l'ordre de deux à trois semaines, d'où un traitement plus long en cas d'intoxication. Leur large utilisation a néanmoins également entraîné la sélection de populations de rongeurs résistantes (*Berny, 2018a ; Berny, 2018b ; TVM, 2019 ; Marquier, 2020*).

Des molécules de seconde génération encore plus toxiques, nommées **AVK de seconde génération +** (*Tableau XII*), sont synthétisées plus récemment : le **brodifacoum**, la **diféthialone** et le **flocoumafène**. Leur toxicité est très élevée avec une DL<sub>50</sub> inférieure à un milligramme par kilogramme. Une ingestion unique suffit à intoxiquer les rongeurs. Leur persistance dans l'organisme est très longue avec une rémanence hépatique de plus de trois

semaines et des demi-vies pouvant aller jusqu'à 300 jours. Le traitement en cas d'intoxication est donc encore plus long. Aucune résistance n'est décrite à ce jour pour ces nouveaux composés.

*Tableau X - Structure chimique des AVK de première génération  
(D'après PubChem)*

<b>Famille d'AVK</b>	<b>Dérivés coumariniques</b>		<b>Dérivés de l'indanedione</b>
Nom	<i>Coumafène</i>	<i>Coumatétralyl</i>	<i>Chlorophacinone</i>
Structure			

*Tableau XI - Structure chimique des AVK de seconde génération  
(D'après PubChem)*

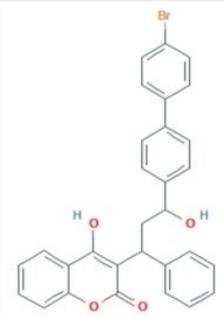
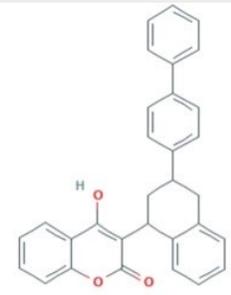
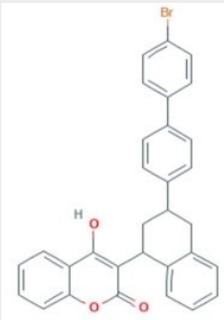
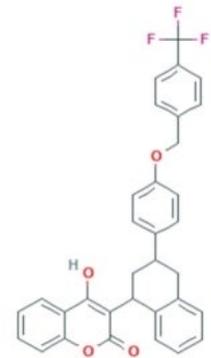
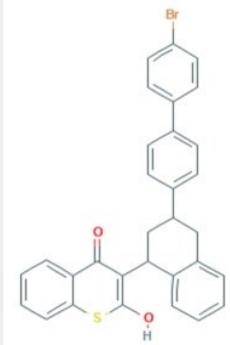
<b>Famille d'AVK</b>	<b>Dérivés coumariniques</b>	
Nom	<i>Bromadiolone</i>	<i>Difénacoum</i>
Structure		

Tableau XII - Structure chimique des AVK de seconde génération +  
(D'après PubChem)

Famille d'AVK	Dérivés coumariniques		Dérivé thiocoumarinique
Nom	<i>Brodifacoum</i>	<i>Flocoumafène</i>	<i>Diféthialone</i>
Structure			

Chaque AVK possède une stéréoisomérisation de configuration due à la présence d'un ou deux carbones asymétriques dans leur structure chimique. Les molécules de première génération possèdent un seul carbone asymétrique à l'origine d'une chiralité et de deux énantiomères, une forme lévogyre et une forme dextrogyre. Leurs propriétés physico-chimiques sont identiques et elles sont en proportions égales dans les produits rodenticides formant alors des mélanges racémiques. Les molécules de seconde génération présentent quant à elles deux carbones asymétriques et possèdent deux couples de diastéréoisomères, une forme cis et une forme trans, dont les propriétés physico-chimiques, comme leur pouvoir toxique ou leur rémanence hépatique, diffèrent. Ainsi, dans un produit rodenticide, le ratio en diastéréoisomères présents détermine son degré de toxicité et la persistance de l'AVK dans l'organisme (*Fourel et al, 2017*).

Une troisième génération d'AVK est en cours de développement. L'objectif est de sélectionner un rodenticide dont le stéréoisomère majoritaire en quantité est celui le moins rémanent dans l'organisme des espèces cibles afin de limiter le risque d'exposition des espèces non-cibles (*Damin-Pernik, 2017 ; Fourel et al, 2017 ; Richard, 2017*).

## 2.1.2. LES PROPRIÉTÉS PHARMACOCINETIQUES DES AVK

Nous allons exposer à présent les propriétés pharmacocinétiques des AVK qui conditionnent leur mécanisme d'action dans l'organisme (*Jacquot, 2013 ; Berny, Queffélec, 2014 ; Baud, Garnier, 2017 ; Berny, 2018a ; Berny, 2018b*).

### 2.1.2.1. L'ABSORPTION DES AVK

Du fait de leurs propriétés d'acide faible et de molécules lipophiles, l'absorption par voie orale des AVK est très rapide : ils diffusent de manière passive du duodénum au sang et

atteignent des concentrations sanguines maximales en trois à 24 heures après ingestion selon les doses et les composés considérés. Ils sont donc rapidement distribués dans l'organisme. Par ailleurs, leur absorption est très importante voire totale : par exemple, même pour de faibles doses de l'ordre de 0,5 mg/kg, la biodisponibilité est au minimum de 69 % pour le flocoumafène et au maximum de 100 % pour le coumafène et la diféthialone (Jacquot, 2013).

### 2.1.2.2. LA DISTRIBUTION DES AVK

Après absorption digestive, la circulation plasmatique des AVK est limitée et courte. Ils s'accumulent ainsi en premier et en grande majorité dans le foie. Leur distribution aux autres organes est alors très faible. Dans le sang, ils se fixent très majoritairement, entre 98 et 99 %, aux protéines plasmatiques notamment l'albumine (Figure 2), laissant une très faible fraction libre et active, d'un à deux pourcents, mais suffisante pour être toxique. Cette forte fixation aux protéines plasmatiques est néanmoins réversible. En effet, par phénomène de compétition lors d'un emploi simultané de molécules se fixant aussi à l'albumine comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou les barbituriques, l'équilibre se déplace et la fraction libre d'AVK augmente aggravant par conséquent leur toxicité.

Les AVK pénétreraient dans le foie par diffusion passive pour la fraction libre ou par le biais d'un transporteur hépatique pour la partie liée à l'albumine plasmatique. Une fois dans le foie, ils interagissent avec l'enzyme de recyclage de la vitamine K, la vitamine K oxydo-réductase (VKOR), située dans la membrane du réticulum endoplasmique et inhibent son activité (Figure 2). Ils peuvent persister dans le foie pendant plusieurs semaines. Ils sont stockés très secondairement par le pancréas, les reins et la rate, qui présentent une activité VKOR nettement moindre. Dans une étude, Eason (Eason, 2007) montre que dix jours après ingestion d'une dose de 0,25 mg/kg de brodifacoum par des rats, 74,6 % sont retrouvés au sein des tissus, c'est-à-dire 48,4 % dans la carcasse et la peau et 26,2 % dans les organes répartis en majorité dans le foie (22,8 %), puis dans le pancréas (2,3 %), les reins (0,8 %), la rate (0,2 %) et le cœur (0,1 %).

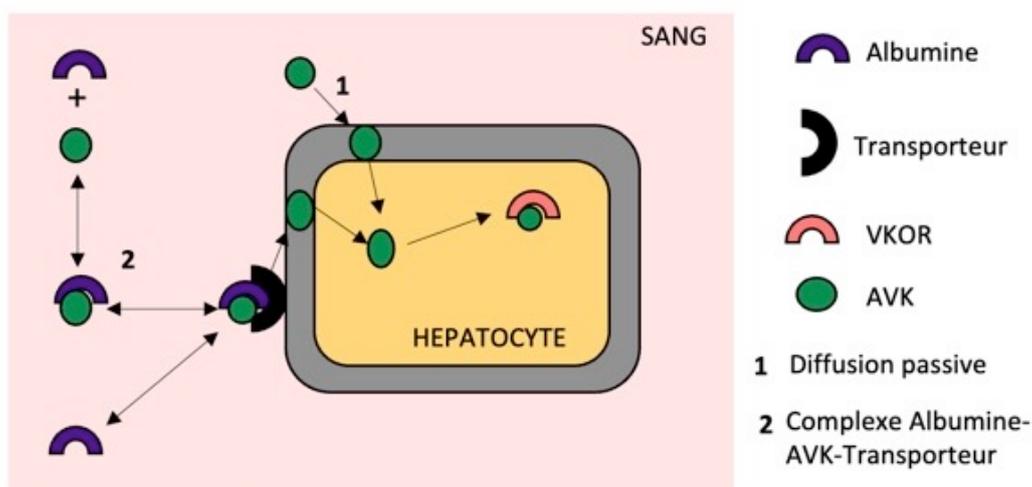


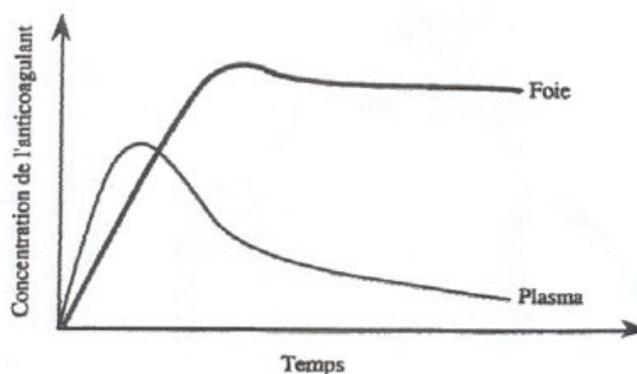
Figure 2 – Modèle de pénétration hépatique des AVK  
(D'après Jacquot, 2013)

### 2.1.2.3. LES BIOTRANSFORMATIONS DES AVK

Dans le foie, presque tous les AVK subissent des biotransformations réalisées par les enzymes hépatiques notamment le cytochrome P450. Leur nombre et leur nature sont variables selon les composés. Par exemple, le coumafène subit des hydroxylations, des glucuronoconjuguaisons et sulfoconjuguaisons aboutissant à son inactivation. Les indanediones, notamment la chlorophacinone, sont uniquement modifiées par des hydroxylations. En revanche, les dérivés coumariniques de seconde génération ne subissent presque aucune transformation et sont éliminés inchangés sous forme active dans les selles.

### 2.1.2.4. L'ÉLIMINATION DES AVK

L'élimination des AVK dans le plasma est biphasique (*Figure 3*) avec d'abord une diminution très rapide des concentrations en quelques jours puis une phase plus lente de l'ordre de plusieurs semaines. Elle est caractérisée par un temps de demi-vie plasmatique propre à chaque molécule (*Tableau XIII*) qui représente le temps nécessaire à la diminution de moitié des concentrations plasmatiques en AVK. L'élimination du foie suit la même cinétique (*Figure 3*) mais avec une persistance plus longue, pouvant aller jusqu'à plusieurs mois. Cela s'explique par leur affinité pour leurs récepteurs hépatiques, les VKOR, à l'origine d'une durée d'action largement allongée. Cette affinité est plus élevée pour les molécules les plus récentes, notamment le brodifacoum, le difénacoum et la diféthialone, d'où une persistance dans l'organisme encore plus longue (*Sage, 2008 ; Jacquot 2013*).



*Figure 3 - Cinétiques plasmatique et hépatique théoriques des AVK chez le chien  
(D'après Huguet, 1998)*

*Tableau XIII - Tableau récapitulatif des données de cinétique et métabolisme des AVK  
(D'après Jacquot, 2013)*

AVK		Demi-vies plasmatiques (jours, chez la souris)	Demi-vies hépatiques (jours, chez la souris)	Demi-vies hépatiques (jours, chez le rat)	Forme d'excrétion dominante	Voie d'excrétion majeure
<b>FGAR</b>	Coumafène	14,9	35,4	NA	Métabolites	Rénale
	Coumatétralyl	0,52	15,8	55		Rénale
	Chlorophacinone	11,7	35,4	NA		Fécale
<b>SGAR</b>	Bromadiolone	33,3	28,1	170-318	Molécule mère	Fécale
	Difénacoum	20,4	61,8	118		Fécale
	Brodifacoum	91,7	307,4	150-200		Fécale/ Rénale
	Diféthialone	38,9	28,5	126		Fécale
	Flocoumafène	26,6	93,8	215		Fécale

Selon les molécules (*Tableau XIII*), leur excrétion finale est soit urinaire par voie rénale ou soit fécale par voie biliaire.

#### *2.1.2.5. LES PARTICULARITÉS PHARMACOCINETIQUES DES AVK DE SECONDE GÉNÉRATION*

Chaque SGAR est composé d'un mélange de paire de diastéréoisomères cis et trans aux propriétés pharmacocinétiques différentes notamment la rémanence dans l'organisme et la rapidité d'élimination. En effet, une paire diastéréoisomérique est systématiquement éliminée plus rapidement que l'autre. Les appâts contiennent des proportions connues et réglementées de diastéréoisomères (*Tableau XIV*). En Europe, les SGAR contiennent plus d'isomères cis que d'isomères trans, à l'exception de la bromadiolone qui contient plus d'isomères trans que d'isomères cis. Ainsi, la paire diastéréoisomérique la plus importante en quantité est également la plus persistante dans l'organisme (*Tableau XV*). Ainsi, les résidus dans l'organisme d'un rongeur ayant consommé un SGAR sont composés presque exclusivement du diastéréoisomère le plus persistant avec une modification des proportions de diastéréoisomères par rapport à la substance active d'origine. Par conséquent, un animal consommant un rongeur empoisonné est alors exposé principalement ou presque exclusivement au diastéréoisomère le plus persistant, isomère trans pour la bromadiolone, isomère cis pour tous les autres SGAR. Un animal consommant l'appât est exposé quant à lui aux deux paires de diastéréoisomères, à l'exception de la diféthialone qui est composée presque exclusivement d'isomère cis (*Damin-Pernik et al., 2016 ; Damin-Pernik et al., 2017 ; Fourel et al., 2017 ; Lattard et Benoit, 2018*).

Tableau XIV - Proportions des diastéréoisomères de SGAR autorisées dans les appâts en Europe

(D'après Lattard et Benoit, 2018)

SGAR	Trans-isomère		Cis-isomère	
	Identité	Proportion	Identité	Proportion
<i>Bromadiolone</i>	(1R/3S)(1S/3R)	> 70%	(1R/3R)(1S/3S)	< 30%
<i>Difénacoum</i>	(1R/3R)(1S/3S)	20 à 50%	(1R/3S)(1S/3R)	50 à 80%
<i>Brodifacoum</i>	(1R/3R)(1S/3S)	20 à 50%	(1R/3S)(1S/3R)	50 à 80%
<i>Flocoumafène</i>	(1R/3R)(1S/3S)	20 à 50%	(1R/3S)(1S/3R)	50 à 80%
<i>Diféthialone</i>	(1R/3R)(1S/3S)	< 30%	(1R/3S)(1S/3R)	> 70%

Tableau XV - Temps de demi-vie des isomères cis et trans de chaque SGAR chez le rat

(D'après Lattard et Benoit, 2018)

La paire de diastéréoisomère présente en plus grande proportion dans les appâts commercialisés en Europe est mise en évidence en italique

SGAR	Diastéréoisomères	Temps de demi-vie hépatique (jours)
<i>Bromadiolone</i>	<b>Trans-isomères</b>	75
	<i>Cis-isomères</i>	27
<i>Difénacoum</i>	<i>Trans-isomères</i>	24
	<b>Cis-isomères</b>	78
<i>Brodifacoum</i>	<i>Trans-isomères</i>	69
	<b>Cis-isomères</b>	121
<i>Diféthialone</i>	<i>Trans-isomères</i>	53
	<b>Cis-isomères</b>	72
<i>Flocoumafène</i>	<i>Trans-isomères</i>	177
	<b>Cis-isomères</b>	77

La persistance des molécules dans l'organisme pendant laquelle s'exerce leur activité anticoagulante conditionne alors la durée du traitement à mettre en place en cas d'intoxication qui sera donc plus longue pour les molécules les plus récentes. Nous allons à présent exposer le mécanisme d'action anticoagulante des AVK.

## 2.2. LE MÉCANISME D'ACTION DES AVK

La coagulation sanguine, ou hémostasie secondaire, est un mécanisme physiologique et vital chez les mammifères car elle permet de stopper une perte de sang minime à majeure lors de lésion d'un vaisseau sanguin en comblant la brèche vasculaire ce qui empêche l'hémorragie. La coagulation est un équilibre instable faisant intervenir des facteurs coagulants et anticoagulants. Cet équilibre conditionne la viscosité du sang étant qui est liquide à l'état physiologique. La vitamine K est la molécule centrale nécessaire au bon déroulement du mécanisme de la coagulation. En agissant à la fois sur le métabolisme même de son d'activation et de celui de la coagulation. Les AVK, en agissant sur le cycle de la vitamine K, entraînent un état d'hypocoagulabilité et à terme une mort par multiples hémorragies (*Chatron, 2017 ; Mignard, 2019*).

### 2.2.1. L'ACTION DES AVK SUR LA CASCADE DE LA COAGULATION SANGUINE

#### 2.2.1.1. L'ACTION DES AVK DANS LE MÉCANISME DE L'HÉMOSTASE

L'hémostasie se déroule en trois phases progressives. Elle démarre par l'hémostasie primaire, puis s'enchaîne par l'hémostasie secondaire, phase de la coagulation sanguine, et se termine par l'hémostasie tertiaire, phase de fibrinolyse (*Chatron, 2017 ; Mignard, 2019*).

##### 2.2.1.1.1. LE MÉCANISME DE L'HÉMOSTASE PRIMAIRE

La première phase, l'hémostasie primaire (*Figure 4*), est très rapide et aboutit à la formation d'un clou plaquettaire, ou thrombus blanc, sur le site de la brèche vasculaire. Il permet d'arrêter un saignement en cas de lésion minime. Lors d'une première étape, dite « phase vasculaire », le vaisseau sanguin lésé se contracte localement en regard du site de la brèche afin de minimiser la fuite de sang. Lorsque le sang arrive alors sur le sous-endothélium vasculaire mise à nu, la phase dite plaquettaire se met en place. Les plaquettes sanguines se fixent au collagène et aux facteurs de von Willebrand, sous-endothéliaux, et s'activent. Elles expriment à leur surface des récepteurs glycoprotéiques IIb/IIIa au fibrinogène, aussi appelé intégrines  $\alpha_{IIb}\beta_{IIIa}$ , par lesquels elles s'agrègent et sécrètent de l'adénosine diphosphate et du thromboxane A2 qui activent d'autres plaquettes sanguines, amplifiant le recrutement plaquettaire. Un agrégat massif de plaquettes, appelé clou plaquettaire, se forme ainsi sur le site de la brèche vasculaire. En s'agrégeant, les plaquettes changent de forme et s'allongent, ce qui modifie l'orientation des phospholipides composant leur membrane. Les plaquettes en périphérie de l'agrégat exposent ainsi des groupements phosphate à leur surface qui vont permettre la fixation de facteurs de coagulation activés lors de l'hémostasie secondaire et à termes une consolidation du clou plaquettaire (*Chatron, 2017 ; Mignard, 2019*).

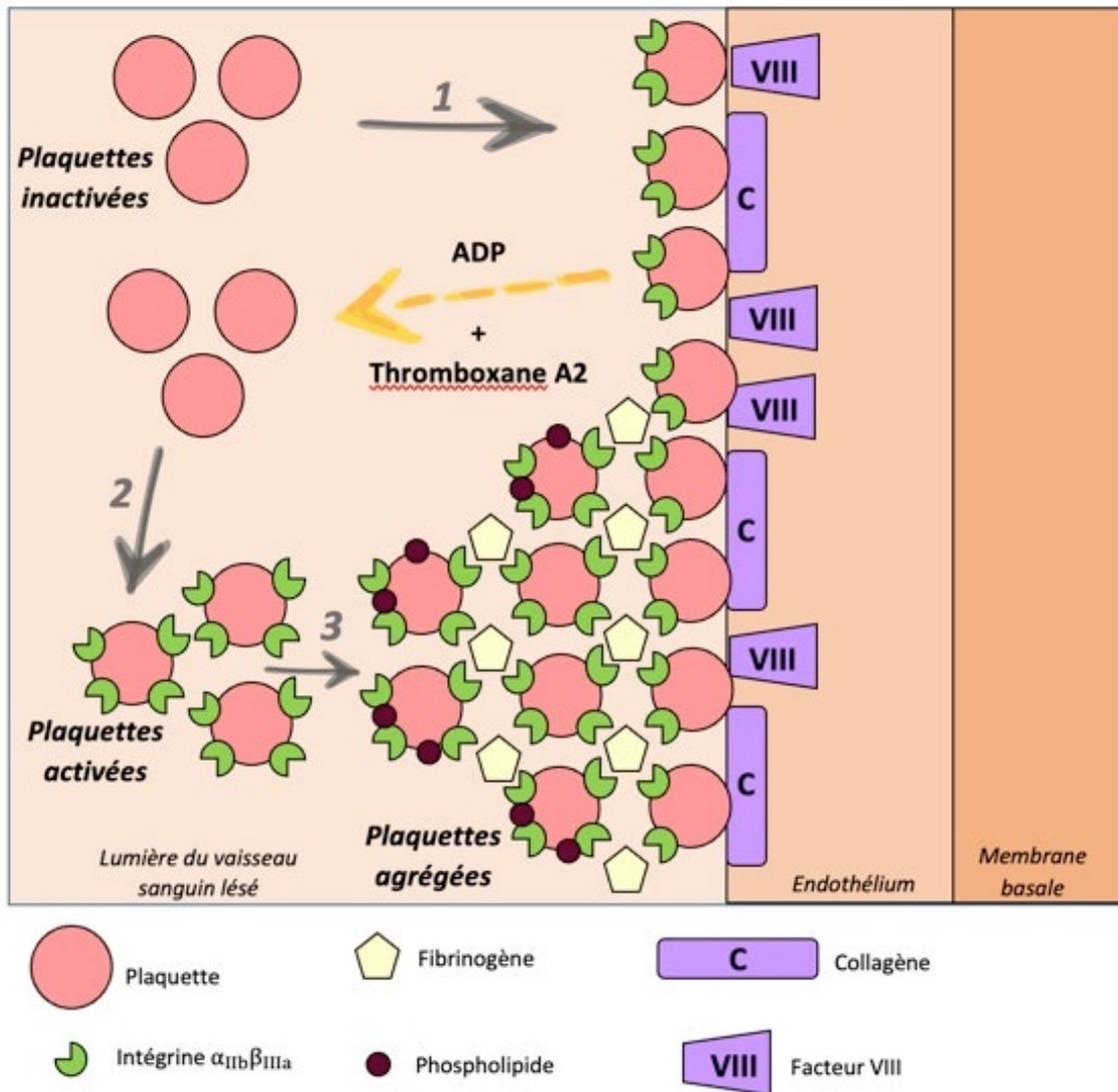


Figure 4 - Les trois phases de l'hémostase primaire : (1) l'adhésion plaquettaire, (2) l'activation plaquettaire, (3) l'agrégation plaquettaire (D'après Chatron, 2017)

#### 2.2.1.1.2. LE MÉCANISME DE L'HÉMOSTASE SECONDAIRE

L'hémostase secondaire, ou coagulation sanguine (Figure 5), possède deux voies d'activation, les voies intrinsèque et extrinsèque, d'abord parallèles puis convergentes (Figure 6).

La voie intrinsèque de la coagulation se compose de réactions enzymatiques en chaîne aboutissant à l'activation des facteurs de coagulation fixés à l'agrégat plaquettaire. Ces facteurs sont au nombre de 13, numérotés de I à XIII. Ils sont synthétisés sous forme de précurseurs inactifs par les hépatocytes à l'exception des facteurs III, IV et VIII. Quatre d'entre eux font parties des protéines vitamines K-dépendantes (PVKD) : la **Prothrombine** (II), la **Proconvertine** (VII), le **facteur de Stuart** (X) et l'**anti-hémophilique B** (IX), regroupés sous le nom de facteurs « **PPSB** ». L'activation des précurseurs de ces facteurs PVKD nécessitent une réaction de  $\gamma$ -carboxylation qui est catalysée par l'enzyme  $\gamma$ -glutamyl-carboxylase

(GGCX) et son cofacteur, la vitamine K1. Elle entraîne une carboxylation de résidus d'acide glutamique sur l'atome de carbone  $\gamma$  formant ainsi des acides  $\gamma$ -carboxy-glutamyl qui se lient à des cations divalents, notamment les ions calcium  $\text{Ca}^{2+}$ . Via des liaisons calcium-dépendantes, ils se fixent aux groupements phosphates des plaquettes en périphérie du clou plaquettaire et entraînent une synthèse active et massive de filaments de fibrine insolubles à partir du fibrinogène. Les filaments de fibrine s'extériorisent du thrombus blanc et s'entrelacent pour piéger les hématies circulantes qui atteignent le thrombus. Progressivement, un agglomérat insoluble se forme, appelé à terme caillot sanguin ou thrombus rouge, qui occlue hermétiquement la brèche (*Chatron, 2017 ; Mignard, 2019*).

La voie extrinsèque de la coagulation met en jeu des débris cellulaires que l'on appelle : facteur tissulaire ou facteur III. Ce dernier active le facteur VII gamma carboxylé qui permettra d'activer le facteur X en Xa puis le facteur II en Iia et enfin de produire de la fibrine (*Chatron, 2017 ; Mignard, 2019*).

La vitamine K apparaît comme déterminante dans les deux voies de la coagulation et donc indispensable. Elle permet également de réguler la coagulation en permettant la gamma carboxylation des protéines C et S. Ces dernières sont activées par la fibrine soluble et cette activation inhibe la coagulation (*Chatron, 2017 ; Mignard, 2019*).

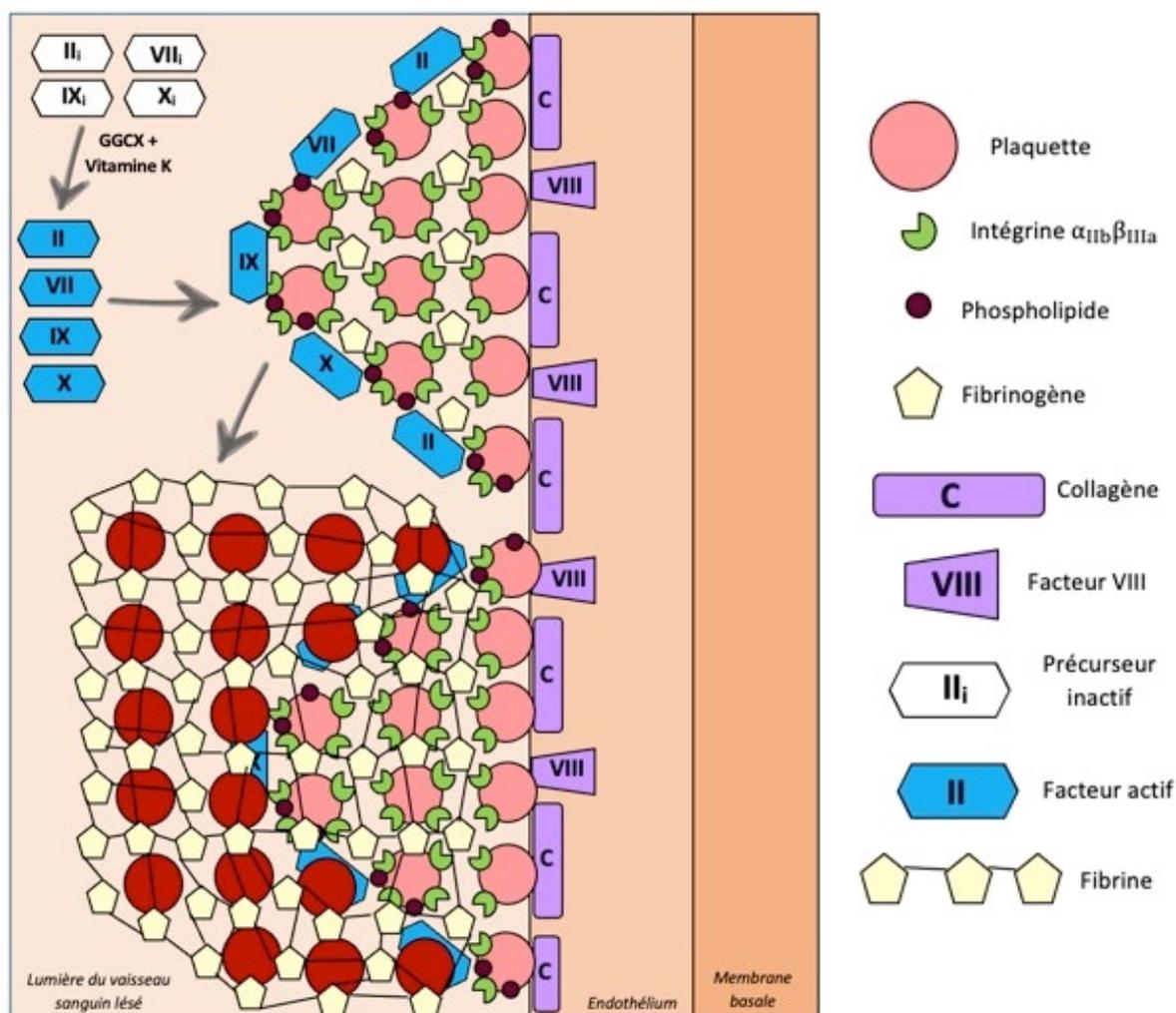


Figure 5 – Mécanisme de formation du thrombus rouge lors de l'hémostase secondaire (D'après Chatron, 2017)

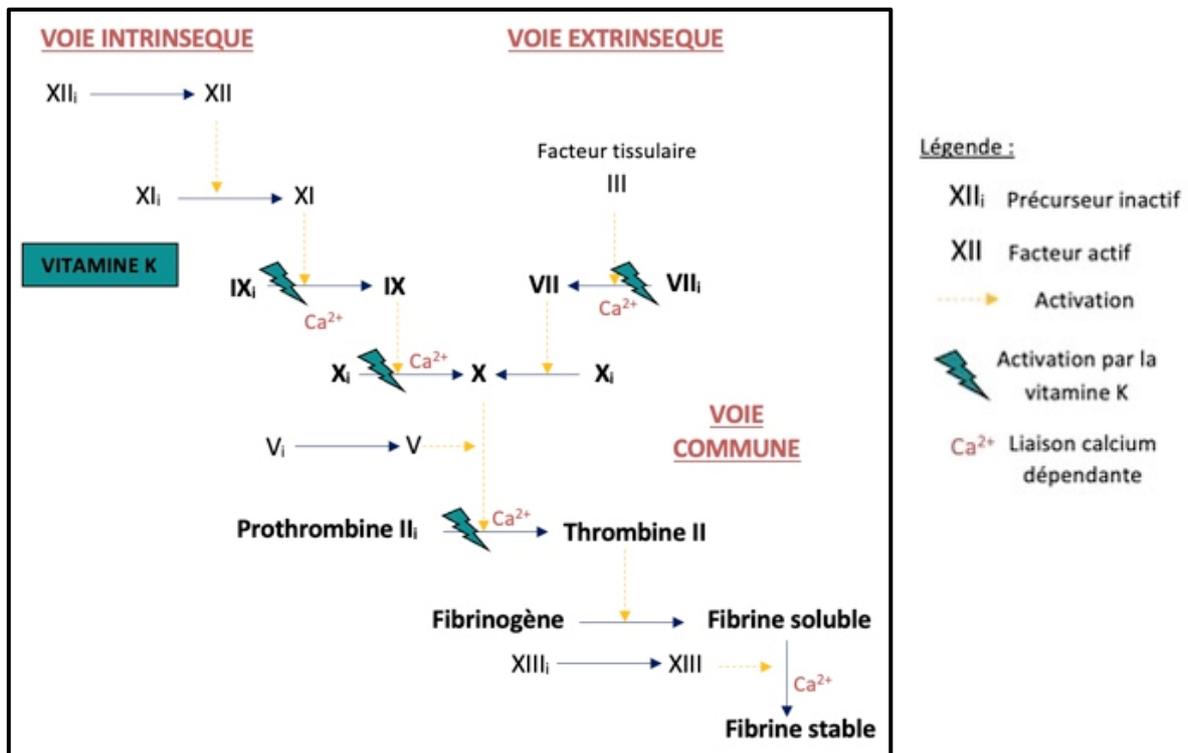


Figure 6 – Mécanisme de la cascade de la coagulation sanguine par ses différentes voies d'activation  
(D'après Chatron, 2017)

### 2.2.1.1.3. LE MÉCANISME DE L'HÉMOSTASE TERTIAIRE

La dernière étape, l'hémostase tertiaire ou fibrinolyse, vise à moduler la coagulation et désagréger le caillot sanguin afin d'éviter une thrombo-embolie. Le plasminogène, un précurseur inactif, est transformé en plasmine par un activateur tissulaire (tPA) et un activateur urokinase (uPA), produits sous forme inactive en partie par les cellules endothéliales du vaisseau sanguin lésé. Le tPA s'associe sous forme de complexe avec le plasminogène et la fibrine le rendant actif et l'uPA est quant à lui activé sous forme libre par la thrombine. Ils sont alors capables de transformer le plasminogène en plasmine qui se fixe ensuite sur la fibrine et entraîne sa lyse. Les produits de dégradation de la fibrine (PDF) vont alors inhiber la synthèse de fibrine et l'agrégation des plaquettes. Lorsque le caillot est entièrement dissout, le tPA et l'uPA sont inactivés respectivement par les PAI et l'anti-thrombine III, permettant une régulation entre coagulation et fibrinolyse (Chatron, 2017 ; Mignard, 2019).

### 2.2.1.1.4. L'ACTION DES AVK SUR L'HÉMOSTASE SECONDAIRE

Les AVK interviennent de manière indirecte sur la cascade de coagulation. Ils entraînent une carence en vitamine K, l'unique cofacteur, rendant les facteurs PPSB inactivables. Ils empêchent ainsi le recyclage physiologique de la vitamine K. Les facteurs PPSB demeurent

alors à l'état inactif, bloquant les réactions en chaîne de la cascade coagulante et empêchant alors la coagulation sanguine (Chatron, 2017 ; Mignard, 2019).

Nous allons maintenant voir le mécanisme d'action des AVK sur le cycle de la vitamine K à l'origine d'une carence totale en vitamine K dans l'organisme.

## 2.2.1.2. L'ACTION DES AVK SUR LE CYCLE DE LA VITAMINE K

### 2.2.1.2.1. LES ORIGINES DE LA VITAMINE K

La vitamine K est une molécule découverte en 1935 par le biochimiste danois Henrik Carl Peter Dam. Elle appartient à la famille des molécules de type quinone. Trois types de vitamine K sont identifiées. Elles possèdent toutes un noyau commun naphtoquinone substitué en position deux par un groupement méthyl et en position trois par une chaîne carbonée, plus ou moins saturée selon la molécule, qui leur confère leurs propriétés respectives. La vitamine K1, ou phylloquinone (Figure 7a), est d'origine végétale et est retrouvée dans les légumes verts notamment. La vitamine K2, ou ménaquinone (Figure 7b), dérivée en plusieurs sous-types de la ménaquinone-4 à la ménaquinone-14 différant par le nombre de groupements isoprène de leur chaîne carbonée, est d'origine animale et est présente dans divers tissus comme les graisses. La vitamine K3, ou ménadione (Figure 7c), est la forme synthétique de la vitamine K, élaborée en laboratoire (Chatron, 2017).

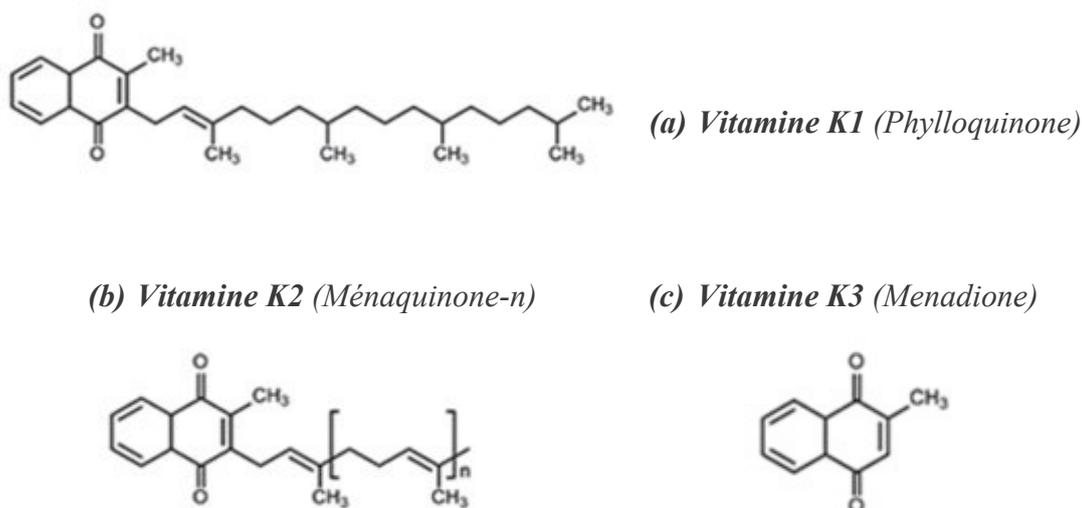


Figure 7 - Structure de la vitamine K1 (a), de la vitamine K2 (b) et de la vitamine K3 (c)  
(D'après Chatron, 2017)

Dans l'organisme, la vitamine K intervient dans de nombreux processus physiologiques clefs en plus de celui de la coagulation sanguine, comme ceux de la protection contre la calcification vasculaire, du stress oxydatif, de la réponse inflammatoire ou encore de la synthèse des sphingolipides des membranes cellulaires.

Les vitamines K sont stockées dans le foie, mais aussi dans d'autres tissus périphériques, sous ses deux formes naturelles : la vitamine K1, ne formant qu'une minime partie du stock, et

la vitamine K<sub>2</sub>, représentant la majeure partie du stock tissulaire de vitamine K. Toute la vitamine K<sub>1</sub> hépatique intervient dans la cascade de coagulation en tant que cofacteur de la GGCX alors que seuls certains sous-types de vitamine K<sub>2</sub> en très faible quantité sembleraient jouer ce rôle (*Chatron, 2017 ; Mignard, 2019*).

#### 2.2.1.2.2. *LE RÔLE PHYSIOLOGIQUE DE LA VITAMINE K ET SON RECYCLAGE*

Chaque réaction de  $\gamma$ -carboxylation est catalysée par la GGCX en présence de son cofacteur, une forme réduite de la vitamine K, la vitamine K hydroquinone (vitK<sup>H</sup>). Au cours de cette réaction, la vitK<sup>H</sup> est transformée en vitamine K-2,3-époxyde (vitK<sup>E</sup>) inactive. Pour permettre le maintien continu du fonctionnement de la GGCX, qui assure l'activation des facteurs PPSB, la vitK<sup>E</sup> subit un recyclage permettant sa réduction en vitK<sup>H</sup> active.

La vitK<sup>E</sup> est d'abord convertie en vitamine K quinone (vitK<sup>Q</sup>) par le complexe enzymatique vitamine K oxydo-réductase 1, également appelée VKORC1. La vitK<sup>Q</sup> correspond également à la forme de vitamine K apportée par l'alimentation. Elle est ensuite réduite en vitK<sup>H</sup> par VKORC1 associée à une seconde enzyme, la Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NAPDH) quinone oxydoréductase 1 (NQO1). La vitK<sup>H</sup> est la seule forme capable d'activer la GGCX (*Chatron, 2017*).

Les apports alimentaires journaliers de vitK<sup>Q</sup> sont insuffisants pour assurer un fonctionnement continu de la GGCX. Par conséquent, le mécanisme physiologique de recyclage de la vitamine K assurant son renouvellement permet de maintenir un stock suffisant de vitK<sup>Q</sup> dans l'organisme. Il dépend, par ailleurs, intégralement de VKORC1. Ce mécanisme est donc essentiel car il assure une coagulation sanguine permanente (*Chatron, 2017 ; Mignard, 2019*).

#### 2.2.1.2.3. *L'ACTION DES AVK SUR LE CYCLE DE RECYCLAGE DE LA VITAMINE K*

Les AVK bloquent le cycle de recyclage de la vitamine K en inhibant VKORC1 ce qui empêche la réduction de la vitK<sup>E</sup> en vitK<sup>Q</sup> puis en vitK<sup>H</sup>. Il en résulte un non-renouvellement du stock de vitK<sup>H</sup> et une incapacité à utiliser l'apport alimentaire de vitK<sup>Q</sup>. Le stock de vitK<sup>H</sup> s'épuise progressivement. En parallèle, le nombre de facteurs de coagulation actifs diminue également jusqu'à demeurer tous à l'état inactifs, ne pouvant plus se lier aux plaquettes agrégées et perturbant ainsi la coagulation sanguine. La synthèse de fibrine est alors progressivement ralentie d'où l'augmentation du temps nécessaire à l'organisme pour coaguler et à terme la mise en place d'un état d'hypocoagulabilité (*Chatron, 2017*).

Après ingestion, il faut compter au moins deux jours avant l'apparition des premiers symptômes consécutifs à un défaut de coagulation. Ce temps de latence correspond au temps nécessaire à l'épuisement du stock circulant de facteurs PPSB actifs et peut s'étendre jusqu'à 12 jours (*TVM, 2019b*).

## 2.3. LA TOXICITÉ DES AVK

### 2.3.1. LES DOSES TOXIQUES D'AVK CHEZ L'ANIMAL

La dose de RA nécessaire pour représenter un risque toxicologique significatif varie selon le composé et selon l'espèce animale considérés. Chez le chien et le chat, les doses toxicologiquement significatives en AVK et en quantité d'appâts ingérés sont décrites dans le *Tableau XVI*. La concentration en AVK dans les appâts étant fixe et réglementée par la législation en vigueur, il est possible de calculer la quantité d'appâts nécessaire pour atteindre la dose toxique en AVK selon l'espèce et le poids de l'animal. Cela représente un grand intérêt lors d'ingestion accidentelle par un animal si la quantité d'appâts ingérée est connue afin d'évaluer le risque d'intoxication (*Murphy, 2002*).

*Tableau XVI - Les doses toxiques d'AVK chez le chien et chez le chat  
(D'après Murphy, 2002)*

Génération	AVK	Dose toxique		Concentration dans les appâts (ppm)	Dose toxique d'appâts (Chien) (g/kg)
		Chien (mg/kg)	Chat (mg/kg)		
1	Coumafène (ou warfarine)	20-300	5-30	250	81,25
	Coumatétralyl	?	?	?	?
	Chlorophacinone	?	?	?	?
2	Bromadiolone	11-15	> 25	50	218,75
	Difénacoum	?	?	?	?
	Diphacinone	0,9-8,0	15	50	18,75
2+	Brodifacoum	0,2-4,0	25	50	3,75
	Diféthialone	?	?	?	?
	Flocoumafène	?	?	?	?

### 2.3.2. LE DIAGNOSTIC CLINIQUE D'UNE INTOXICATION AUX AVK

#### 2.3.2.1. LES SIGNES CLINIQUES D'UNE INTOXICATION AUX AVK

La symptomatologie d'une intoxication aux raticides anticoagulants n'est pas pathognomonique mais très protéiforme et n'apparaît jamais avant 48 heures suivant l'ingestion, d'où la difficulté du diagnostic (*TVM, 2019b*).

En phase symptomatique, l'animal peut présenter des tableaux cliniques variés. Initialement, ils se composent tous de signes généraux non spécifiques comme un abattement, une anorexie et/ou une hypothermie. Des signes plus spécifiques de syndrome hémorragique

multifocal peuvent ensuite s'ajouter. Ils varient selon la localisation et la sévérité des hémorragies (*Tableau XVII*) mais s'accompagnent toujours par des signes généraux d'hypovolémie secondaires, à savoir des muqueuses pâles, un temps de recoloration capillaire augmenté et supérieur à deux secondes, une dyspnée inspiratoire et/ou expiratoire, une tachycardie et éventuellement des extrémités froides (*Berny, 2018a ; TVM, 2019b*).

*Tableau XVII - Signes cliniques associés à un syndrome hémorragique multifocal  
(D'après Berny, 2018a ; TVM, 2019b)*

<b>Localisation</b>	<b>Signes cliniques</b>
<b>Hémorragies intrathoraciques</b>	Toux, dyspnée inspiratoire et/ou expiratoire
<b>Hémorragies à localisations variées et visibles</b>	Pétéchies, ecchymoses, hématomes sous-cutanés, hémorragies labiales et conjonctivales, épistaxis, hématomérose, Hémochézie, méléna, hématurie
<b>Hémorragies cérébrales</b>	Troubles neurologiques
<b>Hémorragies articulaires</b>	Boiterie

Cependant, d'autres pathologies liées à une thrombopathie ou une coagulopathie, c'est-à-dire une anomalie respectivement de l'hémostase primaire ou secondaire, sont également à l'origine de tableaux cliniques similaires et font parties du diagnostic différentiel d'un syndrome hémorragique multifocal (*Tableau VIII*).

*Tableau XVIII - Diagnostic différentiel d'un syndrome hémorragique multifocal chez le chien et le chat  
(D'après Berny, 2018a ; TVM, 2019b)*

	<b>Thrombopathies</b> <i>(Hémostase primaire)</i>	<b>Coagulopathies</b> <i>(Hémostase secondaire)</i>
<b>Signes cliniques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Saignements superficiels : pétéchies, ecchymoses</li> <li>- Saignements de muqueuses : épistaxis, Hémochézie, méléna, hématurie</li> <li>- Sites hémorragiques multiples</li> <li>- Saignement prolongé lors de prise de sang, trauma ou incision chirurgicale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hématomes profonds</li> <li>- Site hémorragique localisé et profond : muscles, articulations, cavité abdominale, cavité thoracique</li> <li>- Saignement prolongé lors de prise de sang, trauma ou incision chirurgicale</li> </ul>
<b>Diagnostic différentiel</b>	<p><b>Thrombocytopénies</b> <i>(déficit en plaquettes)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aplasie médullaire ou myéloprolifération</li> <li>- Lyse immunologique</li> <li>- CIVD (cause sous-jacente)</li> </ul>	<p><b>Thrombopathies</b> <i>(fonctionnement anormal des plaquettes)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Maladie de von Willebrand</li> <li>- Secondaire à d'autres maladies (urémie, etc.)</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Insuffisance hépatique modérée à grave</li> <li>- <b>Intoxication par les anticoagulants</b></li> <li>- CIVD (cause sous-jacente)</li> <li>- Hémophilie A (facteur VIII)</li> <li>- Hémophilie B (facteur IX)</li> <li>- Hyperfibrinolyse primaire</li> </ul>

En présence d'un saignement, même minime, sans signe de traumatisme, une intoxication aux raticides anticoagulants doit donc toujours être suspectée et investiguée par des examens complémentaires (*TVM, 2019b*).

### 2.3.2.2. *LE DIAGNOSTIC DE CERTITUDE D'UNE INTOXICATION AUX AVK*

#### 2.3.2.2.1. *L'EXPLORATION DES PARAMÈTRES DE L'HÉMOSTASE*

Une exploration des facteurs de coagulation par un bilan d'hémostase est réalisée au moins 48 heures suivant l'exposition potentielle à un anticoagulant par prélèvement sanguin sur tube citraté. Trois temps de coagulation sont ensuite mesurés : le **temps de Quick (TQ)** ou temps de Prothrombine (TP), le **temps de céphaline activée (TCA)** et le **temps de thrombine (TT)**. Ils correspondent au temps nécessaire à l'épuisement du stock de facteurs de coagulation actifs (*Berny, 2018a ; Dejean, 2018 ; TVM, 2019b*).

En cas d'intoxication aux AVK, le premier paramètre à augmenter anormalement est le TQ. Il explore la voie extrinsèque de la cascade de la coagulation. En effet, il correspond au temps nécessaire à la formation de fibrine après l'ajout du facteur III et de calcium dans le tube citraté. Ses valeurs usuelles sont comprises entre sept et neuf secondes. Dès lors que la valeur mesurée dépasse 25 % de ces normes, le TQ est considéré comme anormalement augmenté (*Dejean, 2018 ; TVM, 2019b*).

Après ingestion de l'AVK, le TQ augmente dans les 48 heures car le facteur VII, qui est le facteur de coagulation à la demi-vie plasmatique la plus courte, est le premier à être complètement épuisé. Par conséquent, le TQ est le premier temps de coagulation mesurable à être anormalement augmenté. Il est donc le marqueur le plus précoce pour la détection d'une intoxication AVK (*Dejean, 2018*).

Soixante-douze heures après ingestion du toxique, le TCA est le second paramètre à augmenter anormalement. Il reflète une anomalie de la voie intrinsèque de l'hémostase secondaire. En effet, il correspond au temps nécessaire à la formation de fibrine après avoir ajouté le facteur d'activation de la voie intrinsèque, des phospholipides et du calcium dans le tube citraté. Ses valeurs usuelles sont comprises entre 15 et 30 secondes (*Dejean, 2018 ; TVM, 2019b*).

Ainsi, en cas d'intoxication aux AVK, on observe soit une augmentation marquée du TQ associée à un TCA normal correspondant à un début d'intoxication, soit un TQ et un TCA tous deux augmentés. Très tardivement, après une à deux semaines, le TT peut également être anormalement augmenté (*Dejean, 2018 ; TVM, 2019b*).

Une mesure du temps de coagulation sur tube sec peut aussi être effectuée et est supérieure à 20 minutes en cas d'intoxication. Ce test reste peu spécifique par rapport aux précédents mais permet d'orienter le diagnostic en l'absence d'automates (*TVM, 2019b*).

### 2.3.2.2.2. LES AUTRES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES ÉVENTUELS

D'autres examens complémentaires, récapitulés dans le *Tableau XIX*, doivent être associés au bilan d'hémostase. Le choix est orienté selon les signes cliniques de l'animal afin de renforcer la suspicion clinique d'intoxication aux AVK. Les anomalies observées sont corrélées à un syndrome hémorragique multifocal secondaire au défaut de coagulation avec des signes biologiques et organiques de pertes sanguines (TVM, 2019b).

*Tableau XIX - Examens complémentaires possibles en cas de suspicion clinique d'une intoxication aux AVK et les potentielles anomalies observables associées (D'après Berny, 2018a ; Dejean, 2018 ; TVM, 2019b)*

<b>Examens complémentaires</b>	<b>Anomalies potentielles observables</b>
<i>Numération formule sanguine</i>	- Anémie régénérative normochrome normocytaire - Hématocrite diminué - Thrombocytopénie - Leucocytose neutrophilique
<i>Biochimie</i>	- Hypoprotéinémie - Hypoalbuminémie - Hyperglycémie - Hyperbilirubinémie
<i>Analyse d'urine</i>	- Hématurie - Protéinurie
<i>Radiographie thoracique</i>	- Perte de contraste (épanchement pleural/hémithorax) - Opacification alvéolaire à interstitielle des lobes pulmonaires (hémorragies pulmonaires) - Augmentation de l'opacité des tissus mous du médiastin (hémomédiastin) - Diminution du diamètre trachéal (saignements intra-trachéaux et/ou extra-trachéaux)
<i>Radiographie abdominale</i>	Distension abdominale et perte de contraste (hémopéritoine/hémoabdomen)
<i>Échographies T-FAST et A-FAST</i>	Signes d'épanchements (épanchement pleural, hémopéricarde, hémopéritoine, etc.)

Par exemple, si l'animal présente plutôt un tableau clinique de détresse respiratoire, les examens de choix sont la radiographie thoracique et une échographie T-FAST qui mettent en évidence des signes d'obstruction des voies respiratoires secondaires à des hémorragies (*Figure 8*) pouvant être localisées dans le parenchyme pulmonaire, dans la plèvre, dans le péricarde, dans la trachée et dans le médiastin (*Blocker et Roberts, 1999 ; Murphy, 2002 ; Lawson et al., 2017 ; Thomer et Santoro Beer, 2018*).



(a) Chien 1



(b) Chien 2

*Figure 8 - Vue latérale du thorax de deux chiens (a) et (b) intoxiqués aux AVK  
(Source : Thomer et Santoro Beer, 2018)*

*Présence d'un collapsus trachéal en région cervicale et en région médiastinale crânial (hémorragies trachéales) et d'une opacification pulmonaire interstitielle (hémorragies pulmonaires).*

### **2.3.2.2.3. LA RECHERCHE TOXICOLOGIQUE**

Le diagnostic de certitude est permis par une analyse toxicologique permettant d'identifier l'AVK responsable de l'intoxication et représente également un intérêt thérapeutique. En effet, selon la rémanence dans l'organisme de la molécule incriminée, la durée du traitement est adaptée et peut aller de trois à cinq semaines. Par ailleurs, cela permet également au propriétaire d'identifier la source d'intoxication de son animal et donc par la suite de diminuer les risques d'exposition (*Centre Antipoison Belge, 2018a ; Dejean, 2018 ; TVM, 2019b*).

Différents prélèvements peuvent être réalisés pour une analyse toxicologique afin de maximiser la réussite d'identification de l'AVK.

Un échantillon de sérum ou de plasma peut être envoyé. Le prélèvement doit être effectué précocement dans la semaine suivant l'ingestion. En effet, la diffusion plasmatique des

AVK étant brève avec des concentrations plasmatiques faibles, le risque de faux négatif est non négligeable et sera d'autant plus important que le prélèvement sera tardif.

L'analyse sur fèces est également possible. Elle est même plus sensible car les AVK sont éliminées principalement par voie fécale et ceux pendant plusieurs jours à plusieurs semaines suivant l'ingestion. La détection des AVK dans les fèces est donc à la fois précoce et tardive. Mais, elle reste encore peu développée et réalisée aujourd'hui.

En post-mortem, le foie étant l'organe de stockage des AVK, un prélèvement peut y être réalisé. Il permet à la fois d'objectiver la présence de lésions hémorragiques et de doser la concentration en AVK qui confirmera l'intoxication en cas de teneur supérieur à 0,1 microgramme d'AVK par gramme de foie.

La réception des résultats par le clinicien peut mettre plusieurs jours à plusieurs semaines après l'envoi des prélèvements. Dans 25% des cas, lors d'une analyse à base de plasma, la molécule incriminée ne sera pas identifiée dû au risque important de faux négatif. C'est pourquoi le traitement à base de vitamine K1 doit toujours être initiée en cas de forte suspicion clinique d'intoxication pendant une durée arbitraire de trois à cinq semaines. Vingt à 30 minutes après l'administration de vitamine K1, si le TQ se normalise l'intoxication aux AVK est avérée, permettant par ailleurs un diagnostic thérapeutique rapide (*Berny et Queffelec, 2014 ; Dejean, 2018 ; TVM, 2019b*).

### 2.3.3. LE TRAITEMENT D'UNE INTOXICATION AUX AVK

#### 2.3.3.1. LE TRAITEMENT ÉLIMINATOIRE D'URGENCE

En cas d'ingestion de raticides suspectée ou avérée datant de moins de six heures, une décontamination digestive est encore possible. Elle repose sur un traitement éliminatoire du toxique en induisant les vomissements de l'animal associé à un absorbant permettant de limiter son absorption digestive ultérieure. Le protocole, récapitulé dans le *Tableau XX*, consiste à injecter par voie sous-cutanée (SC), intramusculaire (IM) ou intraveineuse (IV), un vomitif, puis 15 à 20 minutes après un anti-vomitif, et quatre heures plus tard à administrer par voie orale un absorbant digestif, idéalement du charbon végétal activé ou à défaut un autre pansement digestif comme le kaolin ou la diosmectite (*Berny, 2018a ; Centre Antipoison Belge, 2018a ; Mignard, 2019*).

#### 2.3.3.2. LE TRAITEMENT ÉTIOLOGIQUE

Dès lors qu'un clinicien se trouve avec un animal présentant un TQ anormalement augmenté qui permet de suspecter une intoxication aux AVK, même en l'absence de signes cliniques spécifiques et sans attendre le résultat de l'analyse toxicologique, l'administration de l'antidote, la vitamine K1, est obligatoire. Si la suspicion d'ingestion date de plus de six heures, il faut attendre 48 heures et mesurer premièrement le TQ et le réitérer 72 heures plus tard s'il s'avère normal. En cas alors de TQ anormalement augmenté, la vitamine K1 est administrée. Le protocole préconisé (*Tableau XX*) consiste à administrer deux injections de vitamine K1 à la dose de cinq milligrammes par kilogramme par voie IV lente en deux fois à 12 heures d'intervalle puis poursuivre l'administration à la même dose une fois par jour par voie orale

(PO) dès que l'animal est capable de le tolérer et à défaut par voie IV lente ou SC, (Berny, 2018a ; Centre Antipoison Belge, 2018a ; Dejean, 2018 ; TVM, 2019a).

*Tableau XX - Protocole thérapeutique d'une intoxication aux AVK*

(D'après Berny, 2018a ; Centre Antipoison Belge, 2018a ; Mauriceau et al, 2018 ; TVM, 2019a)

Traitements	Molécules (formulations)	Espèces cibles	Posologie
<b>Antidote</b>	Vitamine K1	Chien, chat, furet	5mg/kg IV lente 2 fois à 12 heures d'intervalle puis 5mg/kg/j PO, SC ou IV lente
<b>Vomitifs</b>	Apomorphine ( <i>Emedog</i> ®)	Chien, furet	0,01mg/kg SC chez le chien
	Xylazine ( <i>Rompun</i> ®)	Chat	0,5 à 1 mg/kg IM ou SC (0,2 à 0,5 mL/chat)
	Médétomidine ( <i>Domitor</i> ®)	Chat	30 à 90 µg/kg IM
<b>Anti-vomitifs</b>	Citrate de maropitant ( <i>Prevomax</i> ®)	Chien, chat, furet	1mg/kg (1mL/10kg) SC ou IV
	Métoclopramide ( <i>Emepid</i> ®)	Chien, chat, furet	0,25 à 0,5 mg/kg (0,5 à 1mL/10kg) SC, IM ou IV
<b>Absorbants</b>	Charbon végétal activé ( <i>Carbodote</i> ®, <i>Toxicarb</i> ®)	Chien, chat, furet	2 à 5ml/kg ou 1 à 2g/kg 6 fois par jour
	Kaolin ( <i>Kaopectate</i> ®)	Chien, chat, furet	1mL/kg PO 3 fois par jour
	Smectite ( <i>Easypill</i> ® Chien Smectite)	Chien	4g/12kg (1 portion/12kg) PO 2 fois par jour
	Smectite ( <i>Easypill</i> ® Chat Smectite)	Chat, furet	1g/kg (2 boulettes/4kg) PO 2 fois par jour
	Diosmectite ( <i>Smecta</i> ®)	Chien, chat, furet	300 à 500mg/kg (1 sachet/10kg) PO 3 fois par jour
	Montmorillonite ( <i>Diarsanyl</i> ®)	Chien, chat, furet	500mg/kg PO 3 fois par jour

La durée du traitement varie de deux à six semaines selon l'AVK incriminé et identifié par l'analyse toxicologique (*Tableau XXI*). En l'absence d'identification de la molécule, une durée arbitraire de trois à cinq semaines est mise en place. Quarante-huit à 72 heures après l'arrêt du traitement, une nouvelle mesure du TQ est obligatoire. S'il est toujours augmenté, le traitement est prolongé d'une à trois semaines et suivi par la réalisation d'un TQ. Ces durées, étant théoriques, elles restent soumises à des variations individuelles et l'animal peut aussi être soumis à une réexposition au toxique si la source n'a pas été identifiée (Berny, 2018a ; Centre Antipoison Belge, 2018a ; Mauriceau et al., 2018 ; TVM, 2019a ; TVM, 2019b).

*Tableau XXI - Durées de traitement à la vitamine K1 préconisées selon l'AVK  
(D'après Mauriceau et al, 2018)*

Génération	Nom du composé	Durée de traitement
1	Coumafène (ou warfarine)	15 jours
	Coumatétralyl	3 semaines
	Chlorophacinone	3 semaines
2	Bromadiolone	3 semaines
	Difénacoum	3 à 4 semaines
	Diphacinone	5 semaines
2 +	Brodifacoum	4 à 5 semaines
	Diféthialone	5 semaines
	Flocoumafène	6 semaines

### *2.3.3.3. LES TRAITEMENTS ADJUVANTS*

Selon l'état clinique de l'animal, un traitement de soutien peut être nécessaire et dépend de la nature et de la sévérité des symptômes de l'intoxication.

Une fluidothérapie est communément initiée pour restaurer la volémie et maintenir une pression artérielle systolique stable entre 60 et 90 millimètres de mercure (mmHg) afin d'assurer une bonne perfusion sanguine des tissus sans favoriser ou aggraver les pertes de sang.

En cas de difficultés respiratoires ou d'anémie clinique, une supplémentation en oxygène peut aussi être instaurée pour restaurer une saturation en oxygène correcte.

Si l'animal présente une anémie sévère avec une hémoglobine inférieure à cinq ou six grammes par litre (g/L) et un hématokrite inférieur à 20 % potentiellement associés à des hémorragies sévères voire un choc hémorragique, une transfusion sanguine est obligatoire malgré l'injection d'urgence de l'antidote car 12 heures sont au moins nécessaires pour la régénération des facteurs de coagulation. L'apport d'urgence de sang total ou de plasma permet de fournir une quantité minimale mais indispensable de facteurs de coagulation qui vont persister pendant environ six heures. On transfuse en priorité du sang total de même groupe sanguin que l'animal au débit de dix à 20 millilitres par kilogramme (ml/kg), en quatre heures maximum. Par rapport au plasma, le sang total permet également une supplémentation en globules rouges. D'autre part, une thoracocentèse, une péricardiocentèse et/ou une abdominocentèse peuvent parfois être nécessaires. Elles doivent être réalisées avec précaution et sans négliger les risques pour l'animal ne pouvant plus coaguler (*Cambournac, 2015 ; Goggs et Hackner, 2018 ; Gibson et Callan, 2018*).

### 2.3.4. LE PRONOSTIC D'UNE INTOXICATION AUX AVK

En règle générale, si le traitement est réalisé précocement, c'est-à-dire directement suivant l'ingestion ou dès l'apparition des premiers signes cliniques, et correctement, le pronostic d'une intoxication aux AVK demeure bon avec un taux de survie de 80 à 100 %. Il peut néanmoins être assombri selon la sévérité et la localisation des potentielles hémorragies et des complications qui en découlent. Il sera par exemple beaucoup plus réservé si une hémorragie est présente dans le système nerveux central. Sans traitement, l'animal peut succomber à une intoxication dans les uns à six jours suivant l'apparition des symptômes (Murphy, 2002 ; Moriceau et al., 2018 ; Berny, 2018a).

## 2.4. LA RÉSISTANCE DES RONGEURS AUX AVK

### 2.4.1. L'ÉVALUATION DE LA RÉSISTANCE DES RONGEURS AUX AVK

La résistance des rongeurs aux AVK est décrite pour la première fois chez une population de rats bruns (*Rattus norvegicus*) en 1960 en Ecosse (Boyle, 1960) puis chez une population de souris domestique (*Mus musculus*) au Danemark en 1961 (Dodsworth, 1961), toutes résistantes au coumafène. Elle s'est ensuite rapidement répandue au reste de l'Europe mais également aux autres continents. A titre d'exemple, nous pouvons citer l'Asie du Sud-Est et l'Indonésie où les rodenticides sont largement employés dans les plantations de palmier ou dans les grandes villes comme Singapour (Chua et al., 2022). Plus récemment, dans les années 2 000, des populations de rongeurs résistantes à la bromadiolone ont été repérées au Danemark et en Allemagne (Jacquel, 2017). Elle se définit par une perte d'efficacité des rodenticides malgré une application correcte dans des conditions d'utilisation normales. Elle est due à l'émergence de lignées de rongeurs présentant une sensibilité diminuée aux anticoagulants et à leurs effets létaux qui est transmissible génétiquement (Jacquel, 2017 ; Chua et al., 2022).

Le phénomène de résistance est apparu à la suite d'un emploi trop fréquent et important des rodenticides entraînant par pression de sélection, l'émergence d'individus résistants dans la population. Ces individus se sont reproduits et ont transmis le caractère de résistance à leur descendance à l'origine de l'apparition de lignées résistantes de rongeurs. Ainsi, plus la résistance se transmet dans la population et plus le nombre de rongeurs résistants grandit à l'inverse des individus non résistants, et plus les molécules sont inefficaces (Jacquel, 2017 ; Chua et al., 2022).

La résistance est dite « croisée » entre les molécules, que ce soit entre familles chimiques ou entre générations. Par exemple, un rat ayant développé une résistance au coumafène ou au coumatétralyl, des FGAR, peut aussi apparaître résistant au difénacoum, un SGAR. En effet, ces trois molécules sont toutes des dérivés coumariniques et possèdent une structure chimique de base identique expliquant la possibilité de résistance croisée.

La résistance est un processus évolutif. Elle a d'abord concerné les molécules de première génération, ce qui a alors conduit au développement de nouvelles molécules dites de seconde génération, censées être plus efficaces. Cependant, leur usage trop intense a également entraîné la sélection de résistance à la bromadiolone et le difénacoum. A l'heure actuelle, seules les trois dernières molécules synthétisées, dites de seconde génération +, à savoir le brodifacoum, la diféthialone et le flocoumafène, ne font pas l'objet de résistance (*Jacquel, 2017*).

Pour surveiller ce phénomène problématique, un suivi de l'efficacité des rodenticides sur les populations de rongeur est mis en place. Il repose sur une évaluation des dommages causés par les rongeurs malgré une application correcte des rodenticides et sur une évaluation de la densité des populations en mesurant par exemple la consommation d'eau et de nourriture. Ainsi, plus les dégâts constatés sont importants, plus la population est alors probablement dense et moins la molécule utilisée est efficace. Une mutation de résistance est alors vraisemblablement présente dans la population (*Mignard, 2019*).

#### 2.4.2. LES MÉCANISMES DE RÉSISTANCE AUX AVK CHEZ LES RONGEURS

La résistance aux AVK résulte de deux mécanismes moléculaires différents appelés « résistance métabolique » et « résistance de cible ».

Les rongeurs pourvus d'une résistance métabolique présentent un catabolisme accéléré des AVK. Leur demi-vie hépatique est alors réduite atténuant leur toxicité. Rappelons que les AVK sont dégradés dans le foie par des enzymes et principalement les cytochromes P450. Or, des études ont montré une surexpression des cytochromes CYP 2E1, 3A2 et 3A3 chez des lignées de rats résistantes notamment au coumafène. La surexpression de certains cytochromes P450, spécifiques à une ou plusieurs molécules, est donc à l'origine d'une augmentation de leur catabolisme et de leur dégradation (*Jacquel, 2017*).

La résistance de cible se définit par une modification structurale de la cible des AVK, l'enzyme VKORC1, diminuant son affinité pour les AVK et donc sa sensibilité à leurs effets inhibiteurs. Elle est codée par le gène *vkorc1* situé sur le chromosome 1 chez le rat, le chromosome 7 chez les souris et le chromosome 16 chez l'homme. La résistance survient lorsqu'une ou plusieurs mutations de type SNP (*Single Nucleotide Polymorphism*) se produisent au sein du gène *vkorc1* en région codante à l'origine de mutations dites « faux-sens ». Un nucléotide du gène *vkorc1* est alors modifié entraînant l'incorporation d'un acide aminé différent dans VKORC1 lors de la traduction. La structure spatiale de VKORC1 est par conséquent changée ce qui déforme le site de liaison aux AVK altérant leur fixation et donc l'inhibition qui en résulte. De nombreuses mutations codantes sont ainsi identifiées. On en compte plus d'une vingtaine chez le rat et chez l'homme et plus d'une quinzaine chez la souris (*Jacquel, 2017 ; Chua et al, 2022*). En France, la mutation la plus fréquente identifiée est la mutation Y139F (*Tableau XXII*) qui concerne des populations de rats bruns (*Rattus norvegicus*). Elle résulte d'une modification de l'acide aminé 139, une tyrosine, qui est remplacée par une phénylalanine. Les individus résistants sont soit hétérozygotes avec un seul allèle muté Y139F à expression dominante, soit homozygotes avec deux allèles mutés Y139F. A l'échelle de

l'Europe, la mutation Y139C, résultant du changement de la tyrosine 139 par une cystéine, est la plus retrouvée, notamment en Angleterre, en Ecosse, en Allemagne, au Danemark et en Hongrie, et concerne un plus grand nombre d'espèces de rongeurs comme le rat brun (*Rattus norvegicus*) et la souris domestique (*Mus musculus*) (RRAC, 2016 ; Goulois et al., 2017 ; Mignard, 2019).

À ce jour, aucun lien génétique entre les deux mécanismes de résistance n'est décrit. Cependant, leur coexistence chez un même individu est possible, ce qui a été constaté chez des populations de rats bruns notamment. La résistance métabolique est probablement la première à être apparue car étant non à l'origine de mutations dites non fonctionnelles par rapport à la résistance de cible, elle est beaucoup moins efficace et a moins d'impact sur le plan évolutif des lignées (Jacquel, 2017).

*Tableau XXII - Description des mutations de VKORC1 les plus fréquentes en Europe à l'origine de souches de rongeurs résistants (D'après RRAC, 2016)*

<b>Position du SNP dans VKORC1</b>	<b>Acide aminé des phénotypes sauvages</b>	<b>Acide aminé des phénotypes mutés</b>	<b>Nom de la mutation</b>	<b>Espèces de rongeurs concernées</b>	<b>Localisation géographique</b>
<b>120</b>	Leucine	Glutamine	Leu120Gln - L120Q -	<i>Rattus norvegicus</i>	Angleterre, France
<b>128</b>	Leucine	Glutamine	Leu128Gln - L128Q -	<i>Rattus norvegicus</i> , <i>Mus musculus</i>	France
<b>128</b>	Leucine	Sérine	Leu128Ser - L128S -	<i>Mus musculus</i>	Angleterre
<b>139</b>	Tyrosine	Cystéine	Tyr139Cys - Y139C -	<i>Rattus norvegicus</i> , <i>Mus musculus</i> et d'autres espèces	Angleterre, Ecosse, Allemagne, Danemark, Hongrie
<b>139</b>	Tyrosine	Phénylalanine	Tyr139Phe - Y139F -	<i>Rattus norvegicus</i>	France, Belgique, Angleterre
<b>139</b>	Tyrosine	Sérine	Tyr139Ser - Y139S -	<i>Rattus norvegicus</i> , <i>Mus musculus</i>	Angleterre

### 2.4.3. LES CONSÉQUENCES DE LA RÉSISTANCE AUX AVK

L'emploi trop répété d'un pesticide, comme les AVK, entraîne à plus ou moins long terme la sélection d'individus résistants dans la population, les rendant inefficace. A chaque cycle de reproduction, leur nombre risque d'augmenter et d'autant plus vite que l'exposition aux molécules persiste. Or, avant la prise de conscience de ce phénomène, face à l'absence d'efficacité des traitements rodenticides sur les populations cibles, l'usage a d'abord été d'augmenter les doses et la fréquence des traitements ce qui a favorisé la diffusion des résistances et ce qui a augmenté le risque d'exposition non désirée des espèces non-cibles.

Le seul moyen pour tenter de réduire ce phénomène est de limiter l'utilisation des AVK soumis à des phénomènes de résistance. Face à un foyer de rongeurs résistants, nul ne sert de lutter avec une molécule de première génération, voire de seconde génération. À la suite du développement des AVK de seconde génération, la réglementation sur leur utilisation a été progressivement plus importante et plus stricte afin de limiter l'émergence de nouvelles résistances (*Sage, 2008*).

Par ailleurs, la résistance permet aux rongeurs d'ingérer un grand nombre d'appâts sans aucune incidence clinique. Or, comme les AVK se concentrent dans le foie, ces individus vont présenter des concentrations en toxiques bien plus élevées que les autres rongeurs. Ils représentent donc un danger d'exposition encore plus important pour leurs prédateurs (*Lefebvre et al., 2017*).

### 3. L'EXPOSITION AUX AVK DES FAUNES SAUVAGE ET DOMESTIQUE

Les AVK, bien qu'essentiels dans la lutte contre les rongeurs nuisibles, ont aussi des effets néfastes sur des espèces animales non-cibles, domestiques comme sauvages (*Berny et al., 1997 ; Berny et al., 2010 ; Coeurdassier et al., 2014*).

#### 3.1. LA PERSISTANCE DES AVK DANS L'ENVIRONNEMENT

Dans les appâts, la persistance d'un AVK après application est conditionnée par la molécule et le type d'appât, c'est-à-dire s'il s'agit de céréales enrobées, de bloc de paraffine hydrofuge, de pâte huilée ou de mousse. Les temps de rémanence des molécules libres dans l'eau, l'air, les sols et certains organismes vivants non-cibles sont obligatoirement reportés dans les dossiers d'homologation par l'industriel (*Jacquot, 2013*). En effet, à la suite du traitement des champs, des bâtiments, des égouts ou des habitations, les AVK peuvent persister dans les sols et circuler dans l'environnement. Ils peuvent être diffusés dans l'air par volatilisation, par les brumes de pulvérisation ou par les poussières des céréales. Ils peuvent également contaminer les eaux après le drainage des sols et le ruissellement. Les espèces non-cibles sauvages comme domestiques se retrouvent alors exposer de manière secondaire aux molécules (*Sage, 2008*).

La persistance des AVK dans l'eau et dans les sols est conditionnée par la luminosité. En effet, ils sont très photosensibles et sont beaucoup plus vite dégradés à la lumière qu'à l'obscurité. Dans l'eau à la lumière, ils sont altérés par photolyse en moins de deux jours (*Tableau XXIII*) hormis le coumafène qui pourra y persister plus de 54 jours. En revanche, en l'absence de lumière, ils sont très stables dans l'eau et se dégradent très lentement par hydrolyse. Selon le composé considéré, ils peuvent résister pendant au moins un an à plus, voire ne subir aucune altération. Dans les sols en aérobie à une température entre 20 et 25 degrés Celsius (°C), leur persistance varie également beaucoup selon le composé et l'exposition du sol au soleil. Elle peut alors aller de plusieurs jours à plusieurs années (*Jacquot, 2013*).

Tableau XXIII - Les temps de demi-vies (DT50) des AVK dans l'eau et dans les sols  
(D'après Jacquot, 2013)

Génération	Substance active	DT50 sol (aérobie, 20-25°C)	DT50 eau	
			Obscurité	Lumière
1	Coumafène	2-150 jours	Absence de dégradation	> 54 jours
	Chlorophacinone	47,3 jours		1,3-2,2 jours
	Coumatétralyl	NA	NA	2 heures à 1 jour
2	Brodifacoum	157 jours	173 jours à > 1 an	< 1 jour
	Bromadiolone	19 jours	Absence de dégradation	11,5-14 minutes
	Difénacoum	439 jours	> 1 an	3,3-8,15 heures
	Diféthialone	190-524 jours	155 jours à > 1 an	23,4-61,9 minutes
	Flocoumafène	71-442 jours	> 1 an	1,7 jours

Dans les appâts, la persistance des molécules dépend aussi des conditions du milieu, notamment de la luminosité et de l'hygrométrie. Elle est assurée pendant deux ans par les AMM à condition que les appâts soient placés à l'abri de la lumière et de l'humidité dans des postes d'appâtage sécurisés. Hors boîte d'appâtage, les AVK vont plus vite se dégrader. Par exemple, dans des appâts de céréales parsemés dans les champs, la demi-vie de la bromadiolone varie de trois à six jours. En revanche, leur mise en réserve dans les galeries souterraines des rongeurs ralentit la dégradation de la bromadiolone dont la demi-vie varie alors de 25 à 42 jours. Par conséquent, les AVK peuvent agir de manière différée et sur l'ensemble d'une colonie de rongeurs lorsque des appâts sont mis en réserve par quelques individus. Néanmoins, cela augmente encore plus le risque d'exposition des espèces non-cibles. Pour les milieux très humides, notamment les égouts, les blocs de paraffine hydrofuges sont les seuls appâts homologués pour être persistants et donc efficace (Sage et al., 2007 ; Jacquot, 2013).

Les AVK vont néanmoins majoritairement se transférer dans la chaîne trophique directement via l'ingestion d'appâts, ou indirectement via l'ingestion de rongeurs contaminés d'où l'existence d'un risque d'exposition non négligeable des espèces non-cibles, sauvages ou domestiques, qui nécessite une surveillance (Sage, 2008).

## 3.2. L'EXPOSITION DE LA FAUNE SAUVAGE AUX AVK

### 3.2.1. UNE SURVEILLANCE DE L'EXPOSITION DE LA FAUNE SAUVAGE AUX AVK

Depuis l'instauration d'un cadre juridique commun à tous les états membres de l'Union Européenne visant à un usage durable des pesticides par la *Directive 2009/128/CE*, chaque nation a l'obligation de réaliser une surveillance des effets non-intentionnels des produits phytopharmaceutiques autorisés, dont les rodenticides à base d'AVK, sur les espèces non-

cibles. Ce suivi passe par le recensement des cas d’empoisonnement aux AVK dans la faune sauvage et par le croisement entre les données sur la densité des populations des espèces non-cibles et celles sur les plans de traitements aux AVK (*Jacquot, 2013 ; Cour des Comptes Européennes, 2020*).

### 3.2.1.1. *LE ROLE DE SURVEILLANCE DES ORGANISMES NATIONAUX*

En France, depuis 1986, le réseau SAGIR, « *Surveiller la faune sauvage pour agir* », assure à l’échelle nationale la surveillance épidémiologique de la mortalité de la faune sauvage grâce à la collaboration entre les Fédérations Départementales des Chasseurs et l’Office National de la Chasse et de la Faune Sauvage. Il a dès lors mis en évidence des premiers épisodes de mortalité massive dans les années 1997 et 1998, en Franche-Comté dans le Doubs, consécutif au traitement intensif de cultures à la bromadiolone pour lutter contre une pullulation incontrôlable de campagnol terrestre (*Arvicola terrestris*), (*Coeurdassier et al., 2014*).

À la suite de cette prise de conscience du risque majeur d’intoxication d’espèces non-cibles, à partir des années 2 000, la réglementation sur l’usage des anticoagulants évolue afin d’être plus raisonnée. Malgré l’application des nouvelles politiques de « Lutte Raisonnée », les impacts sur la faune sauvage, certes moins important, persistent néanmoins. En 2011, en Auvergne, une pullulation importante de campagnols dans les surfaces agricoles du Puy-de-Dôme a entraîné l’application intensive de bromadiolone et a été à l’origine d’un des plus importants épisodes de mortalité en France. La zone traitée était également le refuge de 500 milans royaux (*Milvus milvus*) en migration, une espèce protégée et en voie de disparition. Les cadavres de 28 milans royaux et de 16 buses variables sont alors retrouvés dans le secteur dont l’origine avérée de la mort s’est retrouvée être une intoxication à la bromadiolone. En 2012, une nouvelle exposition à la bromadiolone dans le même secteur des milans royaux coïncide avec une perte de 50 % de la population nicheuse mais l’intoxication reste non confirmée (*Coeurdassier et al., 2014*).

### 3.2.1.2. *LA CONFIRMATION D’UNE INTOXICATION AUX AVK DANS LA FAUNE SAUVAGE*

En cas de suspicion d’intoxication aux anticoagulants sur des cadavres d’animaux sauvages, le réseau SAGIR réalise des autopsies et des analyses toxicologiques post-mortem (*Lestrade, 2019*).

A l’autopsie, de multiples lésions hémorragiques caractéristiques peuvent être observées comme des hémorragies internes cavitaires (hémothorax et/ou héméo-abdomen) ou organiques (hémorragies pulmonaires, cérébrales, hépatiques, cardiaques, etc.), des hémorragies externes (épistaxis, hémorragies buccales, etc.) et des hémorragies sous-cutanées (hématomes, pétéchies, etc.). L’animal peut également présenter une absence de coagulation avec un sang incoagulable et un caillot intra-cardiaque non présent. Néanmoins, même si ces lésions nécropsiques sont assez spécifiques d’intoxication aux anticoagulants lorsqu’elles sont

toutes présentes, elles ne permettent pas de poser le diagnostic de certitude sur la cause du décès. Les animaux sauvages peuvent, en effet, être victimes de nombreux autres incidents d'origine traumatique, comme des accidents de la route ou des abattages par un prédateur ou par l'homme, ou d'origine infectieuse, qui sont également responsables de signes hémorragiques similaires. La sévérité des lésions dépend étroitement de la dose ingérée, de l'espèce animale considérée et de la durée qui s'est écoulée entre l'ingestion, la mort et la découverte du cadavre (*Lestrade, 2019*).

En cas d'incertitude ou d'absence de lésions macroscopiques, un examen histologique de prélèvements d'organes comme le foie, le cœur ou les poumons peut être réalisé pour révéler la présence de lésions hémorragiques (*Lestrade, 2019*).

En présence de ces signes nécropsiques post-mortem, la suspicion d'intoxication est confirmée par le dosage des anticoagulants dans des prélèvements de foie. Malgré l'existence de variabilités liées aux molécules, à l'espèce animale considérée et aux individus, un seuil de toxicité est établi entre 0,2 et 0,09 mg/kg selon les organismes et les études (*Jacquot, 2013 ; Lefebvre et al., 2017 ; Lestrade, 2019*).

En l'absence de toute lésion ou en présence de saignements peu important, une recherche toxicologique peut également être réalisée et être associée à une concentration en anticoagulants compatibles avec une intoxication sans être forcément la cause de la mort, ce qui est expliqué par les effets retardés des AVK sur l'organisme suivant leur ingestion. Il faut donc distinguer une exposition à un anticoagulant d'une intoxication. Le diagnostic d'intoxication est avéré seulement en présence de signes cliniques et/ou de lésions nécropsiques associés à une concentration en anticoagulants dosés dans le foie supérieure au seuil de toxicité. En dessous de ce seuil, il ne s'agit que d'une exposition aux anticoagulants sans signes cliniques (*Lestrade, 2019*).

### 3.2.2. LE TRANSFERT DES AVK DANS LES RÉSEAUX TROPHIQUES

#### 3.2.2.1. LES VOIES D'EXPOSITION ET D'INTOXICATION AUX AVK

On distingue trois modes de contamination possibles de la faune sauvage aux AVK (*Figure 9*) : l'exposition dite « primaire », l'exposition dite « secondaire » et l'exposition dite « tertiaire ».

La contamination primaire de la faune sauvage peut survenir lorsque les animaux se retrouvent exposés directement à la molécule rodenticide en l'ingérant. Par exemple, lorsque les appâts sont accessibles dans les habitations ou lorsque les eaux sont contaminées par les traitements des exploitations agricoles (*Lefebvre et al., 2017*). Si la dose ingérée dépasse le seuil toxique de l'animal, il se retrouve alors intoxiqué et développe les signes cliniques. En revanche, en dessous de ce seuil, l'exposition peut aussi rester asymptomatique sans entraîner d'intoxication ou affaiblir discrètement l'animal (*Lestrade, 2019*).

L'exposition secondaire survient quant à elle lorsqu'un animal consomme des rongeurs intoxiqués, vivants ou morts. En effet, en période de prolifération du fait de leur très grand nombre, les rongeurs comme les campagnols constituent la ressource alimentaire première des prédateurs. Les effets des rodenticides les affaiblissant également, ils sont alors des proies encore plus accessibles (*Berny et al., 1997 ; Mignard, 2019*). En général, une première exposition reste asymptomatique chez l'animal. La toxicité survient par accumulation de molécules dans le foie jusqu'à atteindre la dose toxique qui dépend de l'espèce et de l'individu. Il faut donc une ingestion répétée de rongeurs intoxiqués pour engendrer une intoxication (*Lestrade, 2019*). Ainsi, la contamination secondaire des espèces non-cibles aux AVK prédomine dans la faune sauvage en raison du fonctionnement des réseaux trophiques et de la prédation notamment (*Sage, 2008*).

Un troisième mode de contamination dite « tertiaire » existe également. Elle résulte d'un transfert des AVK encore plus avancé dans la chaîne alimentaire consécutif à la prédation, c'est-à-dire lorsqu'un premier prédateur est exposé par première ou seconde intention et se retrouve alors consommé par un second prédateur (*Sage, 2008*).

### 3.2.2.2. *LES PRINCIPALES ESPÈCES NON-CIBLES EXPOSÉES AUX AVK*

Entre 1998 et 2013, Coeurdassier (*Coeurdassier et al., 2014*) étudie l'exposition de la faune sauvage à la bromadiolone en Franche-Comté et en Auvergne. Il soulève une exposition majeure des rapaces, représentant 37 % des cadavres échantillonnés, en grande partie des buses variables puis des milans royaux. Chez les mammifères, le renard est l'espèce la plus exposée avec un total de 22 % de cadavres retrouvés. Ce résultat concorde avec un déclin notable de la population de renard roux en France notifiée par d'autres études qui ont suivi les densités de leurs populations notamment dans le Doubs (*Jacquot, 2013 ; Jacquot et al., 2013*). D'autres espèces sont également recensées comme le sanglier, exposés à la fois par ingestion de campagnols intoxiqués ou d'appâts, et également le lièvre, surtout victime d'une exposition primaire. En revanche, d'autres prédateurs dits « spécialistes » du campagnol terrestre, notamment l'hermine et la belette, ne sont pas recensés, probablement du fait de leur mode de vie souterrain rendant impossible la recherche des cadavres.

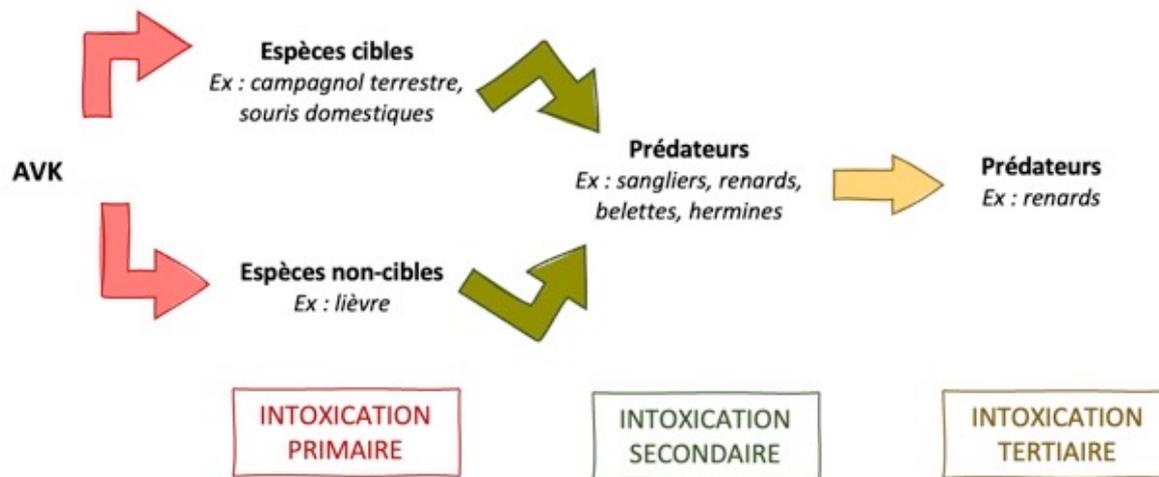


Figure 9 - Les modes de contamination aux AVK au sein d'une chaîne trophique (D'après Sage, 2008)

### 3.2.3. L'ÉVOLUTION RÉGLEMENTAIRE DE L'USAGE DES AVK

Depuis la prise de conscience de l'existence d'effets non contrôlés sur les espèces non-cibles, c'est-à-dire une intoxication par première, seconde ou troisième intention, mais également sur les espèces cibles avec l'émergence du phénomène de résistance aux anticoagulants, l'utilisation des rodenticides a évolué en 15 ans. Elle est passée de traitement intensif à but curatif à une lutte dite préventive et raisonnée. Cela repose comme nous l'avons vu précédemment, sur l'emploi de méthodes préventives, complémentaires aux méthodes chimiques, d'assainissement des milieux pour limiter des conditions environnementales favorables à la pullulation des rongeurs, favorisant l'action naturelle des prédateurs des rongeurs, et sur des mesures dites « physiques » avec la mise en place de pièges. La concentration en substance active dans les appâts, disponibles aux particuliers et aux professionnels, a également été revue à la baisse en 2016 par le *Règlement (UE) 2016/1179*. Concernant le milieu agricole, depuis les années 2 000, les pratiques de lutte contre le campagnol terrestre ont évoluées de lutte à but curatif à lutte à but préventif, instaurée sur de faibles densités d'individus afin d'éviter une pullulation incontrôlable nécessitant des traitements intensifs. Des contrats de lutte raisonnée basés sur le volontariat ont d'abord été proposés aux agriculteurs puis une obligation réglementaire a été instauré par l'*Arrêté du 14 mai 2014 relatif au contrôle des populations de campagnols nuisibles aux cultures ainsi qu'aux conditions d'emploi des produits phytopharmaceutiques contenant de la bromadiolone* (Coeurdassier et al., 2014).

Grâce à cette avancée, à l'heure actuelle, les risques d'épisodes de mortalité massive de la faune sauvage dus aux AVK apparaissent bien moindres. L'enjeu principal qui demeure encore concerne l'exposition des espèces protégées. Pour répondre à cette problématique, en 2012, en Franche-Comté, des écologues ont créé un outil décisionnel d'application de bromadiolone en plein champ contre les campagnols terrestres. Ils attribuent un score de risque, allant d'un à trois, pour l'avifaune patrimoniale à enjeux de conservation et pour la faune dite « commune » dans un secteur donné. Ce score dépend de la densité de campagnols terrestres

dans la zone étudiée, des protocoles de traitements utilisés l'année précédente, de la présence d'espèces d'oiseaux à enjeux de conservation (c'est-à-dire le milan royal, la pie-grièche grise et le busard Saint-Martin) et de la densité des populations des espèces communes tel que le renard et le sanglier. Dès qu'un niveau de risque est évalué à deux ou trois, les institutions agricoles ont l'obligation de mettre en place des dispositifs préventifs adaptés à la situation et qui peuvent alors aller d'un simple changement des plans de traitement à un arrêté préfectoral interdisant tout traitement. Par ailleurs, depuis l'autorisation d'extension de l'utilisation de la bromadiolone sur d'autres espèces de rongeurs, ce mode d'évaluation de risque est repris et proposé à d'autres départements. Nous pouvons citer à titre d'exemple, la lutte contre les campagnols des champs dans l'ouest de la France se heurtant à la conservation du busard cendré (*Coeurdassier et al.*, 2014).

Néanmoins, malgré toutes ces mesures, l'utilisation en plein champ de la bromadiolone pour lutter contre les proliférations de campagnols, a été interdite en janvier 2020 (*L'Auvergne Agricole*, 2020).

### 3.3. L'EXPOSITION DE LA FAUNE DOMESTIQUE AUX AVK

Comme la faune sauvage, les animaux domestiques peuvent également être exposés aux anticoagulants par les mêmes voies d'exposition : la contamination primaire en consommant accidentellement des appâts dans les habitations, la contamination secondaire en ingérant des rongeurs intoxiqués et la contamination tertiaire en consommant d'autres espèces intoxiquées autres que des rongeurs. L'intoxication primaire semblerait être la plus fréquente. Le régime alimentaire des espèces domestiques est en effet composé de peu de proies sauvages, à l'exception des chats sauvages (*Coeurdassier et al.*, 2014).

#### 3.3.1. LES MESURES DE SURVEILLANCE DE L'EXPOSITION DE LA FAUNE DOMESTIQUE AUX AVK

Entre 1998 et 2013, Coeurdassier (*Coeurdassier et al.*, 2014) étudie également l'exposition de la faune domestique à la bromadiolone à l'aide des données collectées par le Centre National d'Informations Toxicologiques Vétérinaires (CNITV). À la suite de l'ingestion accidentelle de bromadiolone, 1 706 appels ont été reçus, parmi lesquels seulement neuf pour cent étaient associés à des signes cliniques compatibles avec une intoxication aux raticides anticoagulants, et 82,2 % concernaient des chiens contre quatre pour cent pour des chats.

Entre 2008 et 2017, Lefebvre (*Lefebvre et al.*, 2017) se penche également sur ces données, et montre qu'en neuf ans, près de 11 % des appels du CNITV portaient sur une exposition ou une intoxication aux AVK et plus de 99 % concernaient des animaux domestiques. Dans la majorité des cas, il s'agit d'une exposition suspectée par le propriétaire sans signe clinique d'intoxication, ce qui est encore plus vrai chez le chien que chez le chat. En effet, parmi les appels de suspicion d'exposition à un raticide anticoagulant, chez les chiens 81 % sont asymptomatiques contre 62 % chez les chats. Il montre également l'existence d'un effet de saisonnalité sur la récurrence des appels avec une augmentation significative entre les mois

d'août à octobre et une diminution entre les mois de décembre et avril. Cela ne coïncide pas avec les plans d'application de rodenticides dans les villes et les cultures qui sont plutôt appliqués en début d'hiver vers novembre et au début du printemps vers mars. Les périodes de traitement sont effectuées en période de faible abondance de ressources alimentaires pour assurer une consommation optimale des appâts par les rongeurs. Néanmoins, en été et au début de l'automne, les appâts étant moins consommés par les rongeurs, ils sont alors probablement plus accessibles pour les animaux domestiques largement dehors en raison d'une météo plus clémente.

Depuis 2013, le nombre d'appels reçu par le CNITV concernant une exposition de la faune domestique aux AVK semble en baisse, ce qui pourrait être relié avec l'évolution de la réglementation et l'obligation d'utiliser des boîtes d'appâtage sécurisés même pour les particuliers.

### 3.3.2. LES CIRCONSTANCES D'EXPOSITION ET D'INTOXICATION DE LA FAUNE DOMESTIQUE AUX AVK

#### 3.3.2.1. LES SOURCES D'EXPOSITION ET D'INTOXICATION AUX AVK

D'après les données étudiées par Lefebvre (*Lefebvre et al.*, 2017), les intoxications aux AVK par exposition primaire sont le plus souvent accidentelles. Elles concernent principalement des chiens probablement du fait de leur comportement exploratoire les poussant à consommer les appâts appétant placés en dehors des boîtes sécurisées. Les intoxications malveillantes sont en revanche plus rares mais restent encore constatées. Elles concernent plus les chats que les chiens.

Les contaminations secondaires et tertiaires des animaux domestiques aux raticides anticoagulants sont beaucoup plus rares et beaucoup moins graves cliniquement. Elles concernent en grande partie les chats, qui peuvent consommer des rongeurs intoxiqués et affaiblis, du fait de leurs instincts de prédation conservés. Une exposition secondaire certes beaucoup plus rare chez le chien est également possible comme l'a démontré l'étude de Mignard (*Mignard*, 2019). Ce type d'exposition reste en règle générale non détectable par le propriétaire et asymptomatique chez le chien ou chez le chat. En effet, du fait d'une large différence entre la concentration résiduelle en AVK dans l'organisme du rongeur et celle présente dans l'appât consommé, ainsi qu'entre les doses toxiques pour les rongeurs et celles pour les chats et chiens, une très grande quantité de rongeurs intoxiqués doit être alors ingérée par un carnivore domestique avant d'induire une intoxication (*Murphy*, 2002 ; *Lefebvre et al.*, 2017). Par exemple, pour un appât de brodifacoum commercialisé à 50 ppm, la concentration résiduelle chez les rongeurs sera d'environ deux parties par million. La dose toxique chez le chien étant d'un milligramme de brodifacoum par kilogramme de poids corporel, il devra consommer 20 grammes d'appât par kilogramme de poids corporel contre 500 grammes de rat par kilogramme de poids corporel pour être intoxiqué (*Murphy*, 2002).

### 3.3.2.2. *LES MOLÉCULES INCRIMINÉES DANS LES CAS D'EXPOSITION ET D'INTOXICATION AUX AVK DES CARNIVORES DOMESTIQUES*

Entre 2008 et 2017, dans l'étude de Lefebvre (*Lefebvre et al.*, 2017), parmi les appels du CNITV liés à une exposition ou intoxication aux AVK, la molécule incriminée était le plus souvent identifiée, soit dans 60 % des cas. Les AVK les plus retrouvés sont de seconde génération et seconde génération + (*Figure 10*). Ce constat est probablement lié au fait que les molécules de première génération, qui font l'objet de nombreuses résistances, soient beaucoup moins utilisées et commercialisées aujourd'hui.

L'animal peut également être exposé à plusieurs AVK. On détecte alors dans le foie ou dans les fèces, la présence de différentes molécules. Cette exposition multiple résulte par exemple d'une ingestion répétée de rongeurs intoxiqués par différents AVK ou par la consommation d'un appât, d'un ou plusieurs rongeurs intoxiqués ou par l'ingestion de plusieurs appâts. Elle peut rester asymptomatique mais devient symptomatique lorsque le seuil de toxicité est atteint par accumulation hépatique des toxiques (*Mignard*, 2019). Dans la faune sauvage, chez le renard par exemple, jusqu'à six molécules ont été détectées dans le foie à la suite de l'ingestion de plusieurs rongeurs intoxiqués par différentes molécules (*Geduhn et al.*, 2015). Dans la faune domestique, cela a aussi été démontré chez le chien par le dosage des fèces de chiens intoxiqués dans lesquels deux à trois molécules différentes ont été retrouvées (*Dejean*, 2018).



Figure 10 - Proportions des AVK signalés par les appels du CNITV entre 2008 et 2017  
(D'après Lefebvre et al., 2017)

L'ensemble des études réalisés à l'heure d'aujourd'hui montrent des circonstances différentes d'exposition et d'intoxication aux AVK entre la faune sauvage et le chien. La faune sauvage s'expose principalement par contamination secondaire alors que le chien s'expose surtout par contamination primaire. Le chat reste en revanche peu étudié. Or, à la fois animal domestique comme le chien, mais aussi prédateur des rongeurs comme les animaux sauvages, son mode d'exposition aux AVK pourrait être plus partagé et moins tranché que le chien ou la faune sauvage. Notre étude expérimentale va donc tâcher de décrire l'exposition asymptotique du chat aux raticides anticoagulants.



PARTIE II : ÉTUDE EXPERIMENTALE DE  
L'EXPOSITION ASYMPTOMATIQUE DU  
CHAT DOMESTIQUE AUX  
RODENTICIDES ANTICOAGULANTS EN  
FRANCE DANS LA RÉGION AUVERGNE-  
RHÔNE-ALPES ET EN BELGIQUE DANS  
LA VILLE DE NAMUR



## 1. CONTEXTE DE L'ÉTUDE

Pour lutter contre les rongeurs nuisibles, des molécules toxiques à effet létal sont employées, les AVK. En Europe, huit molécules sont autorisées et utilisées aujourd'hui sous forme d'appâts : le coumafène, le coumatétralyl et la chlorophacinone pour les molécules de première génération ; la bromadiolone et le difénacoum pour celles de seconde génération ; le brodifacoum, le flocoumafène et la diféthialone pour celles de seconde génération +. Plus les générations avancent et plus la toxicité et la rémanence des molécules sont importantes.

La principale problématique à leur emploi réside dans la non-spécificité de leur toxicité, c'est-à-dire qu'elles peuvent également entraîner une létalité sur une espèce non-cible, que ce soit un autre rongeur, d'autres mammifères ou des oiseaux. La faune sauvage et la faune domestique se retrouvent inévitablement exposées au danger de ces molécules avec des risques d'intoxication.

La faune sauvage, que ce soient des oiseaux comme le milan royal ou des mammifères comme le renard, est exposée principalement par seconde intention, c'est-à-dire en consommant des rongeurs ou d'autres proies intoxiquées par des AVK. La contamination primaire par consommation directe d'appâts destinés aux rongeurs est beaucoup plus rare. L'exposition secondaire reste en général asymptotique chez l'animal ou peut l'affaiblir sans développer les signes pathognomoniques d'une intoxication. La toxicité des AVK s'exerce par accumulation hépatique jusqu'à dépasser le seuil toxique à la suite d'une ingestion répétée d'un certain nombre de proies intoxiquées, à l'origine alors de l'intoxication de l'animal. Les animaux peuvent ainsi être exposés sans forcément être intoxiqués. Ils peuvent également être exposés à différents AVK à la fois, par exemple s'ils consomment des rongeurs intoxiqués par différentes molécules. De nombreuses études ont montrées l'existence d'une exposition de la faune sauvage en dosant les AVK dans des fèces récoltées dans la nature ou directement dans le foie de cadavres.

Pour nos animaux domestiques, l'exposition est le plus souvent de première intention à la suite d'une ingestion accidentelle d'appâts utilisés par les particuliers. Elle concerne plus souvent les chiens que les chats du fait de leur comportement exploratoire et leur attirance pour les appâts appétents. En France, d'après les données du CNITV, les AVK représentent l'une des principales causes d'intoxication chez le chien. Les chats sont en revanche plus souvent victimes d'une intoxication d'origine malveillante qu'accidentelle.

L'exposition secondaire par consommation de rongeurs intoxiqués est bien moins importante chez nos animaux domestiques du fait de leur régime alimentaire, ce qui est encore plus vraie chez le chien que chez le chat. Elle semble être plus fréquente chez le chat qui chasse parfois des rongeurs. Nos animaux sont alors principalement exposés sans être intoxiqués. Il faudrait autrement qu'ils consomment un très grand nombre de rongeurs pour être intoxiqués, ce qui est de nos jours extrêmement peu probable et même impossible selon certains écologues (*Murphy, 2002*).

L'exposition secondaire asymptotique de nos animaux domestiques reste très peu étudiée. Néanmoins, en 2019, Mignard (*Mignard, 2019*) montre son existence chez le chien en relevant des traces d'AVK dans les fèces de quelques chiens.

Concernant le chat aucune étude n'a été entreprise pour caractériser son exposition aux AVK. Du fait de son comportement de prédateur, que ce soit en ville où il peut chasser des souris ou des rats, ou à la campagne où il a accès aux nombreux campagnols, nous pouvons supposer qu'il est également exposé de manière secondaire et asymptomatique aux AVK. Cette hypothèse constitue le fil directeur de notre étude.

Notre étude repose sur un protocole de dosage des AVK dans les fèces de chat similaire à celui utilisé pour le dosage dans les fèces de renard (*Sage et al.*, 2010) et les fèces de chien (*Fourel et al.*, 2017 ; *Fourel et al.*, 2018 ; *Mignard*, 2019). Les avantages par rapport au dosage dans le foie ou dans le plasma sont que les prélèvements ne sont pas invasifs pour l'animal et que des contaminations beaucoup plus anciennes peuvent être détectées.

Notre étude a reçu un avis favorable par le Comité d'éthique de VetAgro Sup (Rapport n°2007).

## 2. MATÉRIEL ET MÉTHODE

### 2.1. PLAN D'ÉCHANTILLONAGE : SOURCES DE PRÉLÈVEMENTS ET POPULATIONS FÉLINES ÉTUDIÉES

Pour étudier l'exposition aléatoire et asymptomatique des chats aux RA, des excréments de chats ne présentant aucun signe clinique d'empoisonnement aux rodenticides (c'est-à-dire prostration et/ou difficultés respiratoires et/ou difficultés motrices et/ou traces de saignement) ont été récoltés entre février 2019 et juillet 2020, selon deux plans d'échantillonnages différents. Ces derniers ont été adaptés aux deux populations félines de l'étude, la population de chats domestiques appartenant à des particuliers et la population de chats domestiques errants. Les prélèvements ont été réalisés en France dans la région Auvergne-Rhône-Alpes et en Belgique dans la ville de Namur.

Pour la population de chats domestiques appartenant à des particuliers localisés dans la région Auvergne-Rhône-Alpes, des échantillons de matières fécales fraîches ont été récoltés dans des cliniques vétérinaires privées et au Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire des Animaux de Compagnie de VetAgro Sup de Lyon, sur des animaux présentés en consultation ou hospitalisés pour tout autre motif non lié à une suspicion d'exposition aux rodenticides (c'est-à-dire, stérilisation, vaccination, traumatisme, infection, pathologies métaboliques, etc.), et également directement auprès des particuliers.

Pour la population de chats errants de la région Auvergne-Rhône-Alpes, des matières fécales fraîches ont été prélevées dans un refuge accueillant des chats abandonnés de la région d'Ardèche du Nord, dans des litières individuelles ou collectives, et également sur le terrain dans des zones urbaines de la ville d'Annonay où des populations félines errantes se concentrent.

Pour la population de chats errants de la ville de Namur en Belgique, des excréments ont été recueillis dans des litières dispersées sur une superficie de 1 000 m<sup>2</sup> autour de l'Unité de Recherche Vétérinaire Intégrée (URVI), à la fréquence de deux fois par jour pendant deux mois, destinées à une population de chats errants estimée à une quinzaine d'individus.

Chaque prélèvement a été placé dans un pot de collecte accompagné d'une fiche d'informations caractérisant l'animal selon certains critères, sous réserve qu'ils soient connus, à savoir le type de population (chat domestique de particuliers ou chat domestique errant), la ville ou commune et le département de provenance, le sexe (mâle ou femelle), l'état de stérilisation (oui ou non), l'âge, la race et le mode de vie (intérieur uniquement, intérieur et extérieur, extérieur uniquement, et le type d'intérieur entre une maison ou un appartement). L'ensemble de ces données a été répertorié dans un tableau en annexe (*Annexe I*). Les excréments ont ensuite été conservés à l'obscurité et à la température de – 20 °C au congélateur.

Au total, 289 prélèvements de matières fécales fraîches ont été recueillis entre février 2019 et juillet 2020.

## 2.2. PROCOLE ET MÉTHODE DE DOSAGE DES AVK

Le protocole de dosage des AVK dans les fèces de chat (*Annexe 2*) a été divisé en deux étapes. La première consistait à extraire les AVK de la matière fécale. La seconde se composait d'un dosage quantitatif des AVK par « Liquid Chromatography – Mass Spectrometry à deux dimensions » (LC-MS/MS) qui est une méthode couplant une chromatographie liquide et une spectrométrie de masse à deux dimensions. Ce protocole a été adapté par Isabelle Fourel de la méthode d'extraction et de dosage de la bromadiolone dans des fèces de renard (*Sage et al., 2010 ; Fourel et al., 2017 ; Fourel et al., 2018*). L'objectif était de détecter la présence de résidus d'AVK dans les matières fécales et d'en déterminer la concentration présente.

### 2.2.1. LES AVK RECHERCHÉS

Les huit AVK à usage biocide ou PPP autorisés en Europe ont été dosés : le coumafène (ou warfarine), le coumatétralyl, la chlorophacinone pour les SGAR ; la bromadiolone, le difénacoum, le flocoumafène, le brodifacoum et la diféthialone pour les FGAR.

### 2.2.2. LA MATRICE UTILISÉE

Les échantillons de matières fécales fraîches ou congelées ont été séchés à l'étuve à 50 °C pendant 48 heures. Ils ont ensuite été broyés à l'aide d'un mortier et d'un pilon. Les broyats ont alors été conservés à l'obscurité à – 20 °C dans un congélateur.

### 2.2.3. LE PROCOLE D'EXTRACTION DES AVK DE LA MATIÈRE FÉCALE

Les matières fécales sèches et broyées ont d'abord été décongelées à l'abri de la lumière. Pour chaque échantillon,  $0,5 \pm 0,05$  gramme (g) de fèces a été pesé (soit un poids compris entre 0,45 et 0,55 gramme) puis placé dans un tube en polypropylène de type Falcon de 50 millilitres (ml) dans lequel dix millilitres d'acétone ont été ajoutés avant d'être vortexés pendant 30 secondes. Après un repos d'une heure, les tubes ont été agités pendant dix minutes par un rotateur PTR-60 selon une séquence de cycles avec une rotation orbitale, réciproque, et vortex (Séquence définie : orbital (rpm) 60/04, reciprocal(deg.) 30°/05, Vibro/pause 5°/5, Time (hr : min) 0 :10). Puis, ils ont été centrifugés à 3 000 tours par minute pendant cinq minutes. Six millilitres de surnageant de chaque tube ont ensuite été prélevés avec une pipette pasteur et mis dans un tube à essai identifié, puis évaporés à 40 °C sous un léger flux d'azote. Le dépôt sec restant au fond de chaque tube après l'évaporation a été repris par 200 microlitres ( $\mu$ l) d'acétonitrile, puis vortexé une première fois pendant dix secondes et une seconde fois après un repos dix minutes. Le surnageant a ensuite été transvasé dans un eppendorf, puis dans un

vial avec insert à fond conique au moyen d'une seringue et d'un filtre de 0,2 micromètre ( $\mu\text{m}$ ). Un microlitre de préparation en LC-MS/MS a enfin été injecté dans chaque vial pour le titrage des AVK.

## 2.2.4. LE PROTOCOLE DE DOSAGE DES AVK

### 2.2.4.1. LES SOLUTIONS ÉTALONS

Une solution mère par AVK dosé a été préparée et stockée à  $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$  dans des tubes en polypropylène de type Falcon de 50 ml. Pour cela,  $10 \pm 0,1$  mg d'AVK ont été ajoutés dans 100 ml de méthanol (ou  $5 \pm 0,1$  mg d'AVK ont été ajoutés dans 50 ml de méthanol), ce qui a abouti à une concentration finale de 100 microgrammes par millilitre ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) ou 100 ppm en AVK.

Trois solutions filles pour chaque AVK ont également été préparées pour réaliser une courbe d'étalonnage. Elles possédaient ainsi des concentrations différentes en AVK. La première solution fille, dont la concentration en AVK était de dix  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (ou de dix ppm), a été obtenue par le mélange de 100  $\mu\text{l}$  de chaque solution mère d'AVK et de 900  $\mu\text{l}$  de méthanol. La seconde solution fille, dont la concentration était d'un  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (ou d'une ppm), a été obtenue par le mélange de 100  $\mu\text{l}$  de la première solution fille de chaque AVK et de 900  $\mu\text{l}$  de méthanol. La troisième solution fille, dont la concentration était de 0,1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (ou de 100 parties par milliard (ppb)), a été obtenue par le mélange de 100  $\mu\text{l}$  de la seconde solution fille de chaque AVK et de 900  $\mu\text{l}$  de méthanol. Les solutions ont ensuite été conservées à  $-4\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

### 2.2.4.2. LA MÉTHODE DE DOSAGE EN LC-MS/MS

La méthode de dosage en LC-MS/MS est une méthode de dosage quantitative qui permet de doser simultanément les huit AVK pour chaque échantillon de fèces extraits. Cette technique analytique est hautement sensible et spécifique grâce au couplage d'une chromatographie en phase liquide avec une spectrométrie de masse à triple quadripôle. Elle possède aussi une excellente reproductibilité grâce aux solutions étalons disponibles.

Un microlitre de chaque échantillon en solution a été pompé à travers une phase stationnaire, la colonne « Liquid Chromatography » (LC) de type semi-poreuse Poroshell 120 StableBond C18 (2.1\*100 mm, 2.7  $\mu\text{m}$ ), par une phase mobile qui s'écoulait à haute pression. A la suite d'interactions chimiques, les composants de l'échantillon ont été séparés en une phase stationnaire et une phase mobile et ont été entraînés à travers la colonne LC selon différentes vitesses de migration qui dépendaient de leur caractère hydrophobe. Ainsi, plus un AVK était hydrophobe et plus son temps de rétention était important. Pour les SGAR, cela a également abouti à une séparation très sélective de leurs paires diastéréoisomériques.

Après l'élution de la colonne LC, l'effluent a été envoyé vers un spectromètre de masse à triple quadripôle 6410 B d'Agilent Technologies (Palo Alto, CA, États-Unis) équipé d'une source d'ionisation ElectroSpray en mode négatif. Il a alors été nébulisé, désolvaté et ionisé par

une source d'ionisation. Il s'en est résulté une formation d'ions de charge et de masses propres à chaque FGAR et à chaque paire diastéréoisomérique de SGAR. Ces ions ont ensuite été dirigés sous l'effet de champs électromagnétiques vers trois analyseurs de masse quadripolaires successifs. Le premier quadripôle a sélectionné un ion parent parmi les ions formés selon sa masse et sa charge spécifiques. Cet ion parent a alors été envoyé dans le deuxième quadripôle où il a été fragmenté en plusieurs ions fils par collision avec un gaz inerte. La nature et la quantité de chaque ion fils selon leur charge et leur masse respectives ont été déterminées dans le troisième quadripôle grâce à un multiplicateur d'électrons.

Ainsi, six propriétés liées à la structure des FGAR et des diastéréoisomères de SGAR, ont permis de les détecter avec une très grande spécificité : l'existence d'un diastéréoisomère en quantité plus importante pour les SGAR, la vitesse de migration dans la colonne LC, la masse et la charge de chaque ion parent, la nature et la quantité de chaque ions fils.

Lorsqu'un AVK a été détecté dans un échantillon, le second objectif consistait à déterminer la concentration présente. Pour cela, une courbe d'étalonnage a été réalisée auparavant avec une de nos matrices biologiques n° 191, revenue négative à l'analyse donc sans trace de molécules d'AVK. La matrice n° 191 a été divisée dans six Falcon de 50 ml, puis complétée avec six concentrations connues et croissantes d'AVK mélangées aux solutions filles, avant de subir un protocole d'extraction et la technique analytique LC-MS/MS aboutissant à une courbe d'étalonnage pour chaque AVK (*Annexe 3*).

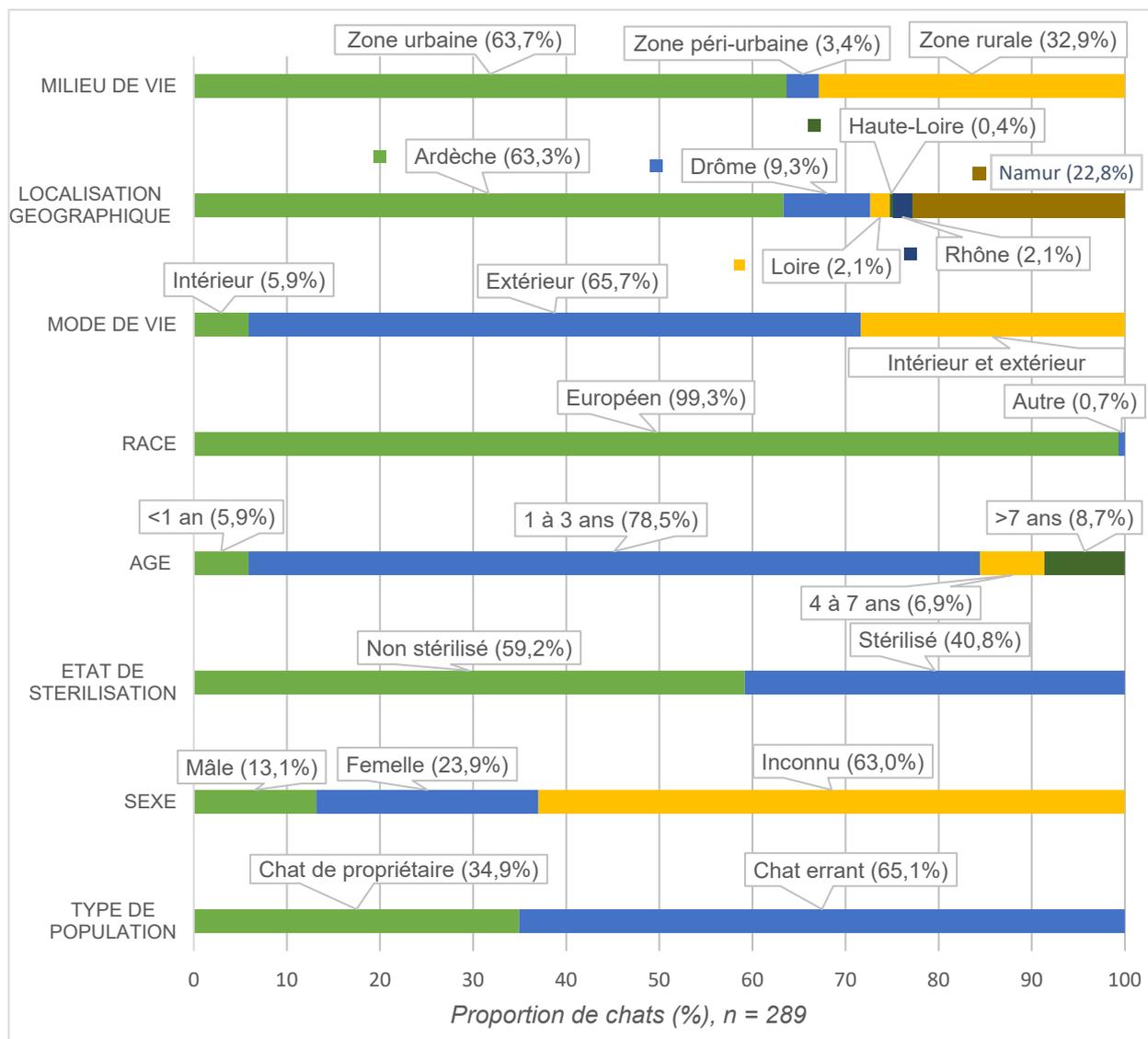
La concentration d'un ou plusieurs AVK détectés dans un échantillon a pu ainsi être déterminée par comparaison à la courbe d'étalonnage de l'AVK correspondant (*Annexe 3*). Les limites de quantification étaient comprises entre un et deux nanogramme par gramme (ng/g). Les taux de récupération étaient supérieurs à 70 % conférant une bonne sensibilité à la méthode de dosage.

Nos échantillons ont été analysés en série. A chaque série, deux matrices biologiques déjà analysées et se révélant être négatives, c'est-à-dire sans trace d'AVK, ont été incluses comme « témoins » et subissaient le même protocole d'extraction que les nouveaux échantillons. Cela a permis de détecter à l'issue de l'analyse une éventuelle contamination extérieure en AVK survenue au cours de la réalisation du protocole d'extraction.

### 3. RÉSULTATS DE L'ÉTUDE

#### 3.1. DESCRIPTION DE LA POPULATION FÉLINE ÉTUDIÉE

La population féline étudiée se composait de 289 individus. L'ensemble de leurs caractéristiques sont décrites et résumées dans la *Figure 11*. Les données complètes de chaque individu sont disponibles en annexe (*Annexe 1*).



*Figure 11 - Description de la population féline étudiée*

### 3.1.1. L'ORIGINE GÉOGRAPHIQUE

Parmi les 289 échantillons recueillis, 223 ont été récoltés en France (77,2 %) et 66 à Namur en Belgique (22,8 %). En France, les prélèvements provenaient de cinq départements de la région Auvergne-Rhône-Alpes dans le sud-est de la France : 183 d'Ardèche (63,3 %), 27 dans la Drôme (9,3 %), six de la Loire (2,1 %), un de la Haute-Loire (0,4 %) et six du Rhône (2,1 %). Tous les chats issus de la ville de Namur étaient des chats domestiques errants.

### 3.1.2. LES CARACTÈRES GÉNÉRAUX : SOUS-TYPE DE POPULATION, SEXE, STÉRILISATION, ÂGE, RACE

Deux populations distinctes de chats ont été échantillonnées : les chats domestiques appartenant à un propriétaire connu, au nombre de 101 (34,9 %), et les chats domestiques errants dans les villes et dans les campagnes, plus nombreux avec 188 individus (65,1 %). Pour 182 prélèvements (63,0%), le sexe du chat était inconnu. Le reste de l'effectif se répartissait en 23,9 % de femelles et 13,1 % de mâles. La stérilisation ou non de chaque individu était néanmoins connue : 171 n'étaient pas stérilisés (59,2 %) et 118 l'était (40,8 %). La race européenne prédominait largement (99,3%) et seulement deux individus était de race (0,7 %). Concernant l'âge des individus, il était rarement connu avec précision notamment pour les chats errants. Il était alors estimé par les vétérinaires après analyse de la dentition. La population comportait principalement des jeunes adultes d'un à trois ans (78,5 %), et beaucoup moins d'adultes plus âgés (6,9 % d'individus entre quatre et sept ans et 8,7% de plus de sept ans) ou de chatons de moins d'un an (5,9 %).

### 3.1.3. LE MILIEU ET LE MODE DE VIE

Afin de qualifier le milieu de vie des individus, trois types de zones ont été définies : les zones urbaines correspondant aux communes de plus de 2 000 habitants et avec des habitations groupées et collectives, les zones périurbaines associées aux communes de plus de 2000 habitants et avec des habitations individuelles situées à proximité d'un centre urbain, et les zones rurales composées de communes de moins de 2 000 habitants. La majorité des chats (63,7 %), c'est-à-dire 183 individus, était issue d'une zone urbaine. Le reste de la population se répartissait en 95 individus provenant d'une zone rurale (32,9 %) et dix de zones péri-urbaines (3,4%). Le mode de vie décrivait l'accès ou non à l'extérieur. 190 individus (65,7 %) vivaient strictement à l'extérieur et n'avaient pas accès à l'intérieur. Parmi eux, on décomptait les 188 chats errants, soit 98,9 %, et 2 chats de propriétaires, soit 1,1 %. Le reste des chats appartenant à un particulier avaient en majorité accès à l'extérieur et à l'intérieur d'une habitation avec 82 individus (28,4 %) par rapport à une minorité de 17 individus vivant strictement à l'intérieur (5,9 %).

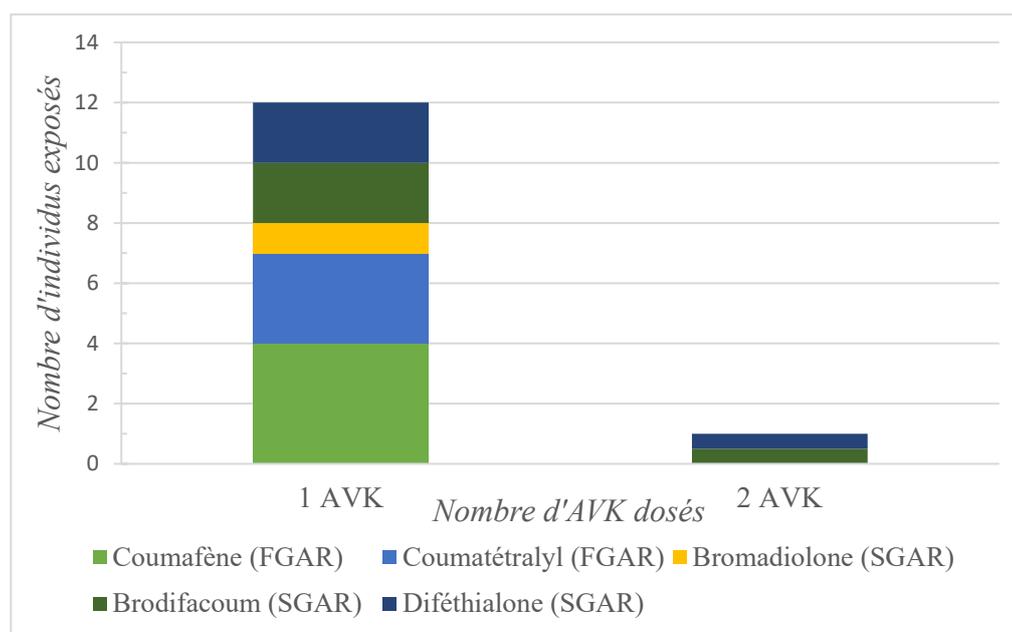
## 3.2. DESCRIPTION DES INDIVIDUS EXPOSÉS AUX AVK

### 3.2.1. LES AVK IDENTIFIÉS

Sur les 289 prélèvements de matières fécales de chat, seuls 13 présentaient des traces d'un ou plusieurs AVK (*Tableau XXIV*). Ce résultat témoignait d'une exposition aux RA de la population féline étudiée à une prévalence de 4,5 %. Sur ces 13 échantillons, 12 contenaient un seul AVK et un contenait deux AVK différents (*Figure 12*). Parmi les 12 expositions uniques, sept ont été exposés à un FGAR, et plus précisément quatre à du coumafène et trois à du coumatétralyl. Cinq individus ont été exposés un SGAR : un à la bromadiolone, deux au brodifacoum et deux à la diféthialone. L'unique échantillon multi-exposé présentait une exposition à deux SGAR, le brodifacoum et la diféthialone.

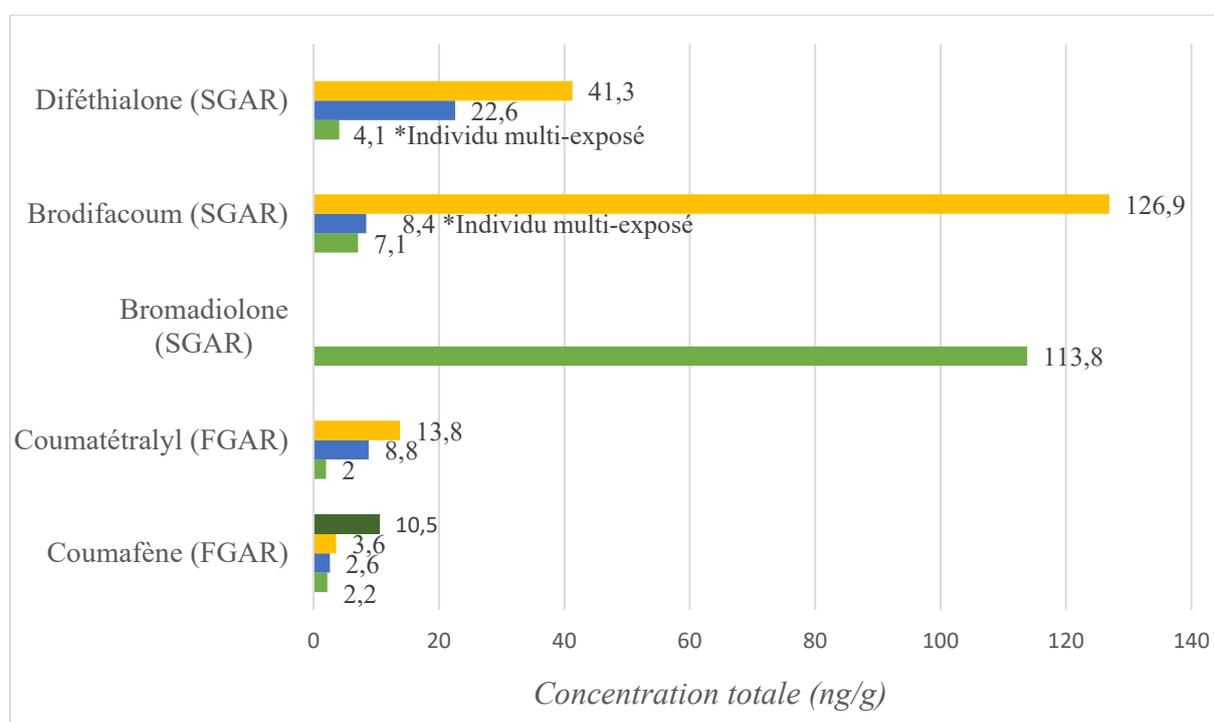
*Tableau XXIV - Résultats du dosage quantitatif des 13 individus exposés*

N°	AVK dosé	Concentration en isomère cis (ppb)	Concentration en isomère trans (ppb)	Concentration totale (ng/g)	Pourcentage en isomère cis (%)	Pourcentage en isomère trans (%)	Concentration totale en AVK (ng/g)
25	Brodifacoum	81,6	45,3	126,9	64,3	35,7	126,9
51	Bromadiolone	35,5	78,3	113,8	31,2	68,8	113,8
85	Diféthialone			22,6	100	0	22,6
96	Brodifacoum	2,4	6,0	8,4	28,6	71,4	12,5
	Diféthialone			4,1	100	0	
135	Coumatétralyl			2,0			2,0
182	Coumatétralyl			13,8			13,8
199	Diféthialone			41,3	100	0	41,3
205	Coumatétralyl			8,8			8,8
235	Coumafène			2,2			2,2
239	Coumafène			10,5			10,5
260	Coumafène			2,6			2,6
267	Coumafène			3,6			3,6
284	Brodifacoum	7,1		7,1	100	0	7,1



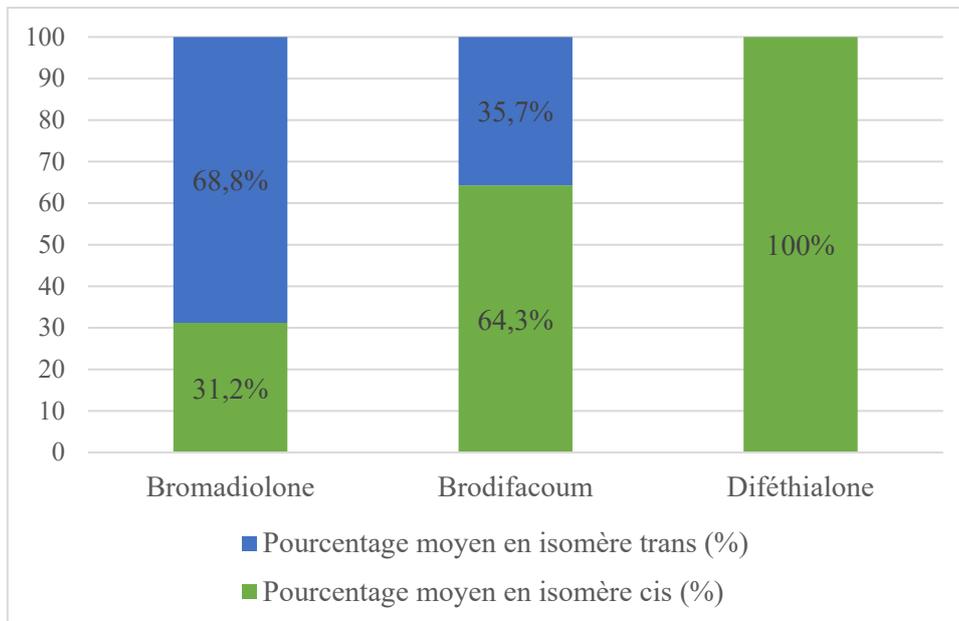
*Figure 12 - Répartition des individus exposés selon la nature des AVK retrouvés et leur nombre*

Concernant les concentrations en FGAR détectées, c'est-à-dire celles du coumafène et du coumatétralyl (*Figure 13*), la concentration médiane était de 3,6 ng/g. Les valeurs de concentration extrêmes ont été atteintes par le coumatétralyl et étaient comprises entre 2,0 et 13,8 ng/g. La concentration médiane en SGAR, c'est-à-dire en bromadiolone, brodifacoum et diféthialone, était de 22,6 ng/g. La concentration minimale était de 4,1 ng/g en diféthialone et celle maximale était de 126,9 ng/g en brodifacoum. L'individu multi-exposé présentait des concentrations inférieures à la médiane des SGAR, c'est-à-dire 4,1 ng/g en diféthialone, correspondant au minimum des SGAR, et 8,4 ng/g en brodifacoum.



*Figure 13 - Concentrations d'AVK (ng/g) retrouvées chez les individus exposés*

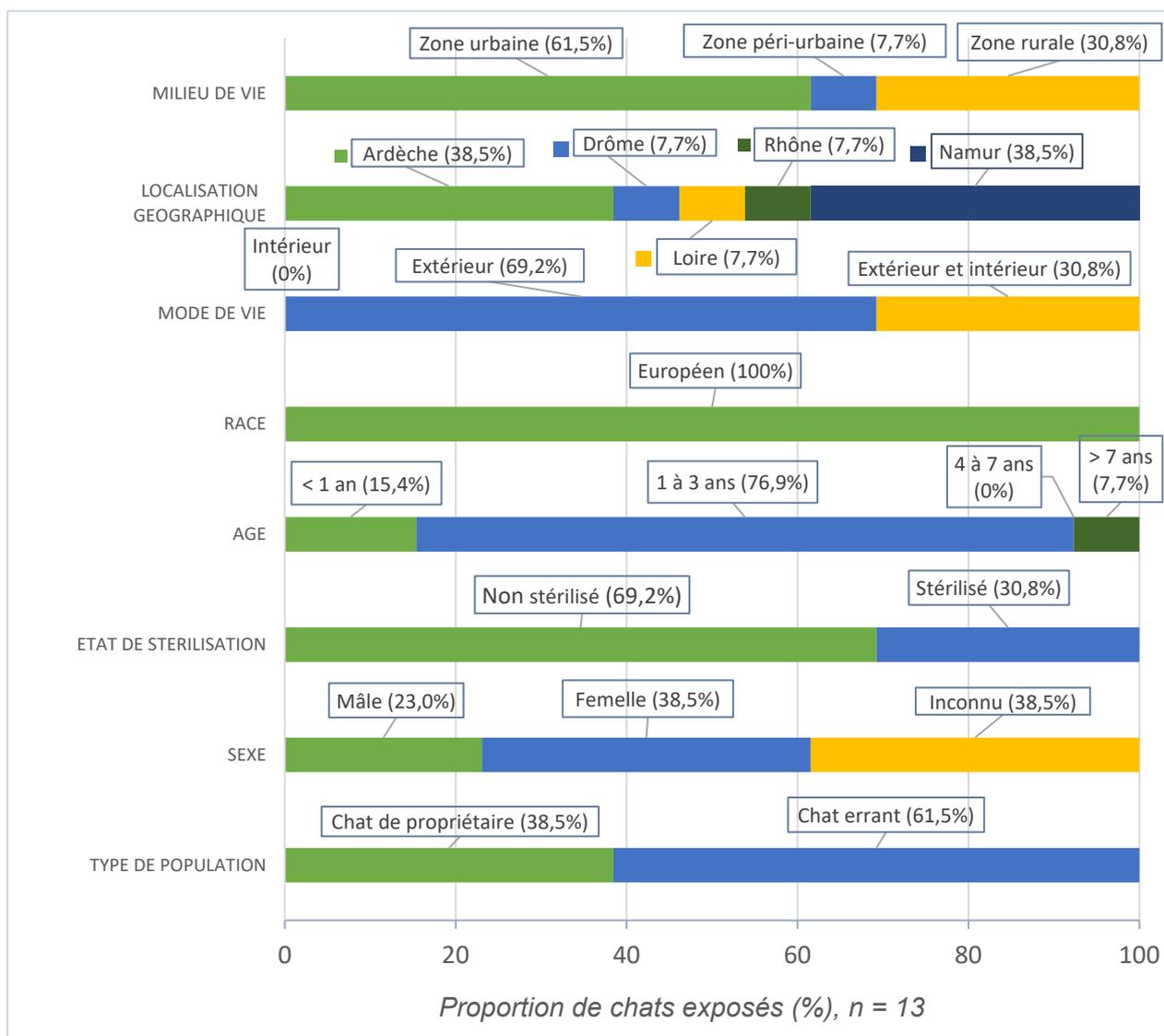
Penchons-nous à présent pour les SGAR sur leur ratio en diastéréoisomères. Le pourcentage moyen d'isomères cis du brodifacoum dans les matières fécales des trois chats exposés (*Figure 14*) était de  $64,3 \pm 35,7$  %, avec une valeur inférieure à 28,6 % et une valeur supérieure à 100 %. Le pourcentage moyen d'isomères cis de la diféthialone dans les matières fécales des trois chats exposés était de  $100 \pm 0$  %. Le pourcentage d'isomères trans de la bromadiolone dans les fèces de l'unique chat exposé à la bromadiolone était de 68,8 %.



*Figure 14 - Proportion moyenne en isomères cis et trans des SGAR retrouvés chez les individus exposés (n = 5)*

### 3.2.2. DESCRIPTION DE LA SOUS-POPULATION EXPOSÉE

L'ensemble des caractéristiques de la sous-population exposée à au moins un AVK est décrit et résumé dans la *Figure 15*. Les données complètes de chaque individu exposé sont disponibles en annexe (*Annexe 1*).



*Figure 15 - Description des caractéristiques des individus exposés*

Sur les 13 chats exposés (*Figure 15*), cinq (38,5 %) appartenait à un propriétaire et huit (61,5 %) étaient des chats errants. Concernant leur localisation d'origine (*Figure 16*), cinq (38,5 %) provenaient de Namur en Belgique et étaient tous des chats errants, et huit (61,5 %) de France dans la région Auvergne-Rhône Alpes avec cinq chats de propriétaires et trois chats errants. Concernant l'exposition en France, cinq individus (38,5 %) étaient localisés en Ardèche (07) dont l'individu multi-exposé, un individu (7,7 %) dans la Drôme (26), un dans la Loire (42) et un dans le Rhône (69).

À Namur, les individus ont principalement été exposés à un FGAR, le coumafène, avec quatre individus positifs, contre 1 seul exposé à un SGAR, le brodifacoum. En France, les composés détectés chez les cinq chats ardéchois étaient plus variés avec trois individus positifs à un FGAR, le coumatétralyl, et deux positifs à des SGAR, c'est-à-dire le brodifacoum et la diféthialone pour l'individu multi-exposé et uniquement le brodifacoum pour l'autre. L'exposition des trois individus français restant concernaient des SGAR avec un individu positif à la bromadiolone dans la Drôme et deux positifs à la diféthialone respectivement dans le Rhône et la Loire.

Par ailleurs, huit chats étaient issus d'un milieu urbain (61,5 %) en comptant les cinq chats exposés à Namur, quatre d'un milieu rural (30,8 %) et un seul d'un milieu péri-urbain (7,7 %).

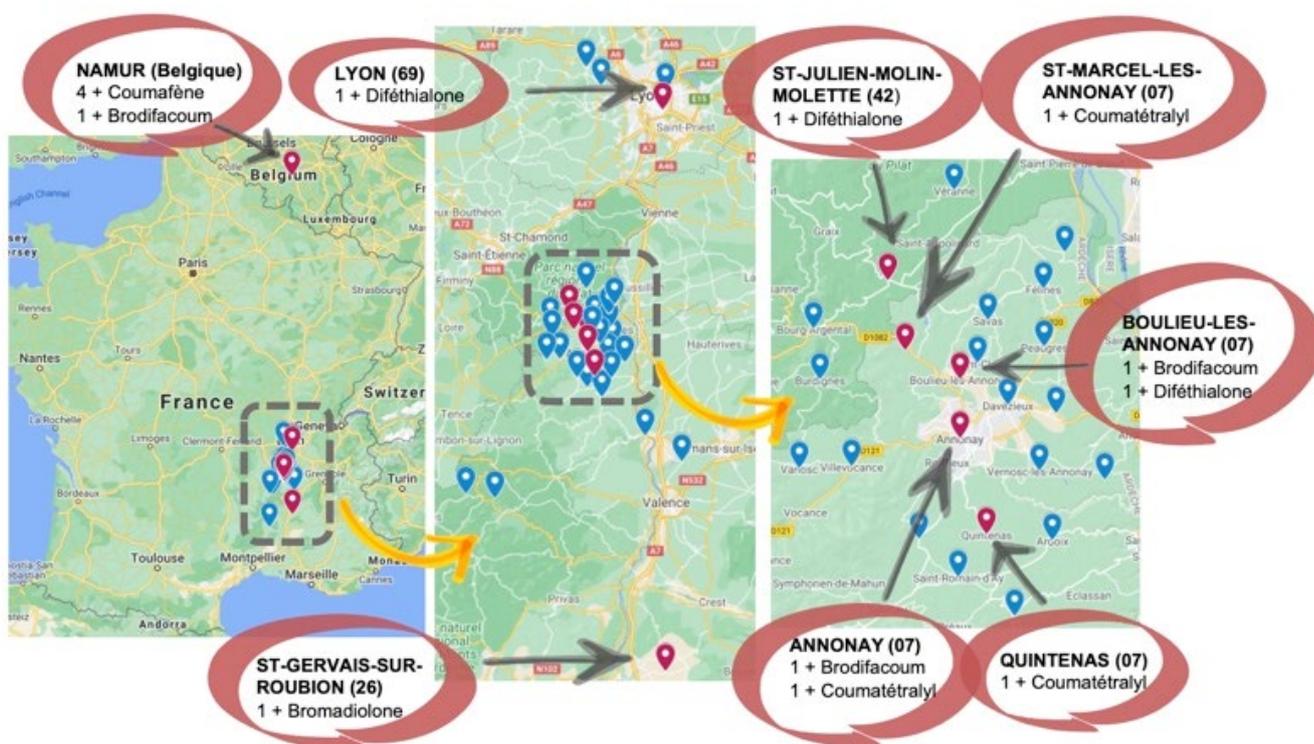


Figure 16 - Carte de la localisation géographique des 13 individus exposés aux AVK

(Individus exposés en rouge, individus non exposés en bleue)

De plus, les 13 chats exposés avaient tous accès à l'extérieur et étaient des chats de race européenne (Figure 15). La proportion entre mâles et femelles était proche avec respectivement trois (23,0 %) et cinq individus (38,5 %). Le sexe de cinq chats (38,5 %) restait néanmoins inconnu. En revanche, on comptait également plus d'individus non stérilisés que d'individus stérilisés, c'est-à-dire respectivement neuf chats (69,2 %) contre quatre (30,8 %). Par ailleurs, cette sous-population exposée était jeune à l'image de la population d'étude avec une grande majorité de jeunes adultes d'un à trois ans, au nombre de dix (76,9 %), deux individus de moins d'un an (15,4 %) et 1 seul individu de plus de sept ans (7,7 %).



### 3.3. INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS ET DISCUSSION

#### 3.3.1. DES FACTEURS FAVORISANT L'EXPOSITION DES CHATS AUX AVK

Un des objectifs de l'étude était de déterminer un profil « type » de chat domestique favorisant une exposition aux RA. Mais, le nombre d'individus positifs était insuffisant pour réaliser une analyse statistique nous permettant d'émettre une telle conclusion. Néanmoins, certaines conditions semblant favoriser l'exposition des chats domestiques aux RA sont ressorties de l'échantillonnage.

L'accès à l'extérieur des chats est apparu comme le premier facteur favorisant leur exposition. En effet, tous nos chats exposés, qu'ils soient errants ou qu'ils appartiennent, à un propriétaire, avaient un accès libre à l'extérieur. Par ailleurs, du fait de leurs instincts explorateur et prédateur, les chats parcourent largement différents environnements pouvant expliquer la variété de molécules identifiées et la multi-exposition.

De plus, la stérilisation semblerait exercer une légère influence sur le risque d'exposition car les chats non stérilisés avaient une positivité de 5,3 % contre 3,3 % pour les chats stérilisés. Les hormones sexuelles peuvent influencer le mode de vie des félins. En effet, les chats entiers sont plus actifs, parcourent de plus longues distances et contrôlent un territoire plus vaste que les chats stérilisés. Or, les chats ont également conservé un instinct de chasse et de prédation par rapport aux chiens. Les rongeurs empoisonnés étant moins alertes peuvent alors être des proies faciles (*Crowley et al.*, 2018).

En outre, le risque d'exposition des chats errants pourrait être plus important que pour les chats appartenant à un propriétaire. En effet, les chats errants n'ont pas un accès libre à une ressource alimentaire comme de la nourriture industrielle à l'inverse des chats de propriétaire. Ils doivent rechercher leur nourriture pour répondre à leurs besoins. Ils pourraient donc avoir un comportement de chasse plus important les rendant plus à risque de consommer des rongeurs intoxiqués et d'être exposés à un AVK. Or, l'étude montrait une positivité des chats errants et des chats de propriétaire proche, respectivement de 4,3 % et 5,0 %. Ce résultat pourrait suggérer que malgré la domestication, nos félins ont conservé un certain instinct de prédation même s'ils n'ont pas le besoin de chasser pour se nourrir. Une étude à plus grande échelle pourrait peut-être nous permettre de confirmer cette hypothèse.

#### 3.3.2. LES ORIGINES POSSIBLES DE L'EXPOSITION DES CHATS AUX AVK

##### 3.3.2.1. *LES SOURCES D'EXPOSITION AUX FGAR*

Parmi les sept chats exposés à un FGAR, quatre étaient porteurs de coumafène et étaient tous des chats errants provenant d'une zone urbaine de Namur en Belgique. Or, le coumafène n'est de nos jours plus utilisé pour la lutte moderne contre les rongeurs en ville. Il est utilisé

comme anticoagulant et médicament humain pour la prévention des risques de thromboembolie. Des cas d'intoxication infantile au coumafène ont en effet été décrits dans ce cadre d'utilisation (*Senhadji et al., 2020*). Concernant l'origine de la contamination de ces chats, plusieurs hypothèses seraient envisageables. D'anciens stocks de coumafène pourraient encore être utilisés comme mort-aux-rats exposant les chats de manière primaire ou secondaire. Un empoisonnement malveillant ne serait pas à exclure non plus. Par ailleurs, une contamination par les eaux usées contenant des résidus de médicaments à base de coumafène consommés par les chats ou leurs proies serait également envisageable. L'ingestion directe des médicaments humains à base de coumafène resterait quant à elle beaucoup moins probable étant donné que les quatre chats sont errants et n'ont en théorie pas accès à l'intérieur d'une habitation.

En France, les trois autres chats exposés à un FGAR étaient porteurs de coumatétralyl. Or cet AVK est le moins rémanent dans l'organisme et disparaît donc rapidement. L'exposition secondaire par prédation paraît plus probable et suggérerait même un comportement prédateur régulier chez ces individus.

### 3.3.2.2. LES SOURCES D'EXPOSITION AUX SGAR

L'analyse du ratio des diastéréoisomères de chaque SGAR retrouvé permet d'identifier le mode de contamination des individus exposés, c'est-à-dire s'il s'agit d'une contamination primaire en ingérant directement l'appât ou s'il agit d'une exposition secondaire par ingestion d'un rongeur intoxiqué.

En effet, comme nous l'avons vu précédemment (*Damin-Pernik et al., 2016 ; Damin-Pernik et al., 2017 ; Fourel et al., 2017 ; Lattard et Benoit, 2018*), chaque SGAR est un mélange de pair de diastéréoisomères cis et trans en proportions différentes dans les appâts commercialisés en Europe. Tous les SGAR excepté la bromadiolone contiennent une quantité plus importante d'isomères cis que d'isomères trans. Or, sachant que le diastéréoisomère le plus abondant est également le plus rémanent dans l'organisme, les rongeurs vont présenter des résidus composés presque exclusivement du diastéréoisomère le plus persistant avec une modification des proportions en diastéréoisomères par rapport à la substance active d'origine. Ainsi, si l'animal consomme un rongeur intoxiqué, il est exposé principalement ou presque exclusivement au diastéréoisomère le plus rémanent, c'est-à-dire la forme trans pour la bromadiolone et la forme cis pour les autres SGAR. En revanche, s'il consomme directement l'appât, il est exposé au couple de diastéréoisomère, à l'exception de la diféthialone qui est presque uniquement composé d'isomère cis.

Dans notre étude (*Tableau XXIV*), parmi les six chats exposés aux SGAR, les résidus retrouvés chez trois d'entre eux, le numéro 25 exposé au brodifacoum, le numéro 51 exposé à la bromadiolone et le numéro 96 doublement exposé au brodifacoum et à la diféthialone, étaient composés des deux diastéréoisomères cis et trans. Cela suggérerait une exposition primaire par consommation directe d'un appât pour ces trois chats. D'après l'étude de Mignard (*Mignard, 2019*), l'exposition primaire serait plus concevable chez les chiens du fait de leur comportement explorateur et de leur attirance pour l'appétence des appâts. Chez le chat, la consommation délibérée et tel quel des appâts est plus difficile à envisager. Un empoisonnement volontaire

avec des appâts faits maison ne serait donc pas écarter pour ces trois chats malgré qu'ils soient asymptomatique.

Un seul chat exposé à un SGAR, le numéro 284, contenait uniquement des résidus de brodifacoum composés exclusivement de son diastéréoisomère le plus persistant, l'isomère cis, ce qui suggérerait une exposition secondaire par ingestion d'au moins un rongeur intoxiqué.

Concernant les chats exposés à la diféthialone, qu'ils aient consommés un appât ou un rongeur intoxiqué, les résidus ne possédaient que la forme cis à l'image de la composition exclusive des appâts. Il est donc impossible de différencier une exposition primaire d'une exposition secondaire pour les individus exposés à la diféthialone.

Cependant, il est à noter que la représentativité de la composition en diastéréoisomères des résidus dans la matrice fécale par rapport à ceux dans la matrice hépatique n'a jamais été étudiée. Il est possible que les isomères les plus persistants restent dans le foie, ce qui augmenterait la proportion d'isomères moins persistants dans les fèces. Des études seront nécessaires pour répondre à ce point précis.

### 3.3.3. DES DIFFÉRENCES D'EXPOSITION AUX AVK ENTRE FAUNES SAUVAGE ET DOMESTIQUE

#### 3.3.3.1. *EXPLICATION DU CHOIX DE LA MATRICE BIOLOGIQUE UTILISÉE*

Puisque notre objectif est d'évaluer l'exposition à des doses relativement faible en AVK, l'échantillon biologique le plus sensible est le foie. Cependant, le prélèvement est invasif et n'est pas compatible avec une étude d'évaluation de l'exposition sur un animal vivant. Le plasma est très souvent utilisé, mais n'est pas le plus approprié non plus pour ce type d'étude pour différentes raisons. Tout d'abord, le prélèvement sanguin reste invasif et nécessite un geste technique. Par ailleurs, son utilisation conduit à de nombreux faux négatifs car la circulation plasmatique des FGAR est transitoire et se produit à des niveaux relativement bas, bien inférieurs aux concentrations hépatiques. Elle devient ainsi rapidement indétectable (*Vandenbroucke et al.*, 2008). Par exemple, une étude a montré que la distribution de la bromadiolone dans le plasma à l'état d'équilibre n'était que de 0,4 % par rapport au reste de sa répartition dans l'organisme d'un rat (*Chetot et al.*, 2020).

Des études récentes prouvent que les échantillons fécaux, bien que moins sensibles que le foie, peuvent être une alternative acceptable et non invasive pour la détection des anticoagulants. En effet, comme nous l'avons vu, les AVK étant soumis à un cycle entéro-hépatique possèdent une demi-vie hépatique longue et sont éliminés par voie fécale. En effet, chez des renards, la bromadiolone a été retrouvée dans les matières fécale à des concentrations 30 à 50 fois supérieures à celles du plasma et reste détectable pendant plus de 25 jours après administration (*Sage et al.*, 2010). Une étude comparative entre les détections hépatique et fécale des AVK chez le renard a également montre une détection satisfaisante des AVK dans les matières fécales sur un échantillon malgré quelques faux négatifs rapportés (*Seljetun et al.*, 2020b).

### 3.3.3.2. UNE EXPOSITION LIMITÉE AUX AVK DES CARNIVORES DOMESTIQUES

Dans notre étude, la prévalence d'exposition des chats domestiques aux RA était plutôt faible, de l'ordre de 4,5 %. Dans l'étude de Mignard (*Mignard, 2019*), la prévalence d'exposition des chiens aux RA en Auvergne-Rhône-Alpes, après analyses également sur matrice fécale, était également faible, de l'ordre de 2,6 %.

Ces prévalences pourraient néanmoins être sous estimées en raison de la matrice biologique utilisée. Or, en Norvège, des études, évaluant l'exposition des canidés sauvages et domestiques en utilisant également des excréments, ont montrées que sur 110 prélèvements fécaux de chiens, un seul présentait des résidus d'AVK, en particulier le difénacoum (*Seljetun et al., 2020a*), alors que la prévalence chez les renards était de 50 % (*Seljetun et al., 2019*).

Par ailleurs, une étude menée en France, à partir d'excréments de renards collectés dans une zone où le campagnol terrestre est abondant, rapportait une prévalence d'exposition de 23 % (*Fourel et al., 2018*). Chez les lynx roux de Californie, à la suite de dosages sur prélèvements plasmatiques, l'exposition a été signalée comme étant proche de 39 % (*Serieys et al., 2015*). Des niveaux d'exposition beaucoup plus élevés sont ainsi rapportés chez les canidés et les félidés sauvages par rapport à ceux domestiques, même lorsque le suivi est effectué sur les matières fécales.

Cette différence d'exposition entre canidés et félidés domestiques et sauvages pourrait être en partie due à l'inclusion d'échantillons d'individus n'ayant pas d'accès à l'extérieur. Néanmoins, après les avoir exclus dans notre étude et celle de *Mignard*, les prévalences d'exposition, de 4,8 % pour les chats et 3,6 % pour les chiens, étaient encore bien inférieures à celles rapportées pour la faune, tout en considérant que 9,8 % des chiens vivaient dans des espaces ouverts comme des fermes et que 65 % des chats étaient errants.

Cette exposition relativement faible des chiens et des chats domestiques suggérerait que les conditions d'utilisation des RA, notamment l'ajout d'un agent amer dans les appâts (*Hansen et al., 1993 ; Lei et al., 2015*) et l'obligation des boîtes d'appâtage sécurisées (*Lefebvre et al., 2017*), permettent de limiter leur exposition. Malgré ces précautions, il existe malheureusement encore des cas d'intoxication par acte de malveillance ou d'origine accidentelle lorsque les appâts sont mal rangés ou mal utilisés par les propriétaires.

## CONCLUSION

En France, les RA sont le traitement de choix pour contrôler les populations invasives de rongeurs nuisibles. Leur double emploi en tant que produits biocide et phytopharmaceutique expose inévitablement la faune sauvage mais également nos animaux domestiques. La faune sauvage s'expose principalement par une contamination secondaire en ingérant des proies intoxiquées alors que les chiens sont surtout victimes d'une exposition primaire en consommant des appâts mal utilisés. Concernant les chats domestiques, notre étude montre l'existence d'une exposition asymptomatique à la fois d'origines primaire et secondaire. L'exposition des carnivores domestiques reste néanmoins très limitée par rapport à la faune sauvage. Ce constat suggère une bonne efficacité des mesures de réglementation mises en place pour limiter l'exposition des espèces non-cibles en particulier les animaux domestiques. Il serait intéressant d'élargir l'étude à d'autres régions françaises afin de définir un profil « type » de chats domestiques significativement plus à risque de s'exposer aux rodenticides anticoagulants.

Cette étude a donné suite à la rédaction de l'article suivant qui compare l'exposition asymptomatique des chiens et des chats aux RA :

MAHJOUB T., KRAFFT E., GARNIER L., MIGNARD A., HUGNET C., LEFEBVRE S., FOUREL I., BENOIT E. and LATTARD V. (2022). Asymptomatic Anticoagulant Rodenticide Exposure in Dogs and Cats—A French and Belgian Rural and Urban Areas Study [en ligne]. *Frontiers in Toxicology*.

Disponible sur : <https://doi.org/10.3389/tox.2022.907892> [consulté le 27 juin 2022]



## BIBLIOGRAPHIE

ANTHOINE E. et al. (2019). *Proposition de loi visant à la stérilisation obligatoire des chats errants* [en ligne]. Assemblée Nationale, Constitution du 4 octobre 1958, quinzième législature, n°1894, 30 avril 2019, 4 p. Disponible sur : [https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/textes/115b1894\\_proposition-loi.pdf](https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/textes/115b1894_proposition-loi.pdf) [consulté le 28 août 2021]

AGENCE REGIONALE DE SANTE (A.R.S.) BOURGOGNE-FRANCHE-COMTE (2021). Hantavirus dus à des rongeurs infectés : mesures de prévention, sur *ARS Bourgogne-Franche-Comté* [en ligne]. Disponible sur : <https://www.bourgogne-franche-comte.ars.sante.fr/ils-sont-dus-certaines-especes-de-rongeurs-en-savoir-plus-sur-les-hantavirus> [consulté le 14 août 2021]

ANDRU J. (2012). *Les populations invasives de rongeurs en milieu agricole : une étude menée dans des cultures de grande échelle, les plantations de palmiers à huile en Indonésie : Approche paysagère, génétique et écotoxicologique* [en ligne]. Thèse de doctorat universitaire spécialité physiologie, biologie des organismes, populations, interactions. Lyon : Université Claude Bernard, 178p. Disponible sur : <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00984597/document> [consulté le 4 septembre 2022]

ASSEMBLEE NATIONALE (2016). *Loi du 8 août 2016 pour la reconquête de la biodiversité, de la nature et des paysages* [en ligne]. Journal Officiel de la République française, n° 184, du 9 août 2016, 64p. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/loi/2016/8/8/DEVL1400720L/jo/texte> [consulté le 16 juillet 2022]

AYRAL F. (2015). *Vers une surveillance des zoonoses associées aux rats (Rattus norvegicus)* [en ligne]. Thèse de doctorat universitaire spécialité modèles, méthodes et algorithmes en biologie, santé et environnement. Grenoble : Université Grenoble Alpes, 318p. Disponible sur : <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01214325/document> [consulté le 4 septembre 2022]

BAUD F. et GARNIER R. Intoxications par produits phytosanitaires. Rodenticides. In : BAUD F. et GARNIER R. (2017). *Toxicologie clinique. 6ème édition*. Cachan : Lavoisier, pp. 1027-1030.

BERNY P., VELARDO J., PULCE C., D'AMICO A., KAMMERER M. et LASSEUR R. (2010). Prevalence of anticoagulant rodenticide poisoning in humans and animals in France and substances involved [en ligne]. *Clinical Toxicology*, Volume 48, n° 9, pp. 935-941. Disponible sur : <https://doi.org/10.3109/15563650.2010.533678> [consulté le 4 septembre 2022]

BERNY P. (2018a). Intoxication par les rodenticides anticoagulants. *PratiqueVet*, n° 53, pp. 192-197.

BERNY P. (2018b). Les intoxications par les rodenticides anticoagulants. *PratiqueVet*, n° 158, pp. 24-29.

BERNY P. et QUEFFÉLEC S. (2014). *Guide pratique de toxicologie clinique vétérinaire*. Paris : Med'Com, pp. 98-101.

BERNY P.J., BURONFOSSE T., BURONFOSSE F., LAMARQUE F. et LORGUE G. (1997). Field evidence of secondary poisoning of foxes (*Vulpes vulpes*) and buzzards (*Buteo buteo*) by bromadiolone, a 4-year survey [en ligne]. *Chemosphere*. Volume 35, n°8, pp. 1817-1829. Disponible sur : [https://doi.org/10.1016/S0045-6535\(97\)00242-7](https://doi.org/10.1016/S0045-6535(97)00242-7) [consulté le 4 septembre 2022]

BLOCKER T.L. et ROBERTS B.K. (1999). Acute tracheal obstruction associated with anticoagulant rodenticide intoxication in a dog [en ligne]. *J Small Anim Pract*, Volume 40, n°12, pp 577-580. Disponible sur : <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.1999.tb03025.x> [consulté le 4 septembre 2022]

BOYLE C.M. (1960). Case of Apparent Resistance of *Rattus norvegicus* Berkenhout to Anticoagulant Poisons [en ligne]. *Nature*. n° 188, pp. 517-525. Disponible sur : <https://doi.org/10.1038/188517a0> [consulté le 4 septembre 2022]

CAMBOURNAC M. (2015). Conduite à tenir face à une intoxication aux anticoagulants antivitamin K. *PratiqueVet*. Volume 50, n° 132, pp. 688-691.

CEFIC. EUROPEAN BIOCIDAL PRODUCTS FORUM (2015). *Utilisation durable des rodenticides en tant que biocides au sein de l'Union Européenne*. In : Cefic - The European Chemical Industry Council (2015), Bruxelles, 20 p. Disponible sur : [https://hnlkg4f5wdw34kx1a1e9ygem-wpengine.netdna-ssl.com/wp-content/uploads/2017/01/FR\\_Sustainable-use-of-rodenticides-as-biocide.pdf](https://hnlkg4f5wdw34kx1a1e9ygem-wpengine.netdna-ssl.com/wp-content/uploads/2017/01/FR_Sustainable-use-of-rodenticides-as-biocide.pdf) [consulté le 3 septembre 2021]

CENTRE ANTIPOISON BELGE (2018a). *Intoxication aux raticides anticoagulants chez le chien et le chat* [en ligne]. Disponible sur : <https://www.centreatipoisons.be/professionnels-de-la-sant/articles-pour-les-v-t-rinaires/intoxication-aux-raticides-anticoagulants> [consulté le 1 mai 2022]

CENTRE ANTIPOISON BELGE (2018b). *Intoxication aux raticides à base d'alpha-chloralose chez le chien et le chat* [en ligne]. Disponible sur : <https://www.centreatipoisons.be/professionnels-de-la-sant/articles-pour-les-v-t-rinaires/intoxication-aux-raticides-base-dalpha> [consulté le 24 juillet 2022]

CHAMBERS L.K., LAWSON M.A. et HINDS L.A. (1999). Biological control of rodents : the case of fertility control using immunocontraception. In : SINGLETON G. R., HINDS L. A., LEIRS H., and CANBERRA Z. Z. (1999) *Research Ecologically-based management of rodent pests*. Australie : Australian Centre for International Agricultural, pp. 215-242.

CHATRON N. (2017). *VKORC1 et résistance aux antivitamin K : étude par modélisation moléculaire* [en ligne]. Thèse de doctorat universitaire, spécialité biologie moléculaire. Paris : Université Paris-Saclay – École Nationale Supérieure de Cachan, 173p. Disponible sur : [https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01540438/file/73000\\_CHATRON\\_2017\\_archivage.pdf](https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01540438/file/73000_CHATRON_2017_archivage.pdf) [consulté le 10 septembre 2022]

CHELOT T., MOUETTE-BONNET M., TAUFANA S., FOUREL I., LEFEBVRE S., BENOIT E. et LATTARD V. (2020). Differences in Teratogenicity of Some Vitamin K Antagonist Substances Used as Human Therapeutic or Rodenticide Are Due to Major Differences in Their Fate after an Oral Administration [en ligne]. *Toxicology Letters*, Vol. 333, pp. 71–79. Disponible sur : <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02912635/document> [consulté le 12 juin 2022]

CHUA C., HUMAIDI M., NEVES E. S., MAILEPESSOV D., CHING NG L. et AIK J. (2022). VKORC1 mutations in rodent populations of a tropical city-state as an indicator of anticoagulant rodenticide resistance [en ligne]. *Scientific Reports*, Volume 12, pp. 1-8. Disponible sur : <https://www.nature.com/articles/s41598-022-08653-8> [consulté le 24 juin 2022]

COEURDASSIER M., BERNY P., COUVAL G., DECORS A., JACQUOT M., QUEFFELEC S., QUINTAINE T., GIRAUDOUX P. (2014). Évolution des effets non intentionnels de la lutte chimique contre le campagnol terrestre sur la faune sauvage et domestique [en ligne]. *Fourrages*, n°220, pp. 3275-335. Disponible sur : [https://hal.inrae.fr/hal-02631020/file/F220--Coeurdassier\\_1.pdf](https://hal.inrae.fr/hal-02631020/file/F220--Coeurdassier_1.pdf) [consulté le 24 juin 2022]

COMMISSION EUROPÉENNE. (2016). *Règlement (UE) 2016/1179 de la Commission du 19 juillet 2016 modifiant, aux fins de son adaptation au progrès technique et scientifique, le règlement (CE) n°1272/2008 du Parlement européen et du Conseil relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges* [en ligne]. Journal officiel de l'Union Européenne, n° 195, du 20 juillet 2016, pp. 11-25. Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32016R1179> [consulté le 13 septembre 2021]

COMMISSION EUROPÉENNE. (2017a) *Règlement d'exécution (UE) 2017/1376 de la Commission du 25 juillet 2017 renouvelant l'approbation de la warfarine en tant que substance active en vue de son utilisation dans les produits biocides du type de produits 14* [en ligne]. Journal officiel de l'Union Européenne, n° L 194, du 26 juillet 2017, pp. 9-11. Disponible sur : <https://op.europa.eu/es/publication-detail/-/publication/dbadc047-71c6-11e7-b2f2-01aa75ed71a1/language-fr/format-PDF/source-239358483> [consulté le 31 octobre 2021]

COMMISSION EUROPÉENNE. (2017b) *Règlement d'exécution (UE) 2017/1377 de la Commission du 25 juillet 2017 renouvelant l'approbation de la chlorophacinone en tant que substance active en vue de son utilisation dans les produits biocides du type de produits 14* [en ligne]. Journal officiel de l'Union Européenne, n° L 194, du 26 juillet 2017, pp. 15-17. Disponible sur : <https://op.europa.eu/es/publication-detail/-/publication/3d6a4486-71c5-11e7-b2f2-01aa75ed71a1/language-fr/format-PDF/source-239358452> [consulté le 31 octobre 2021]

COMMISSION EUROPÉENNE. (2017c) *Règlement d'exécution (UE) 2017/1378 de la Commission du 25 juillet 2017 renouvelant l'approbation du coumatétralyl en tant que substance active en vue de son utilisation dans les produits biocides du type de produits 14* [en ligne]. Journal officiel de l'Union Européenne, n° L 194, du 26 juillet 2017, pp. 21-23. Disponible sur : <https://op.europa.eu/es/publication-detail/-/publication/a974594e-71c5-11e7-b2f2-01aa75ed71a1/language-fr/format-PDF/source-239358483> [consulté le 31 octobre 2021]

COMMISSION EUROPÉENNE. (2017d) *Règlement d'exécution (UE) 2017/1379 de la Commission du 25 juillet 2017 renouvelant l'approbation du difénacoum en tant que substance active en vue de son utilisation dans les produits biocides du type de produits 14* [en ligne]. Journal officiel de l'Union Européenne, n° L 194, du 26 juillet 2017, pp. 27-29. Disponible sur : <https://op.europa.eu/es/publication-detail/-/publication/10f95b21-71c6-11e7-b2f2-01aa75ed71a1/language-fr/format-PDF/source-239358452> [consulté le 31 octobre 2021]

COMMISSION EUROPÉENNE. (2017e). *Règlement d'exécution (UE) 2017/1380 de la Commission du 25 juillet 2017 renouvelant l'approbation de la bromadiolone en tant que substance active en vue de son utilisation dans les produits biocides du type de produits 14* [en ligne]. Journal officiel de l'Union Européenne, n° L 194, du 26 juillet 2017, pp. 33-35. Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R1380&from=FRA> [consulté le 3 septembre 2021]

COMMISSION EUROPÉENNE. (2017f) *Règlement d'exécution (UE) 2017/1381 de la Commission du 25 juillet 2017 renouvelant l'approbation du brodifacoum en tant que substance active en vue de son utilisation dans les produits biocides du type de produits 14* [en ligne]. Journal officiel de l'Union Européenne, n° L 194, du 26 juillet 2017, pp. 39-41.

Disponible sur : <https://op.europa.eu/es/publication-detail/-/publication/eeb53b10-71c5-11e7-b2f2-01aa75ed71a1/language-fr/format-PDF/source-239358452> [consulté le 31 octobre 2021]

COMMISSION EUROPÉENNE. (2017g) *Règlement d'exécution (UE) 2017/1382 de la Commission du 25 juillet 2017 renouvelant l'approbation de la diféthialone en tant que substance active en vue de son utilisation dans les produits biocides du type de produits 14* [en ligne]. Journal officiel de l'Union Européenne, n° L 194, du 26 juillet 2017, pp. 45-47.

Disponible sur : <https://op.europa.eu/es/publication-detail/-/publication/54f2efd3-71c6-11e7-b2f2-01aa75ed71a1/language-fr/format-PDF/source-239358483> [consulté le 31 octobre 2021]

COMMISSION EUROPÉENNE. (2017h) *Règlement d'exécution (UE) 2017/1383 de la Commission du 25 juillet 2017 renouvelant l'approbation du flocoumafén en tant que substance active en vue de son utilisation dans les produits biocides du type de produits 14* [en ligne]. Journal officiel de l'Union Européenne, n° L 194, du 26 juillet 2017, pp. 51-53.

Disponible sur : <https://op.europa.eu/es/publication-detail/-/publication/62b1e09a-71c5-11e7-b2f2-01aa75ed71a1/language-fr/format-PDF/source-239358452> [consulté le 31 octobre 2021]

COMMISSION EUROPÉENNE. (2017i) *Décision d'exécution (UE) 2017/1532 de la Commission du 7 septembre 2017 répondant aux questions soulevées par l'évaluation comparative de rodenticides anticoagulants, conformément à l'article 23, paragraphe 5, du règlement (UE) no 528/2012 du Parlement européen et du Conseil* [en ligne]. Journal officiel de l'Union Européenne, n° L 109, du 8 septembre 2017, pp. 11-16

Disponible sur : [https://aida.ineris.fr/consultation\\_document/39724/version\\_pdf](https://aida.ineris.fr/consultation_document/39724/version_pdf) [consulté le 3 septembre 2021]

COMMISSION EUROPÉENNE. (2019) *Règlements d'exécution (UE) 2019/637 de la Commission du 23 avril 2019 approuvant le cholécalciférol en tant que substance active destinée à être utilisée dans les produits biocides relevant du type de produits 14* [en ligne]. Journal officiel de l'Union Européenne, n° L 194, du 26 juillet 2017, pp. 13-15.

Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32019R0637&from=HR> [consulté le 3 septembre 2021]

COMMISSION EUROPÉENNE. (2021a) *Décision d'exécution (UE) 2021/333 de la Commission du 24 février 2021 reportant la date d'expiration de l'approbation de l'alphachloralose en vue de son utilisation dans les produits biocides relevant du type de produits 14* [en ligne]. Journal officiel de l'Union Européenne, n° L 65, du 25 février 2021, pp. 58-59.

Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32021D0333&from=DA> [consulté le 31 octobre 2021]

COMMISSION EUROPÉENNE. (2021b) *Décision d'exécution (UE) 2021/1284 de la Commission du 2 août 2021 reportant la date d'expiration de l'approbation du phosphore d'aluminium en vue de son utilisation dans les produits biocides relevant des types de produits 14 et 18* [en ligne]. Journal officiel de l'Union Européenne, n° L 279, du 3 août 2021, pp. 35-36.

Disponible sur : <https://op.europa.eu/es/publication-detail/-/publication/53613a40-f3f5-11eb-aeb9-01aa75ed71a1/language-fr/format-PDF/source-search> [consulté le 31 octobre 2021]

CORRIGAN R.M. et MORELAND D. (2001). *Rodent Control: A Practical Guide for Pest Management Professionals*. Montréal : GIE Inc, 355 p.

COUR DES COMPTES EUROPEENNES (2020). *Rapport spécial. Utilisation durable des produits phytopharmaceutiques : des progrès limités en matière de mesure et de réduction des*

risques [en ligne]. 74 p. Disponible sur : [https://www.eca.europa.eu/Lists/ECADDocuments/SR20\\_05/SR\\_Pesticides\\_FR.pdf01](https://www.eca.europa.eu/Lists/ECADDocuments/SR20_05/SR_Pesticides_FR.pdf01) [consulté le 8 mai 2021]

CROWLEY S. L., CECCHETTI M. et MCDONALD R. A. (2018). Hunting Behaviour in Domestic Cats: An Exploratory Study of Risk and Responsibility Among Cat Owners [en ligne]. *People and Nature*, Volume 1, numéro 1, pp. 18–30. Disponible sur : <https://besjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/pan3.6> [consulté le 11 juin 2022]

DAMIN-PERNIK M., ESPANA B., BESSE S., FOUREL I., CARUEL H., POPOWYCZ F. et al. (2016). Development of an Ecofriendly Anticoagulant Rodenticide Based on the Stereochemistry of Difenacoum [en ligne]. *Drug Metabolism and Disposition*. Volume 44, n° 12, pp. 1872-1880. Disponible sur : <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01608089/document> [consulté le 3 septembre 2022]

DAMIN-PERNIK M., ESPANA B., LEFEBVRE S., FOUREL I., CARUEL H., BENOIT E. et LATTARD V. (2017). Management of rodent populations by anticoagulant rodenticides: toward third generation anticoagulant rodenticides, *Drug Metabolism and Disposition* [en ligne]. Volume 45, n°2, pp 160-165. Disponible sur : <https://doi.org/10.1124/dmd.116.073791> [consulté le 24 juin 2022]

DECORS A., COEURDASSIER M., BERNY P., SAGE M. et QUINTAINE T. (2012). Surveillance de la mortalité des oiseaux et mammifères sauvages. Synthèse des cas enregistrés par le réseau SAGIR (Réseau ONCFS/FNC/FDC) de 1998 à 2012 avec une exposition avérée à la bromadiolone. *Office National de la Chasse et de la Faune Sauvage*. pp. 34.

DEJEAN M. (2018). *Étude pharmacocinétique et pharmacodynamique des intoxications aux anticoagulants chez les chiens*. Thèse de doctorat vétérinaire. Lyon : Université Claude Bernard, 141p.

DESVARS-LARRIVE A., PASCAL M., GASQUI P., COSSON J.-F., BENOÎT E., LATTARD V. et al. (2017). Population genetics, community of parasites, and resistance to rodenticides in an urban brown rat (*Rattus norvegicus*) population [en ligne]. *PLoS ONE*, Volume 12, n° 9, pp. 1-25. Disponible sur : <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184015> [consulté le 24 juin 2022]

DODSWORTH E. (1961). Mice are spreading despite such poisons as warfarin. *Municipal Engineering London*, Volume 3746, pp. 1668-1669.

EASON C. (2007). Rodenticide (and vertebrate pesticide). Effects on wildlife health. In: PIMENTEL D. (2007). *Encyclopedia of Pest Management Volume II*. Boca Raton: CRC Press, pp. 731-734.

FOUREL I., DAMIN-PERNIK M., BENOIT E. et LATTARD V. (2017). Core-shell LC/MS-MS method for quantification of second generation anticoagulant rodenticides diastereoisomers in rat liver in relationship with exposure of wild rats [en ligne]. *Journal of Chromatography B*. Volume 1041, pp. 120-132. Disponible sur : <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2016.12.028> [consulté le 24 juin 2022]

FOUREL I., SAGE M., BENOIT E., ET LATTARD V. (2018). Liver and Fecal Samples Suggest Differential Exposure of Red Fox (*Vulpes vulpes*) to Trans- and Cis-Bromadiolone in Areas from France Treated with Plant Protection Products [en ligne]. *Science of the Total Environment*, Volume 622-623, pp. 924–929.

Disponible sur : <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.12.053> [consulté le 30 mai 2022]

FURRER S. et NIEDERER A. (2021). Lutte contre les rongeurs provoquant des dommages. *Feuille d'information Protection Suisse des Animaux* [en ligne]. Dornacherstrasse : Protection Suisse des Animaux PSA, 18 p. Disponible sur : [http://www.protection-animaux.com/publications/animaux\\_sauvages/infothek/mb\\_rongeurs\\_nuisibles.pdf](http://www.protection-animaux.com/publications/animaux_sauvages/infothek/mb_rongeurs_nuisibles.pdf) [consulté le 21 août 2021]

GOULOIS J., LAMBERT V., LEGROS L., BENOIT E. ET LATTARD V. (2017). Adaptive evolution of the *Vkorc1* gene in *Mus musculus domesticus* is influenced by the selective pressure of anticoagulant rodenticides [en ligne]. *Ecology and Evolution*. Volume 7, numéro 8, pp. 2767-2776. Disponible sur : <https://doi.org/10.1002/ece3.2829> [consulté le 4 août 2022]

GEDUHN A., JACOB J., SCHENKE D., KELLER B., KLEINSCHMIDT S. et ESTHER A. (2015). Relation between Intensity of Biocide Practice and Residues of Anticoagulant Rodenticides in Red Foxes (*Vulpes vulpes*) [en ligne]. *PLOS ONE*, Vol. 10, n° 9. Disponible sur : <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0139191> [consulté le 28 mai 2022]

GIBSON G. et CALLAN M. B. (2018). Transfusion medicine. In: KING L. G. and BOAG A. (2018) *BSAVA Manual of Canine and Feline Emergency and Critical Care*. 3rd édition. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association, 432 p.

GOGGS R. et HACKNER S. G. (2018). Haematological emergencies. In: KING L. G. and BOAG A. (2018) *BSAVA Manual of Canine and Feline Emergency and Critical Care*. 3rd édition. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association, 432 p.

GOUBE A. (2015). *Diagnostic post-mortem des intoxications chez les carnivores domestiques - Intérêts et limites de l'autopsie. Étude de 23 cas d'intoxication* [en ligne]. Thèse de doctorat vétérinaire. Toulouse : Université Paul-Sabatier, 119p. Disponible sur : [https://oatao.univ-toulouse.fr/14505/1/Goubé\\_14505.pdf](https://oatao.univ-toulouse.fr/14505/1/Goubé_14505.pdf) [consulté le 29 avril 2022]

HANSEN S. R., JANSSEN C. et BEASLEY V. R. (1993). Denatonium Benzoate as a Deterrent to Ingestion of Toxic Substances: Toxicity and Efficacy. *Veterinary and Human Toxicology*, Volume 35, n°3, pp. 234–236.

HUGUET X. (1998). *Intoxication par la bromadiolone. Étude épidémiologique et clinique d'après les données du C.N.I.T.V Lyon et du laboratoire de toxicologie de l'E.N.V.L. de 1991 à 1996*. Thèse de doctorat vétérinaire. Lyon : Université Claude Bernard, 111p.

INFO-RONGEURS.FR. TOUT COMPRENDRE SUR LES RONGEURS (2021). Reproduction des rongeurs et prolifération, sur *Info-rongeurs.fr* [en ligne], publié le 5 mai 2021. Disponible sur : <https://www.info-rongeurs.fr/fiches-pratiques/reproduction-des-rongeurs-et-proliferation/> [consulté le 28 août 2021]

INFO-RONGEURS.FR. TOUT COMPRENDRE SUR LES RONGEURS (2021). Quels sont les dégâts causés par les rongeurs ? sur *Info-rongeurs.fr* [en ligne], publié le 21 mai 2021. Disponible sur : <https://www.info-rongeurs.fr/fiches-pratiques/quels-sont-les-degats-causes-par-les-rongeurs/> [consulté le 28 août 2021]

JACQUEL T. (2017). *État des lieux et analyse critique des techniques d'étude et de caractérisation de la résistance de Rattus spp. aux raticides anti-vitamine K*. Thèse de doctorat vétérinaire. Lyon : Université Claude Bernard, 144p.

JACQUOT M. (2013). *Usage des rodenticides anticoagulants et conséquences en termes d'exposition et d'impact pour les populations de renard roux* [en ligne]. Thèse de doctorat universitaire spécialité sciences de la vie et de l'environnement. Besançon : Université de Franche-Comté - U.F.R des sciences et techniques, 184p. Disponible sur : [https://tel.archives-ouvertes.fr/file/index/docid/917412/filename/these\\_M\\_Jacquot\\_2013.pdf](https://tel.archives-ouvertes.fr/file/index/docid/917412/filename/these_M_Jacquot_2013.pdf) [consulté le 29 avril 2022]

JACQUOT M., COEURDASSIER M., COUVAL G., RENAUDE R., PLEYDELL D., TRUCHETET D. et al. (2013). Using long-term monitoring of red fox populations to assess changes in rodent control practices [en ligne]. *Journal of Applied Ecology*. Vol. 50, n° 6, pp. 1406-1414. Disponible sur : <https://doi.org/10.1111/1365-2664.12151> [consulté le 29 avril 2022]

L'Auvergne Agricole (2020). *La bromadiolone bannie dès le 20 décembre 2020* [en ligne], publié le 18 novembre 2020. Disponible sur : <https://www.auvergne-agricole.com/la-bromadiolone-bannie-des-le-20-decembre-2020> [consulté le 5 août 2022]

LAMBERT O., POULIQUEN H., LARHANTEC M., THORIN C. et L'HOSTIS M. (2007). Exposure of Raptors and Waterbirds to Anticoagulant Rodenticides (Difenacoum, Bromadiolone, Coumatetralyl, Coumafén, Brodifacoum): Epidemiological Survey in Loire Atlantique (France) [en ligne]. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*. Volume 79, n° 1, pp. 91-94. Disponible sur : <http://doi.org/10.1007/s00128-007-9134-6> [consulté le 29 avril 2022]

LATTARD V. et BENOIT E. (2018). The Stereoisomerism of Second Generation Anticoagulant Rodenticides: a Way to Improve This Class of Molecules to Meet the Requirements of Society ? [en ligne]. *Pest Management Science, Society of Chemical Industry*, Volume 75, n° 4, pp. 887–892. Disponible sur : <https://doi.org/10.1002/ps.5155> [consulté le 7 juin 2022]

LAWSON C., O'BRIEN M. et MCMICHAEL M. (2017). Upper Airway Obstruction Secondary to Anticoagulant Rodenticide Toxicosis in Five Dogs [en ligne]. *Journal of the American Hospital Association*, Volume 53, n° 4, pp. 236-241. Disponible sur : <https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-6658> [consulté le 29 avril 2022]

LEI W., RAVONINJOHARY A., LI X., MARGOLSKEE R. F., REED D. R., BEAUCHAMP G. K., et JIANG P. (2015). Functional Analyses of Bitter Taste Receptors in Domestic Cats (*Felis catus*) [en ligne]. *Plos One*, Volume 10 n° 10, Disponible sur : <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139670> [consulté le 12 juin 2022]

LE LOUARN H. et QUERE J.-P. (2011). *Les rongeurs de France : faunistique et biologie. 3e Edition revue et augmentée*. Paris : Éditions Quæ, 532 p.

LE PARISIEN (2013). C'est bien un rat qui a fait disjoncter Fukushima, sur *Le Parisien* [en ligne], publié le 25 mars 2013. Disponible sur : <https://www.leparisien.fr/environnement/c-est-bien-un-rat-qui-a-fait-disjoncter-fukushima-25-03-2013-2669771.php> [consulté le 28 août 2021]

LE PARISIEN (2016). Accident de train près de Pau : des guérites de signalisation attaquées par les rats, sur *Le Parisien* [en ligne], publié le 18 février 2016. Disponible sur : <https://www.leparisien.fr/faits-divers/accident-de-train-pres-de-pau-des-guerites-de-signalisation-attaquées-par-les-rongeurs-18-02-2016-5558351.php> [consulté le 28 août 2021]

LEFEBVRE S., FOUREL I., QUEFFÉLEC S., VODOVAR D., MAGARBANE B., BENOIT E. et al. (2017). Poisoning by Anticoagulant Rodenticides in Humans and Animals: Causes and Consequences [en ligne]. In: *INTEC*. Provisional chapter. Disponible sur : <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01668708/document> [consulté le 29 avril 2022]

LASSEUR R., GRANDEMANGE A., LONGIN-SAUVAGEON C., BERNY P. et BENOIT E. (2007) Comparison of the inhibition effect of different anticoagulants on vitamin K epoxide reductase activity from warfarin-susceptible and resistant rat [en ligne]. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, Volume 88, pp. 203-208. Disponible sur : <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2006.11.005> [consulté le 24 juin 2022]

LESTRADE M. (2019). *Étude des facteurs de risque d'exposition aux anticoagulants de la faune sauvage du parc national des Pyrénées* [en ligne]. Thèse de doctorat vétérinaire. Toulouse : Université Paul Sabatier, 154p. Disponible sur : [https://oatao.univ-toulouse.fr/25820/1/Lestrade\\_25820.pdf](https://oatao.univ-toulouse.fr/25820/1/Lestrade_25820.pdf) [consulté le 29 avril 2022]

LUND M. Commensal rodents. In: SMITH H.R., BUCKLE P.A. (2015). *Rodent pests and their control. 2nd edition*. Wallingfordp: CABI Publishing, pp. 19-31.

MACDONALD D.W., FENN M.G.P. et GELLING M. The natural history of rodents: preadaptations to pestilence. In: SMITH H.R., BUCKLE P.A. (2015). *Rodent pests and their control. 2nd edition*. Wallingfordp : CABI Publishing, pp. 1-14.

MALLET G. (2017). *Étude prospective et rétrospective des intoxications aux rodenticides anticoagulants chez le chien à l'aide des données du CNITV*. Thèse de doctorat vétérinaire. Lyon : Université Claude Bernard, 108p.

MARQUIER M. (2020). FEDERATION DEPARTEMENTALE DES GROUPEMENTS DE DEFENSE CONTRE LES ORGANISMES NUISIBLES. ILE DE LA REUNION. Gestion des rongeurs et prévention contre la leptospirose, sur *fdgdon Réunion* [en ligne], publié en mars 2020. Disponible sur : [http://www.fdgdon974.fr/IMG/pdf/FT\\_Rongeurs\\_2020\\_departement\\_2\\_.pdf](http://www.fdgdon974.fr/IMG/pdf/FT_Rongeurs_2020_departement_2_.pdf) [consulté le 28 août 2021]

MEERBURG B.G., SINGLETON G.R. et KIJLSTRA A. (2009). Rodent-borne diseases and their risks for public health [en ligne]. *Critical Reviews in Microbiology*, Volume 35, n° 3, pp. 221-270. Disponible sur : [https://www.researchgate.net/publication/26313283\\_Rodent-borne\\_diseases\\_and\\_their\\_risks\\_for\\_public\\_health](https://www.researchgate.net/publication/26313283_Rodent-borne_diseases_and_their_risks_for_public_health) [consulté le 20 juillet 2021]

MEERBURG B.G., GENT-PELZER M.P.E., SCHOELITSZ B. et LEE T.A.J. (2014). Distribution of anticoagulant rodenticide resistance in *Rattus norvegicus* in the Netherlands according to *Vkor1* mutations [en ligne]. *Pest Management Science*, Volume 70, n° 11, pp. 1761-1766. Disponible sur : <https://doi.org/10.1002/ps.3809> [consulté le 24 juin 2022]

MIGNARD A. (2019). *Étude de l'exposition du chien aux raticides anticoagulants en France – et plus particulièrement en région Auvergne-Rhône-Alpes*. Thèse de doctorat vétérinaire. Lyon : Université Claude Bernard, 96p.

MINISTERE DES AFFAIRES SOCIALES, DE LA SANTE ET DES DROITS DES FEMMES. DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ (DGS). (2014). *Mise en place des programmes de surveillance et de contrôle des vecteurs au niveau des points d'entrée – Guide méthodologique* [en ligne]. Paris : DICOM, 165 p. Disponible sur : [- 108 -](https://solidarites-</a></p></div><div data-bbox=)

sante.gouv.fr/IMG/pdf/SurveillanceControle\_des\_vecteurs\_V2\_BD.pdf [consulté le 29 août 2021]

MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE ET DE LA PÊCHE. (2008). *Ecophyto 2018. Plan ECOPHYTO 2018 de réduction des usages de pesticides 2008-2018*. [en ligne]. 10 p. Disponible sur : <http://temis.documentation.developpement-durable.gouv.fr/docs/Temis/0082/Temis-0082750/22141.pdf> [consulté le 29 août 2021]

MINISTÈRE DE LA TRANSITION ÉCOLOGIQUE ET SOLIDAIRE DIRECTION GÉNÉRALE DE L'AMÉNAGEMENT, DU LOGEMENT ET DE LA NATURE. (2018). *ECOPHYTO Réduire et améliorer l'utilisation des phytos - Plan ECOPHYTO II+*. [en ligne]. Paris : DICOM, 65 p. Disponible sur : [file:///C:/Users/Utilisateur/Downloads/plan\\_ecophytoii\\_v\\_publication.pdf](file:///C:/Users/Utilisateur/Downloads/plan_ecophytoii_v_publication.pdf) [consulté le 29 août 2021]

MINISTÈRE DE L'ÉCOLOGIE, DU DÉVELOPPEMENT DURABLE, DES TRANSPORTS ET DU LOGEMENT. (2012). *Décret n°2012-402 du 23 mars 2012 relatif aux espèces d'animaux classés nuisibles* [en ligne]. Journal Officiel de la République Française, n°0073 du 25 mars 2012, 53 p. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=WH06yv7n92rz9-uwJmiYC7Cqr-zcXxr2dtNIe0xBxXU=> [consulté le 27 août 2021]

MINISTÈRE DE L'ÉCOLOGIE, DE L'ENVIRONNEMENT ET DE LA FORÊT. (2014). *Arrêté du 14 mai 2014 relatif au contrôle des populations de campagnols nuisibles aux cultures ainsi qu'aux conditions d'emploi des produits phytopharmaceutiques contenant de la bromadiolone* [en ligne]. Journal Officiel de la République Française, n°0128 du 4 juin 2014, texte 42 sur 156. Disponible sur : [https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=oiwEThc1Nna39\\_HJcbuLp-y7mlb7ILCqruj7hyh2mi0=](https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=oiwEThc1Nna39_HJcbuLp-y7mlb7ILCqruj7hyh2mi0=) [consulté le 29 août 2021]

MOONEY J., LYNCH M.R., PRESCOTT C.V., CLEGG T., LOUGHLIN M., HANNON B. et al. (2018). VKORC1 sequence variants associated with resistance to anticoagulant rodenticides in Irish populations of *Rattus norvegicus* and *Mus musculus domesticus*. *Scientific Reports*. Vol. 8, pp. 1-6.

MORICEAU M.A., TAVERNIER L. et BLONDEAU J. (2018). Les rodenticides anticoagulants. *Le Point Vétérinaire*. Volume 49, n° 387, pp. 13-16.

MURPHY M.J. (2002). *Rodenticides. The Veterinary Clinics Small Animal Practice*, Volume 32, n°2, pp. 469-484.

NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. *PubChem* [En ligne] Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> [Consulté le 15 mai 2021].

PARLEMENT EUROPEEN ET CONSEIL DE L'UNION EUROPEENNE (2009). *Directive 2009/128/CE du Parlement Européen et du Conseil du 21 octobre 2009 instaurant un cadre d'action communautaire pour parvenir à une utilisation des pesticides compatible avec le développement durable* [en ligne]. Journal officielle de l'Union Européenne, n° L 309, du 24 novembre 2009, pp. 71. Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32009L0128&from=FR> [consulté le 8 mai 2022]

PARLEMENT EUROPEEN ET CONSEIL DE L'UNION EUROPEENNE (2009). *Règlement (CE) n°1107/2009 du Parlement Européen et du Conseil du 21 octobre 2009 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques et abrogeant les directives 79/117/CEE et 91/414/CEE du Conseil* [en ligne]. Journal officiel de l'Union Européenne, n° L 309/1, du 24 novembre 2009, 50 p. Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:309:0001:0050:FR:PDF> [consulté le 31 mai 2022]

PARLEMENT EUROPEEN ET CONSEIL DE L'UNION EUROPEENNE (2012). *Règlement (UE) n°528/2012 du Parlement Européen et du Conseil du 22 mai 2012 concernant la mise à disposition sur le marché et l'utilisation des produits biocides* [en ligne]. Journal officiel de l'Union Européenne, n° L 167, du 27 juin 2012, pp. 1-123.

Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:167:0001:0123:fr:PDF> [consulté le 3 septembre 2021]

PRAT-MAIRET Y., FOUREL I., BARRAT J., SAGE M., GIRAUDOUX P. et COEURDASSIER M. (2017). Non-invasive monitoring of red fox exposure to rodenticides from scats [en ligne]. *Ecological Indicators*. Volume 72, pp. 777-783. Disponible sur : <https://doi.org/10.1016/j.ecolind.2016.08.058> [consulté le 29 avril 2022]

PROTECTION SUISSE DES ANIMAUX (2013). Des rats en ville – un fléau ? *Feuille d'information Protection Suisse des Animaux*. Dornacherstrasse : Protection Suisse des Animaux PSA, 6 p. Disponible sur : [http://www.protection-animaux.com/publications/animaux\\_sauvages/infothek/mb\\_rats\\_en\\_ville.pdf](http://www.protection-animaux.com/publications/animaux_sauvages/infothek/mb_rats_en_ville.pdf) [consulté le 21 août 2021]

RIBAUT E. (2016). *Impact des rats noirs (Rattus rattus) sur les rongeurs endémiques de madagascar : occupation de l'habitat et parasitisme*. Thèse de doctorat vétérinaire. Lyon : Université Claude Bernard, 90p.

ROCH M. (2008). *Intoxications par les rodenticides anticoagulants chez les animaux : Synthèse bibliographique et réalisation d'un guide vétérinaire sur la prise en charge des animaux intoxiqués par les anticoagulants, à l'usage des professions médicales*. Thèse de doctorat vétérinaire. Lyon : Université Claude Bernard, 150p.

RODENTICIDE RESISTANCE ACTION COMITEE (RRAC) (2016). *RRAC guidelines on Anticoagulant Rodenticide Resistance Management* [en ligne]. Bruxelles : Croplife International, 32p. Disponible sur [https://croplife.org/wp-content/uploads/2015/10/Rodenticide-Resistance-Strategy\\_Sept2015v3.pdf](https://croplife.org/wp-content/uploads/2015/10/Rodenticide-Resistance-Strategy_Sept2015v3.pdf) [consulté le 28 mai 2022]

R.R.A.C. – RODENTICIDE RESISTANCE ACTION COMITEE (2022). *Gestion de la résistance aux anticoagulants*. Alternative aux anticoagulants. Non coagulants [en ligne].

Disponible sur : <https://guide.rrac.info/fr/alternatives-aux-anticoagulants/non-anticoagulants.html> [consulté le 16 juillet 2022]

SAGE M., COEURDASSIER M., DEFAUT R., ÉRIC LUCOT, BARBIER B., RIEFFEL D. et al. (2007). How environment and vole behaviour may impact rodenticide bromadiolone persistence in wheat baits after field controls of *Arvicola terrestris* ? [en ligne]. *Environmental Pollution*. Volume 148, n° 1, pp. 372-379. Disponible sur : <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2006.09.019> [consulté le 28 mai 2022]

SAGE M. (2008). *Transfert de bromadiolone (appâts/sols – campagnols de prairie – renards) : Étude environnementale de la persistance et mesure indirecte de l'exposition* [en ligne]. Thèse de doctorat universitaire spécialité sciences de la vie et de l'environnement. Besançon : Université de Franche-Comté - U.F.R des sciences et techniques, 204p. Disponible sur : <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00404261/document> [consulté le 28 mai 2022]

SAGE M., FOUREL I., CŒURDASSIER M., BARRAT J., BERNY P. et GIRAUDOUX P. (2010). Determination of bromadiolone residues in fox faeces by LC/ESI-MS in relationship with toxicological data and clinical signs after repeated exposure [en ligne]. *Environmental Research*. Volume 110, n° 7, pp. 664-674. Disponible sur : <https://doi.org/10.1016/j.envres.2010.07.009> [consulté le 24 juin 2022]

SELJETUN K. O., ELIASSEN E., MADSLIEN K., VILJUGREIN H., VINDENES V., ØIESTAD E. L., et MOE L. (2019). Prevalence of Anticoagulant Rodenticides in Feces of Wild Red Foxes (*Vulpes vulpes*) in Norway [en ligne]. *Journal of Wildlife Diseases*, Vol. 55, n°4, pp. 834–843. Disponible sur : <https://doi.org/10.7589/2019-01-027> [consulté le 12 juin 2022]

SELJETUN K. O., VINDENES V., ØIESTAD E. L., BROCHMANN G.-W., ELIASSEN E. et MOE L. (2020a). Determination of Anticoagulant Rodenticides in Faeces of Exposed Dogs and in a Healthy Dog Population [en ligne]. *Acta Veterinaria Scandinavica*. Vol. 62, n°1, pp. 30. Disponible sur : <https://doi:10.1186/s13028-020-00531-5> [consulté le 12 juin 2022]

SELJETUN K. O., SANDVIK M., VINDENES V., ELIASSEN E., ØIESTAD E. L., MADSLIEN K., et MOE L. (2020b). Comparison of Anticoagulant Rodenticide Concentrations in Liver and Feces from Apparently Healthy Red Foxes [en ligne]. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, Vol. 32, n°4, pp. 560–564. Disponible sur : <http://doi:10.1177/1040638720927365> [consulté le 12 juin 2022]

SENHADJI F. et al (2020). Prise en charge des hématomes sous-duraux médullaires de l'enfant : à propos d'un cas [en ligne]. *Neurochirurgie*, Vol. 66, n°4, pp 304. Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/journal/neurochirurgie/vol/66/issue/4> [consulté le 31 mars 2022]

SERIEYS L. E. K., ARMENTA T. C., MORIARTY J. G., BOYDSTON E. E., LYREN L. M., POPPENG R. H., CROOKS K. R., WAYNE R. K. et RILEY S. P D (2015). Anticoagulant Rodenticides in Urban Bobcats: Exposure, Risk Factors and Potential Effects Based on a 16-year Study [en ligne]. *Ecotoxicology*, Vol. 24, n°4, pp. 844–862. Disponible sur : <http://doi:10.1007/s10646-015-1429-5> [consulté le 12 juin 2022]

SERVICE PUBLIQUE FEDERALE. SANTE PUBLIQUE, SECURITE DE LA CHAINE ALIMENTAIRE ET ENVIRONNEMENT (2021). *Les rodenticides TP14* [en ligne]. Disponible sur : <https://www.health.belgium.be/fr/les-rodenticides-tp14> [consulté le 13 septembre 2021]

SINGLETON G.R., BELMAIN S.R., BROWN P.R. et HARDY B. (2010). *Rodent Outbreaks: Ecology and Impacts* [en ligne]. Los Baños : International Rice Research Institute, 298 p. Disponible sur [https://www.researchgate.net/publication/233992246\\_Rodent\\_Outbreaks\\_Ecology\\_and\\_Impacts](https://www.researchgate.net/publication/233992246_Rodent_Outbreaks_Ecology_and_Impacts) [consulté le 20 juillet 2021]

SMITH R.H. et MEYER A.N. Rodent control methods: non-chemical and non-lethal chemical, with special reference to food stores. In: SMITH H.R., BUCKLE P.A. (2015). *Rodent pests and their control. 2nd edition*. Wallingfordp: CABI Publishing, pp. 101-120.

SMITH R.H. et SHORE R.F. Environmental Impacts of Rodenticides. In: SMITH H.R., BUCKLE P.A. (2015). *Rodent pests and their control. 2nd edition*. Wallingfordp: CABI Publishing, pp. 330-342.

SPATZ R.D. et al (2017). Globally threatened vertebrates on islands with invasive species [en ligne]. *Science Advances*. Volume 3, n° 10, 12 p. Disponible sur : <https://advances.sciencemag.org/content/3/10/e1603080/tab-pdf> [consulté le 28 août 2021]

STEVE J.M. et VIENET V. (2016) École Nationale Supérieure des Officiers de Sapeurs-Pompiers. Portail National des Ressources et des Savoirs [en ligne]. *Activités animalières et risques en interventions*. Disponible sur : <http://pnrs.ensosp.fr/Plateformes/Sante/Actualites/Activites-animalieres-et-risques-en-interventions/> [consulté le 23 mai 2021]

THAUMER A.J. et SANTORO BEER K. A. (2018). Anticoagulant rodenticide toxicosis causing tracheal collapse in 4 small breed dogs [en ligne]. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, Volume 28, n° 6, pp 573-578. Disponible sur : <https://doi.org/10.1111/vec.12774> [consulté le 14 avril 2022]

THIÉRIOT J.L. et al. (2019). *Proposition de loi visant à lutter contre l'abandon d'animaux domestiques et la prolifération des chats errants* [en ligne]. Assemblée Nationale, Constitution du 4 octobre 1958, quinzième législature, n°2262, 25 septembre 2019, 10 p. Disponible sur : [https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/textes/115b2262\\_proposition-loi.pdf](https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/textes/115b2262_proposition-loi.pdf) [consulté le 28 août 2021]

TOXICOLOGIE DES ANIMAUX DE COMPAGNIE (2022). *Le cholécalciférol* [en ligne]. Disponible sur : <http://toxivet.free.fr/afficherToxique.php?id=20> [consulté le 24 juillet 2022]

TVM. INNOVATIVE ANIMAL HEALTH (2019a). *Conduite thérapeutique en cas d'intoxication avérée aux antivitamines K (AVK) ou de suspicion d'intoxication chez un chien* [en ligne]. *Fiche Vitamine K1 TVM (2019)*, 2 p. Disponible sur : <https://www.tvn.fr/wp-content/uploads/2019/01/Fiche-VitaminK1-TVM-1.pdf> [consulté le 2 mai 2022]

TVM. INNOVATIVE ANIMAL HEALTH (2019b). *Intoxication chez le chien et le chat par des rodenticides anticoagulants* [en ligne]. *Livret AVK TVM (2019)*, 12p. Disponible sur : <https://www.tvn.fr/wp-content/uploads/2019/01/Livret-AVK-TVM-1.pdf> [consulté le 31 octobre 2021]

VANDENBROUCKE V., BOUSQUET-MELOU A., DE BACKER P. et CROUBELS S. (2008). Pharmacokinetics of Eight Anticoagulant Rodenticides in Mice after Single Oral Administration [en ligne]. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. Volume 31, n° 5, pp. 437–445. Disponible sur : <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2008.00979.x> [consulté le 12 juin 2022]

WAIBLINGER E. (2012). Lutte contre les rongeurs nuisibles. *Feuille d'information Protection Suisse des Animaux* [en ligne]. Dornacherstrasse : Protection Suisse des Animaux PSA, 10 p. Disponible sur : [http://www.protection-animaux.com/publications/animaux\\_sauvages/infothek/mb\\_rongeurs\\_nuisibles.pdf](http://www.protection-animaux.com/publications/animaux_sauvages/infothek/mb_rongeurs_nuisibles.pdf) [consulté le 28 août 2021]

WOOD B.J. et SINGLETON G.R. Rodents in agriculture and forestry. In: SMITH H.R., BUCKLE P.A. (2015). *Rodent pests and their control. 2nd edition.* Wallingfordp: CABI Publishing, pp. 33-68.



# ANNEXES

## *Annexe 1 - Caractéristiques et résultat des individus de la population féline de l'étude*

N°	Type de population	Commune	Département (N°)	Zone	Sexe	Stérilisé	Age (an)	Mode de vie	Race	Résultat
1	Propriétaire	Saint-Cyr	Ardèche (07)	Rurale	Femelle	oui	7	Intérieur	Européen	Négatif
2	Propriétaire	Vernosc-lès-annonay	Ardèche (07)	Péri-urbaine	Femelle	oui	13	Intérieur	Européen	Négatif
3	Propriétaire	Vernosc-lès-annonay	Ardèche (07)	Péri-urbaine	Femelle	oui	13	Intérieur	Européen	Négatif
4	Propriétaire	Annonay	Ardèche (07)	Urbaine	Femelle	non	9	Extérieur	Européen	Négatif
5	Propriétaire	Annonay	Ardèche (07)	Urbaine	Femelle	oui	9	Int/Ext	Européen	Négatif
6	Propriétaire	Riotord	Haute-Loire (43)	Rurale	Mâle	non	< 1	Int/Ext	Européen	Négatif
7	Propriétaire	Villeurbanne	Rhône (69)	Urbaine	Femelle	oui	4	Int/Ext	Européen	Négatif
8	Propriétaire	Talencieux	Ardèche (07)	Rurale	Femelle	oui	6	Int/Ext	Européen	Négatif
9	Propriétaire	Annonay	Ardèche (07)	Urbaine	Femelle	non	6	Extérieur	Européen	Négatif
10	Propriétaire	Saint-Marcel	Ardèche (07)	Rurale	Femelle	non	3	Intérieur	Européen	Négatif
11	Propriétaire	Saint-Marcel	Ardèche (07)	Rurale	Femelle	non	11	Intérieur	Européen	Négatif
12	Propriétaire	Saint-Marcel	Ardèche (07)	Rurale	Femelle	non	11	Int/Ext	Européen	Négatif
13	Propriétaire	Saint-Marcel	Ardèche (07)	Rurale	Femelle	non	10	Int/Ext	Européen	Négatif
14	Propriétaire	Châteauneuf sur Isère	Drôme (26)	Péri-urbaine	Mâle	oui	2	Int/Ext	Européen	Négatif
15	Propriétaire	Villevoacance	Ardèche (07)	Rurale	Mâle	oui	17	Int/Ext	Européen	Négatif
16	Propriétaire	Saint-Marcel	Ardèche (07)	Rurale	Femelle	oui	1	Intérieur	Européen	Négatif
17	Propriétaire	Saint-Marcel	Ardèche (07)	Rurale	Mâle	oui	8	Int/Ext	Européen	Négatif
18	Propriétaire	Saint-Marcel	Ardèche (07)	Rurale	Mâle	non	1	Intérieur	Européen	Négatif
19	Propriétaire	Vernosc	Ardèche (07)	Péri-urbaine	Femelle	oui	6	Intérieur	Européen	Négatif
20	Propriétaire	Annonay	Ardèche (07)	Urbaine	Femelle	oui	4	Int/Ext	Européen	Négatif
21	Propriétaire	Annonay	Ardèche (07)	Urbaine	Mâle	oui	8	Int/Ext	Européen	Négatif
22	Propriétaire	Annonay	Ardèche (07)	Urbaine	Mâle	oui	19	Int/Ext	Européen	Négatif
23	Propriétaire	Annonay	Ardèche (07)	Urbaine	Femelle	non	< 1	Int/Ext	Européen	Négatif
24	Errant	Annonay	Ardèche (07)	Urbaine	Femelle	non	1 à 3	Extérieur	Européen	Négatif
25	Errant	Annonay	Ardèche (07)	Urbaine	Femelle	non	1 à 3	Extérieur	Européen	Positif
26	Errant	Annonay	Ardèche (07)	Urbaine	Femelle	non	1 à 3	Extérieur	Européen	Négatif
27	Errant	Annonay	Ardèche (07)	Urbaine	Femelle	non	1 à 3	Extérieur	Européen	Négatif
28	Errant	Annonay	Ardèche (07)	Urbaine	Femelle	non	1 à 3	Extérieur	Européen	Négatif
29	Errant	Annonay	Ardèche (07)	Urbaine	Femelle	non	1 à 3	Extérieur	Européen	Négatif
30	Errant	Annonay	Ardèche (07)	Urbaine	Femelle	non	1 à 3	Extérieur	Européen	Négatif
31	Errant	Annonay	Ardèche (07)	Urbaine	Femelle	non	1 à 3	Extérieur	Européen	Négatif
32	Errant	Annonay	Ardèche (07)	Urbaine	Femelle	non	1 à 3	Extérieur	Européen	Négatif
33	Errant	Annonay	Ardèche (07)	Urbaine	Femelle	non	1 à 3	Extérieur	Européen	Négatif
34	Errant	Annonay	Ardèche (07)	Urbaine	Femelle	non	1 à 3	Extérieur	Européen	Négatif
35	Errant	Annonay	Ardèche (07)	Urbaine	Femelle	non	1 à 3	Extérieur	Européen	Négatif
36	Errant	Annonay	Ardèche (07)	Urbaine	Femelle	non	1 à 3	Extérieur	Européen	Négatif
37	Errant	Annonay	Ardèche (07)	Urbaine	Femelle	non	1 à 3	Extérieur	Européen	Négatif
38	Errant	Annonay	Ardèche (07)	Urbaine	Femelle	non	1 à 3	Extérieur	Européen	Négatif
39	Errant	Annonay	Ardèche (07)	Urbaine	Femelle	non	1 à 3	Extérieur	Européen	Négatif
40	Errant	Annonay	Ardèche (07)	Urbaine	Femelle	non	1 à 3	Extérieur	Européen	Négatif
41	Propriétaire	St-Gervais-Sur-Roubion	Drôme (26)	Rurale	Mâle	non	1 à 3	Int/Ext	Européen	Négatif
42	Propriétaire	St-Gervais-Sur-Roubion	Drôme (26)	Rurale	Femelle	non	1 à 3	Int/Ext	Européen	Négatif
43	Propriétaire	St-Gervais-Sur-Roubion	Drôme (26)	Rurale	Mâle	non	1 à 3	Int/Ext	Européen	Négatif
44	Propriétaire	St-Gervais-Sur-Roubion	Drôme (26)	Rurale	Femelle	non	1 à 3	Int/Ext	Européen	Négatif
45	Propriétaire	St-Gervais-Sur-Roubion	Drôme (26)	Rurale	Femelle	non	1 à 3	Int/Ext	Européen	Négatif
46	Propriétaire	St-Gervais-Sur-Roubion	Drôme (26)	Rurale	Femelle	non	1 à 3	Int/Ext	Européen	Négatif
47	Propriétaire	St-Gervais-Sur-Roubion	Drôme (26)	Rurale	Femelle	non	1 à 3	Int/Ext	Européen	Négatif
48	Propriétaire	St-Gervais-Sur-Roubion	Drôme (26)	Rurale	Femelle	non	1 à 3	Int/Ext	Européen	Négatif
49	Propriétaire	St-Gervais-Sur-Roubion	Drôme (26)	Rurale	Femelle	non	1 à 3	Int/Ext	Européen	Négatif
50	Propriétaire	St-Gervais-Sur-Roubion	Drôme (26)	Rurale	Femelle	non	1 à 3	Int/Ext	Européen	Négatif
51	Propriétaire	St-Gervais-Sur-Roubion	Drôme (26)	Rurale	Mâle	non	1 à 3	Int/Ext	Européen	Positif
52	Propriétaire	St-Gervais-Sur-Roubion	Drôme (26)	Rurale	Mâle	non	1 à 3	Int/Ext	Européen	Négatif

53	Propriétaire	St-Gervais-Sur-Roubion	Drôme (26)	Rurale	Femelle	non	1 à 3	Int/Ext	Européen	Négatif
54	Propriétaire	St-Gervais-Sur-Roubion	Drôme (26)	Rurale	Mâle	non	1 à 3	Int/Ext	Européen	Négatif
55	Propriétaire	St-Gervais-Sur-Roubion	Drôme (26)	Rurale	Mâle	non	1 à 3	Int/Ext	Européen	Négatif
56	Propriétaire	St-Gervais-Sur-Roubion	Drôme (26)	Rurale	Femelle	non	1 à 3	Int/Ext	Européen	Négatif
57	Propriétaire	St-Gervais-Sur-Roubion	Drôme (26)	Rurale	Femelle	non	1 à 3	Int/Ext	Européen	Négatif
58	Propriétaire	St-Gervais-Sur-Roubion	Drôme (26)	Rurale	Femelle	non	1 à 3	Int/Ext	Européen	Négatif
59	Propriétaire	St-Gervais-Sur-Roubion	Drôme (26)	Rurale	Mâle	non	1 à 3	Int/Ext	Européen	Négatif
60	Propriétaire	St-Gervais-Sur-Roubion	Drôme (26)	Rurale	Mâle	non	1 à 3	Int/Ext	Européen	Négatif
61	Propriétaire	St-Gervais-Sur-Roubion	Drôme (26)	Rurale	Femelle	non	1 à 3	Int/Ext	Européen	Négatif
62	Propriétaire	St-Gervais-Sur-Roubion	Drôme (26)	Rurale	Mâle	non	1 à 3	Int/Ext	Européen	Négatif
63	Propriétaire	St-Gervais-Sur-Roubion	Drôme (26)	Rurale	Femelle	non	1 à 3	Int/Ext	Européen	Négatif
64	Propriétaire	St-Gervais-Sur-Roubion	Drôme (26)	Rurale	Mâle	non	1 à 3	Int/Ext	Européen	Négatif
65	Propriétaire	St-Gervais-Sur-Roubion	Drôme (26)	Rurale	Femelle	non	1 à 3	Int/Ext	Européen	Négatif
66	Propriétaire	St-Gervais-Sur-Roubion	Drôme (26)	Rurale	Femelle	non	1 à 3	Int/Ext	Européen	Négatif
67	Propriétaire	Annonay	Ardèche (07)	Urbaine	Mâle	non	< 1	Extérieur	Européen	Négatif
68	Errant	Annonay	Ardèche (07)	Urbaine	Femelle	non	1 à 3	Extérieur	Européen	Négatif
69	Errant	Annonay	Ardèche (07)	Urbaine	Femelle	non	1 à 3	Extérieur	Européen	Négatif
70	Errant	Annonay	Ardèche (07)	Urbaine	Femelle	non	1 à 3	Extérieur	Européen	Négatif
71	Errant	Annonay	Ardèche (07)	Urbaine	Femelle	non	1 à 3	Extérieur	Européen	Négatif
72	Errant	Annonay	Ardèche (07)	Urbaine	Femelle	non	1 à 3	Extérieur	Européen	Négatif
73	Errant	Annonay	Ardèche (07)	Urbaine	Femelle	non	1 à 3	Extérieur	Européen	Négatif
74	Errant	Annonay	Ardèche (07)	Urbaine	Femelle	non	1 à 3	Extérieur	Européen	Négatif
75	Errant	Annonay	Ardèche (07)	Urbaine	Femelle	non	1 à 3	Extérieur	Européen	Négatif
76	Errant	Annonay	Ardèche (07)	Urbaine	Femelle	non	1 à 3	Extérieur	Européen	Négatif
77	Errant	Annonay	Ardèche (07)	Urbaine	Femelle	non	1 à 3	Extérieur	Européen	Négatif
78	Errant	Annonay	Ardèche (07)	Urbaine	Femelle	non	1 à 3	Extérieur	Européen	Négatif
79	Errant	Annonay	Ardèche (07)	Urbaine	Femelle	non	1 à 3	Extérieur	Européen	Négatif
80	Errant	Annonay	Ardèche (07)	Urbaine	Femelle	non	1 à 3	Extérieur	Européen	Négatif
81	Errant	Annonay	Ardèche (07)	Urbaine	Femelle	non	1 à 3	Extérieur	Européen	Négatif
82	Errant	Annonay	Ardèche (07)	Urbaine	Femelle	non	1 à 3	Extérieur	Européen	Négatif
83	Propriétaire	Veranne	Loire (42)	Rurale	Mâle	non	< 1	Int/Ext	Européen	Négatif
84	Propriétaire	Annonay	Ardèche (07)	Urbaine	Femelle	non	< 1	Int/Ext	Européen	Négatif
85	Propriétaire	St-Julien-Molin-Molette	Loire (42)	Zone Rurale	Femelle	non	< 1	Int/Ext	Européen	Positif
86	Propriétaire	Annonay	Ardèche (07)	Urbaine	Mâle	oui	1	Int/Ext	Européen	Négatif
87	Propriétaire	Peaugres	Ardèche (07)	Péri-urbaine	Femelle	non	< 1	Int/Ext	Européen	Négatif
88	Propriétaire	Annonay	Ardèche (07)	Urbaine	Femelle	non	2,5	Int/Ext	Européen	Négatif
89	Propriétaire	Davézieux	Ardèche (07)	Péri-urbaine	Femelle	oui	1	Int/Ext	Européen	Négatif
90	Propriétaire	Annonay	Ardèche (07)	Urbaine	Femelle	non	< 1	Extérieur	Européen	Négatif
91	Propriétaire	Boulieu-lès-annonay	Ardèche (07)	Péri-urbaine	Mâle	oui	1,5	Int/Ext	Européen	Négatif
92	Errant	Annonay	Ardèche (07)	Urbaine	Femelle	non	1 à 3	Extérieur	Européen	Négatif
93	Errant	Annonay	Ardèche (07)	Urbaine	Femelle	non	1 à 3	Extérieur	Européen	Négatif
94	Errant	Annonay	Ardèche (07)	Urbaine	Femelle	non	1 à 3	Extérieur	Européen	Négatif
95	Errant	Annonay	Ardèche (07)	Urbaine	Femelle	non	1 à 3	Extérieur	Européen	Négatif
96	Propriétaire	Boulieu-lès-annonay	Ardèche (07)	Péri-urbaine	Femelle	non	8	Int/Ext	Européen	Positif
97	Propriétaire	Annonay	Ardèche (07)	Urbaine	Mâle	oui	1,5	Int/Ext	Européen	Négatif
98	Propriétaire	St Romain d'Ay	Ardèche (07)	Rurale	Femelle	non	5	Int/Ext	Européen	Négatif
99	Propriétaire	Bourg Argental	Loire (42)	Rurale	Femelle	oui	3	Intérieur	Européen	Négatif
100	Propriétaire	Burdignes	Loire (42)	Rurale	Femelle	oui	1,5	Int/Ext	Européen	Négatif
101	Propriétaire	St Romain d'Ay	Ardèche (07)	Rurale	Femelle	non	< 1	Extérieur	Européen	Négatif
102	Errant	Annonay	Ardèche (07)	Urbaine	Femelle	non	1 à 3	Extérieur	Européen	Négatif
103	Errant	Annonay	Ardèche (07)	Urbaine	Femelle	non	1 à 3	Extérieur	Européen	Négatif
104	Errant	Annonay	Ardèche (07)	Urbaine	Femelle	non	1 à 3	Extérieur	Européen	Négatif
105	Errant	Annonay	Ardèche (07)	Urbaine	Femelle	non	1 à 3	Extérieur	Européen	Négatif
106	Propriétaire	Annonay	Ardèche (07)	Urbaine	Femelle	non	< 1	Extérieur	Européen	Négatif
107	Propriétaire	Annonay	Ardèche (07)	Urbaine	Femelle	non	6	Extérieur	Européen	Négatif
108	Propriétaire	Davézieux	Ardèche (07)	Péri-urbaine	Mâle	oui	3,5	Int/Ext	Européen	Négatif
109	Propriétaire	Marcy l'Etoile	Rhône (69)	Urbaine	Femelle	non	< 1	Intérieur	Européen	Négatif
110	Propriétaire	Lentilly	Rhône (69)	Urbaine	Mâle	non	< 1	Intérieur	Européen	Négatif
111	Propriétaire	Annonay	Ardèche (07)	Urbaine	Mâle	non	< 1	Intérieur	Européen	Négatif





269	Errant	Namur	Belgique	Urbaine	Inconnu	oui	1 à 3	Extérieur	Européen	Négatif
270	Errant	Namur	Belgique	Urbaine	Inconnu	oui	1 à 3	Extérieur	Européen	Négatif
271	Errant	Namur	Belgique	Urbaine	Inconnu	oui	1 à 3	Extérieur	Européen	Négatif
272	Errant	Namur	Belgique	Urbaine	Inconnu	oui	1 à 3	Extérieur	Européen	Négatif
273	Errant	Namur	Belgique	Urbaine	Inconnu	oui	1 à 3	Extérieur	Européen	Négatif
274	Errant	Namur	Belgique	Urbaine	Inconnu	oui	1 à 3	Extérieur	Européen	Négatif
275	Errant	Namur	Belgique	Urbaine	Inconnu	oui	1 à 3	Extérieur	Européen	Négatif
276	Errant	Namur	Belgique	Urbaine	Inconnu	oui	1 à 3	Extérieur	Européen	Négatif
277	Errant	Namur	Belgique	Urbaine	Inconnu	oui	1 à 3	Extérieur	Européen	Négatif
278	Errant	Namur	Belgique	Urbaine	Inconnu	oui	1 à 3	Extérieur	Européen	Négatif
279	Errant	Namur	Belgique	Urbaine	Inconnu	oui	1 à 3	Extérieur	Européen	Négatif
280	Errant	Namur	Belgique	Urbaine	Inconnu	oui	1 à 3	Extérieur	Européen	Négatif
281	Errant	Namur	Belgique	Urbaine	Inconnu	oui	1 à 3	Extérieur	Européen	Négatif
282	Errant	Namur	Belgique	Urbaine	Inconnu	oui	1 à 3	Extérieur	Européen	Négatif
283	Errant	Namur	Belgique	Urbaine	Inconnu	oui	1 à 3	Extérieur	Européen	Négatif
284	Errant	Namur	Belgique	Urbaine	Femelle	oui	1 à 3	Extérieur	Européen	Positif
285	Errant	Namur	Belgique	Urbaine	Inconnu	oui	1 à 3	Extérieur	Européen	Négatif
286	Errant	Namur	Belgique	Urbaine	Inconnu	oui	1 à 3	Extérieur	Européen	Négatif
287	Errant	Namur	Belgique	Urbaine	Inconnu	oui	1 à 3	Extérieur	Européen	Négatif
288	Errant	Namur	Belgique	Urbaine	Inconnu	oui	1 à 3	Extérieur	Européen	Négatif
289	Errant	Namur	Belgique	Urbaine	Inconnu	oui	1 à 3	Extérieur	Européen	Négatif

Un résultat « Positif » signifie l'identification d'un ou plusieurs AVK dans l'échantillon analysé et donc d'une exposition de l'individu.



**Protocole d'extraction des AVKs dans les petits rongeurs pour analyse quantitative par LC-MS/MS**

Projet terrain : résistance-leptospirose (04-06.2012)/PPPradel (07.2012)

**Matrice : foie**

Liste des AVKs :

- Coumafène (sigma aldrich:45706 lot:SZB8200XV)
- Coumatétralyl (sigma aldrich:45404 lot:3268X)
- Chlorophacinone (Liphatech ? lot:520201) (ref. vwr : 525-0156)
- Bromadiolone (sigma aldrich:46035 lot:6061X)
- Difénacoum (sigma aldrich:32677 lot:SZB9282XV)
- Flocoumafène (sigma aldrich:34084 lot:7131X)
- Brodifacoum (sigma aldrich:46036 lot:6115X)
- Diféthialone (Liphatech ? lot:529802)

Etalon interne (ISTD) : dicoumarol

8AVKs : mélange des 8 AVK

**1. Solutions étalons**

Une solution mère par AVK, une solution pour ISTD, soit 9 solutions mères à préparer. Stockage à -18°C dans des tubes en PP de 50 ml ( tiroir 3).

Solutions mères :

- Solution mère AVK 100ppm :  $10 \pm 0.1$ mg d'AVK dans 100ml de MeOH (ou  $5 \pm 0.1$ mg dans 50ml de MeOH). Concentration finale :  $100 \mu\text{g/ml}$  (100ppm)
- Solution mère ISTD à 100ppm :  $10 \pm 0.1$ mg de dicoumarol dans 100ml de chloroforme

Solutions filles :

• Solution fille (8AVKs) à 10 ppm (AVKs sauf BROMA ) :  
100 $\mu\text{l}$  de chaque solution mère AVK + 900 $\mu\text{l}$  de MeOH

Solution fille (8AVKs) à 1 ppm (AVKs sauf BROMA ) :  
100 $\mu\text{l}$  de solution fille 7AVKs à 10ppm + 900 $\mu\text{l}$  de MeOH

Solution fille (8AVKs) à 100 ppb (AVKs sauf BROMA ) :  
100 $\mu\text{l}$  de solution fille 7AVKs à 1ppm + 900 $\mu\text{l}$  de MeOH

Solution fille (8AVKs) à 10 ppb (AVKs sauf BROMA ) :  
100 $\mu\text{l}$  de solution fille 7AVKs à 100ppb + 900 $\mu\text{l}$  de MeOH

• Solution fille ISTD à 10 ppm :  
100 $\mu\text{l}$  de solution fille à 100ppm + 900 $\mu\text{l}$  de MeOH

Solution fille ISTD à 1 ppm :

100µl de solution fille ISTD à 10ppm + 900µl de MeOH

## 2. Extraction

**Types de matrices :** Les extractions se font dans le foie (morceau de foie découpé au ciseau ou au scalpel)

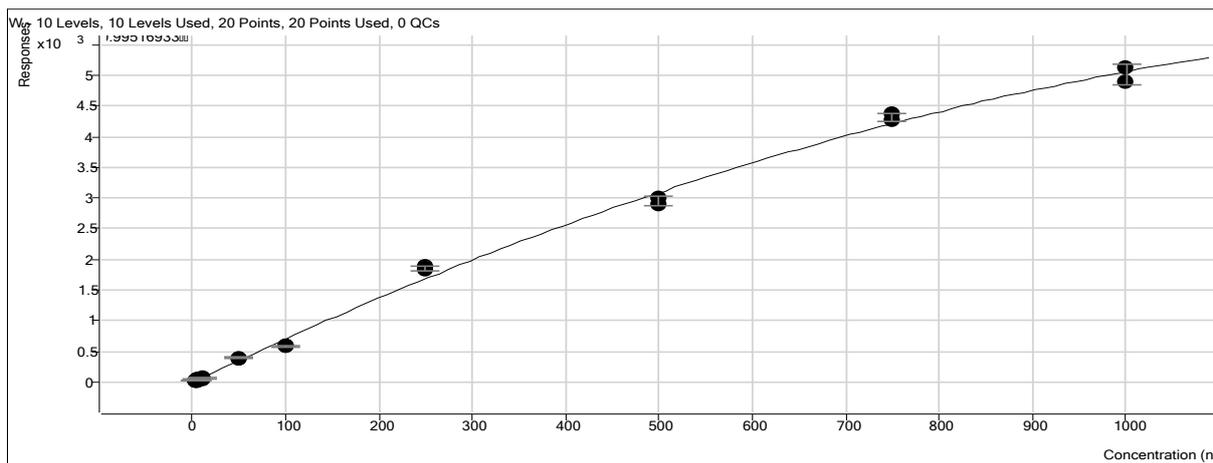
### Liste des consommables :

- Tubes en polypropylène (PP) type falcon de 50ml (ref. vwr : 525-0156)
- Acétone pour analyses (ref. sodipro CL0001172500)
- Tubes à essai (ref. vwr :734-4225)
- Bouchons pour tube à essai (ref. vwr :217-7003)
- Pipettes pasteur (ref. vwr : 612-1701)
- Vials (ref. vwr : 548-0028)
- Inserts à fond conique (ref. vwr :548-0006)
- Bouchons pour vials (ref. vwr : 548-0084)
- Cônes pour pipette de 5-120µl
- Filtres de 0.2µm et seringue (ref. Phenomenex : Phenex AF0-3203-12)

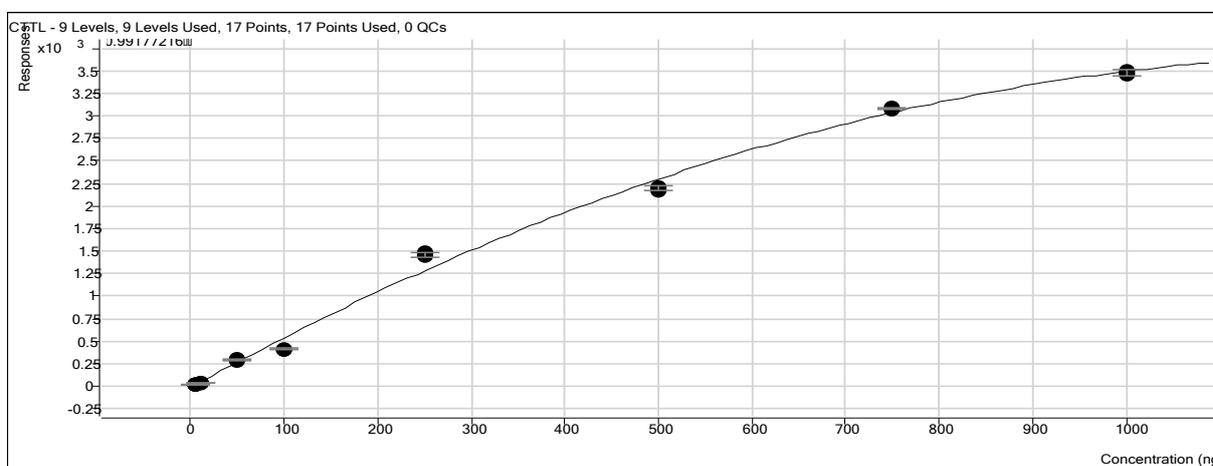
### Protocole :

- Peser 0.525±0.025g (soit une pesée entre 0.50 et 0.55g) de matrice. Placer dans un tube en PP de 50ml.
- Ajouter 100µl(1ppm) ISTD et 10ml acétone.
- Mouliner à l'ultra-turrax pendant env. 30s. La tige de l'ultra-turrax est démontée et rincée à l'eau chaude entre chaque spécimen, puis une fois remontée rincée dans 2 tubes PP contenant 20ml d'acétone : rinçage 1 et rinçage 2.
- Centrifuger à 3000tr/min pendant 5 min.
- Transvaser le surnageant dans un tube à essai au moyen d'une pipette pasteur.
- Evaporer à 40°C sous un léger flux d'azote.
- Reprendre dans 200µl d'ACN. Mettre un bouchon. Vortexer 10s, placer aux ultra-sons 5min, vortexer 10s.
- Placer au congélateur pendant une dizaine de minutes afin de figer la partie lipidique, et transvaser le surnageant dans un eppendorf. De la même façon, placer l'eppendorf au congélateur, puis transvaser le surnageant dans un vial+insert au moyen d'une seringue et d'un filtre de 0.2µm. Injecter 1 µl en LC-MS/MS.

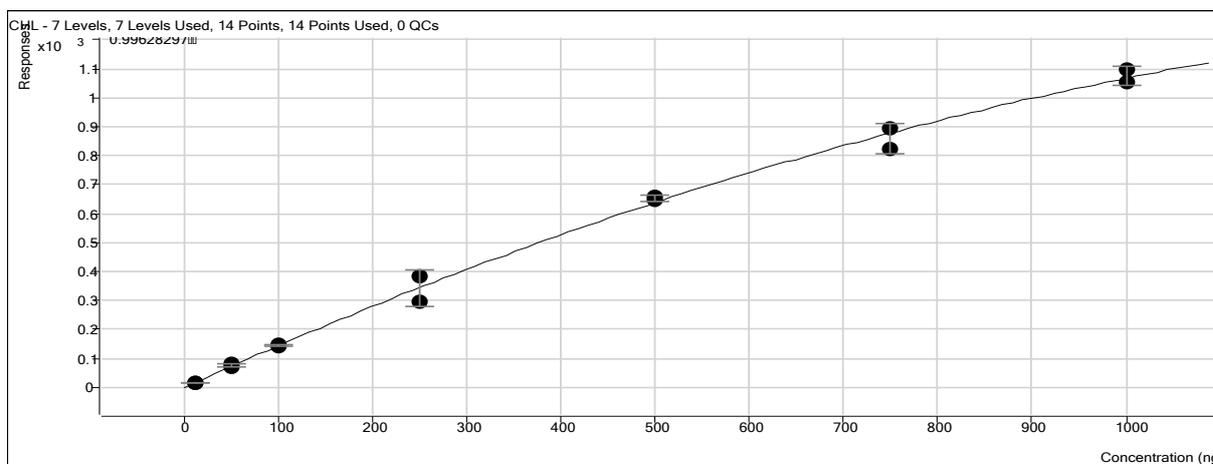
Annexe 3 - Courbes d'étalonnages des huit AVK dosés



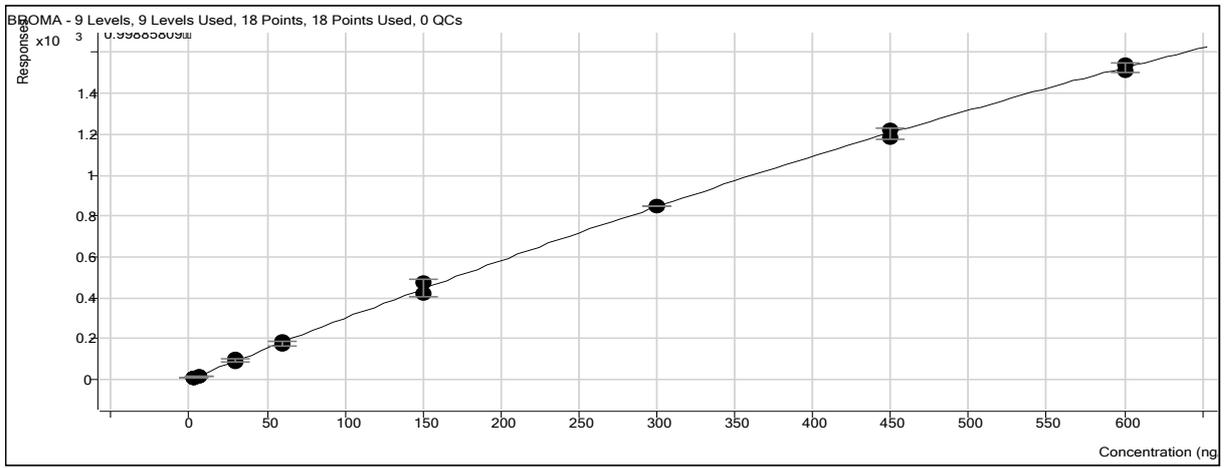
(a) Courbe d'étalonnage du coumatène (ou warfarine) (FGAR)



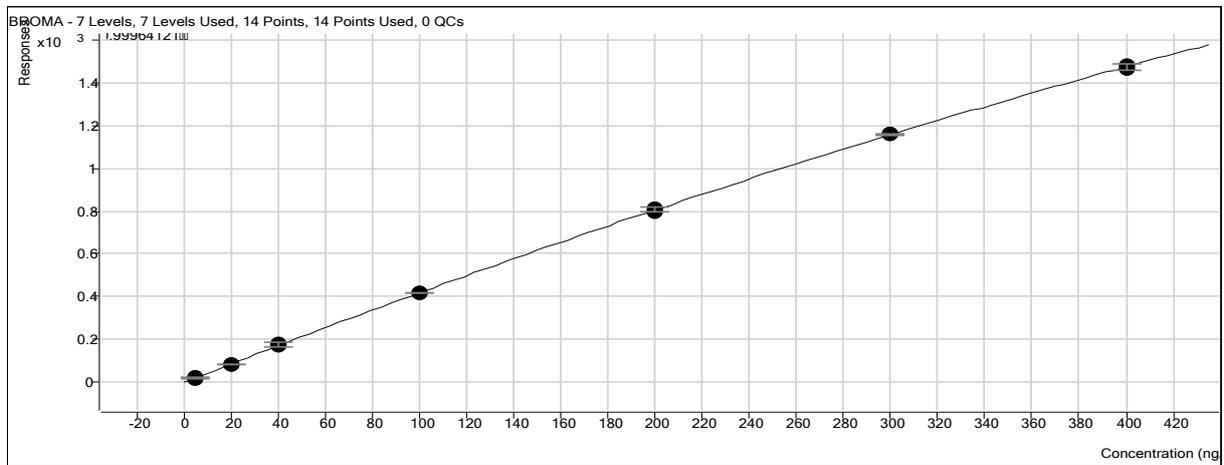
(b) Courbe d'étalonnage du coumatétralyl (FGAR)



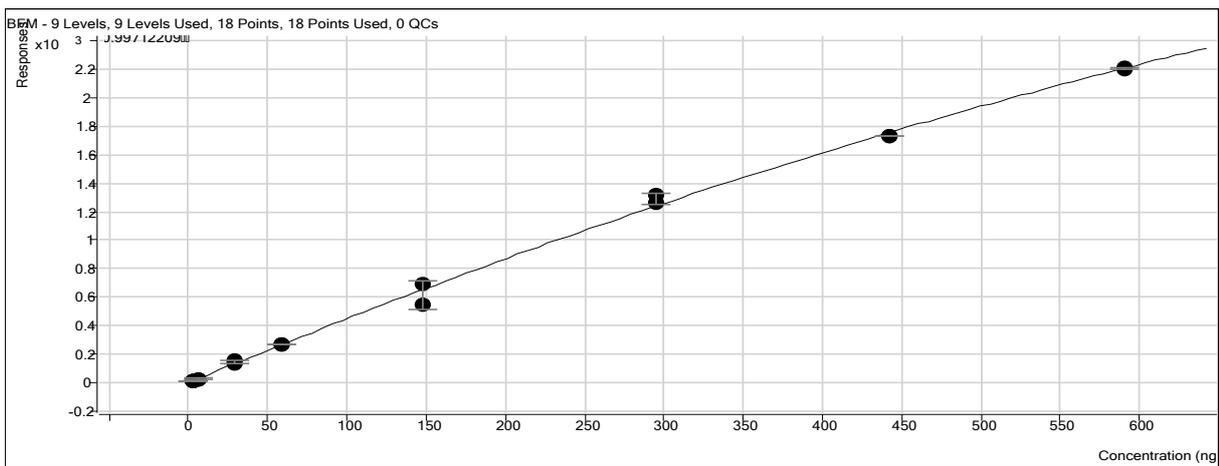
(c) Courbe d'étalonnage de la chlorophacinone (FGAR)



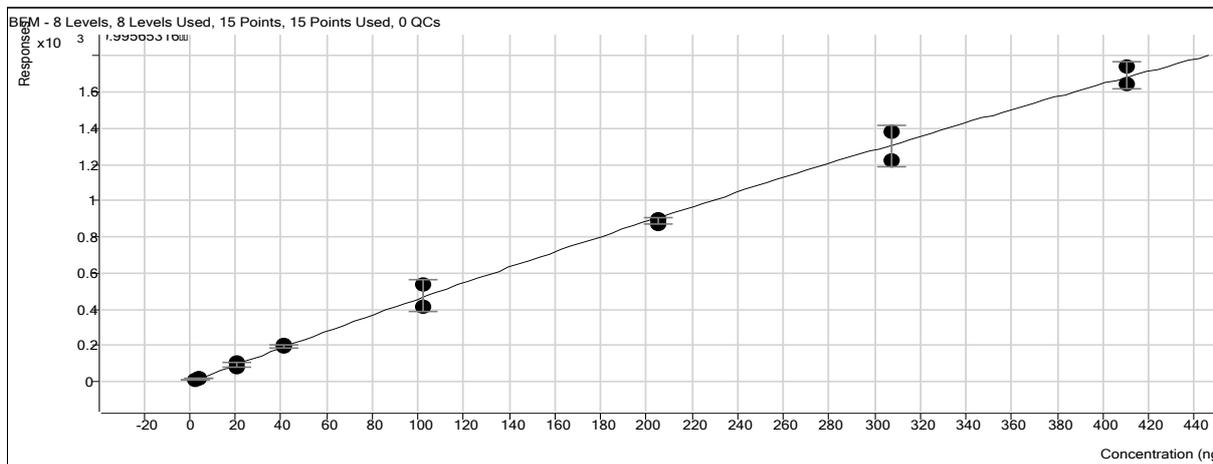
(d) Courbe d'étalonnage de l'isomère trans de la bromadiolone (SGAR)



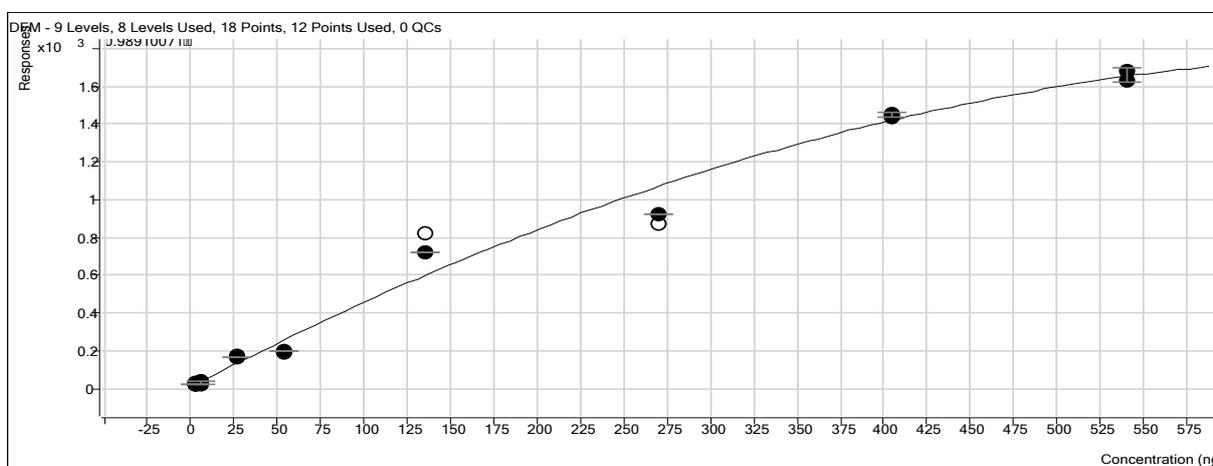
(e) Courbe d'étalonnage de l'isomère cis de la bromadiolone (SGAR)



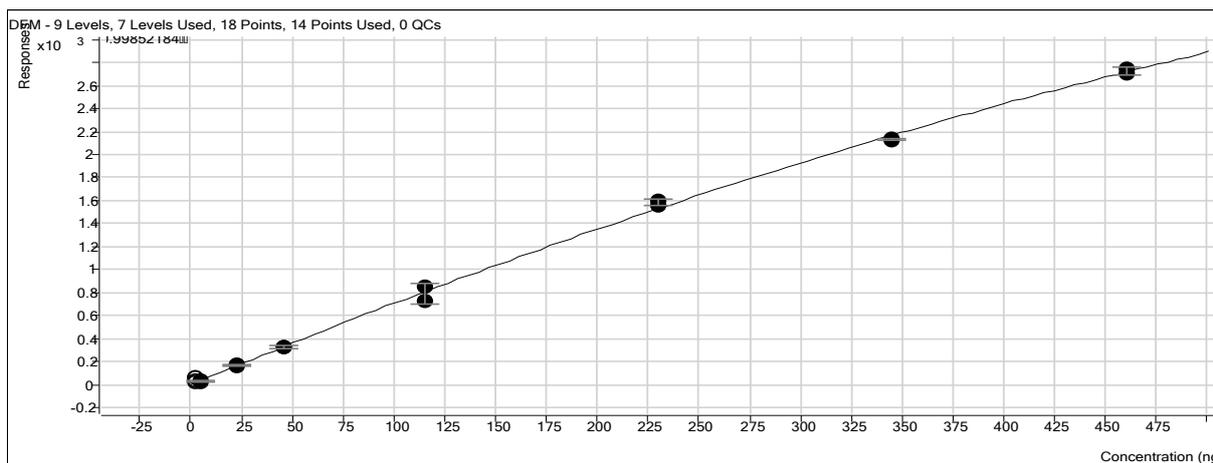
(f) Courbe d'étalonnage de l'isomère cis du brodifacoum (SGAR)



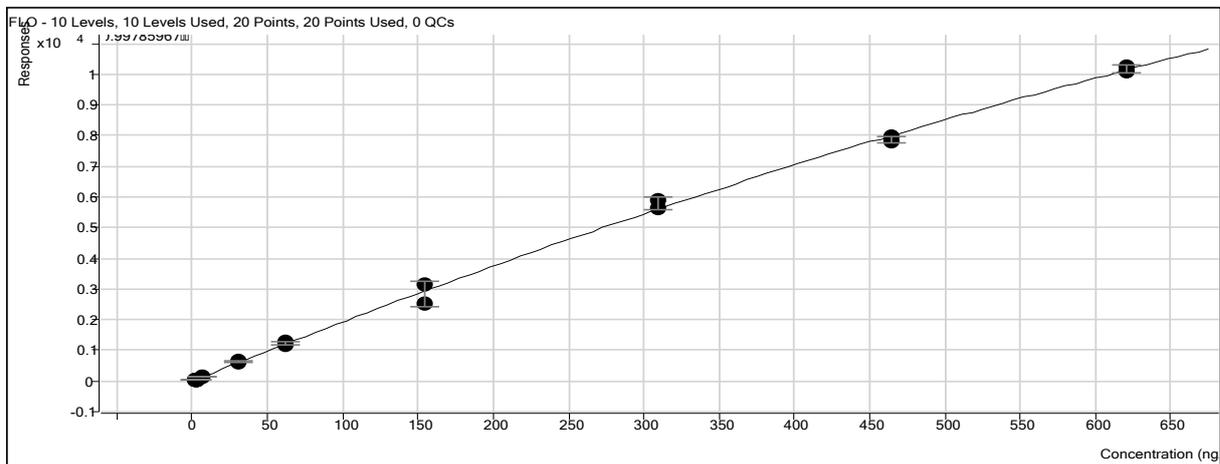
(g) Courbe d'étalonnage de l'isomère trans du brodifacoum (SGAR)



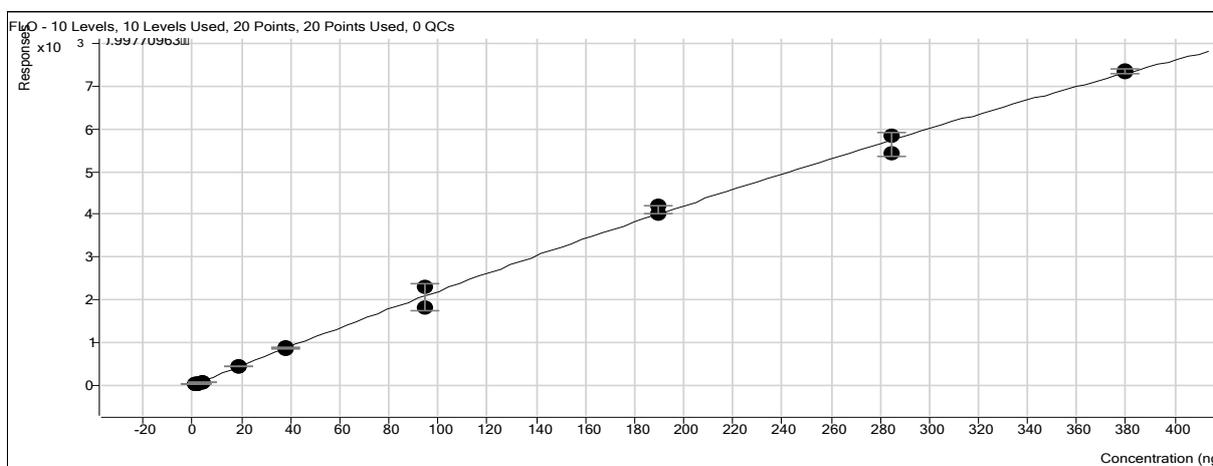
(h) Courbe d'étalonnage de l'isomère cis du difénacoum (SGAR)



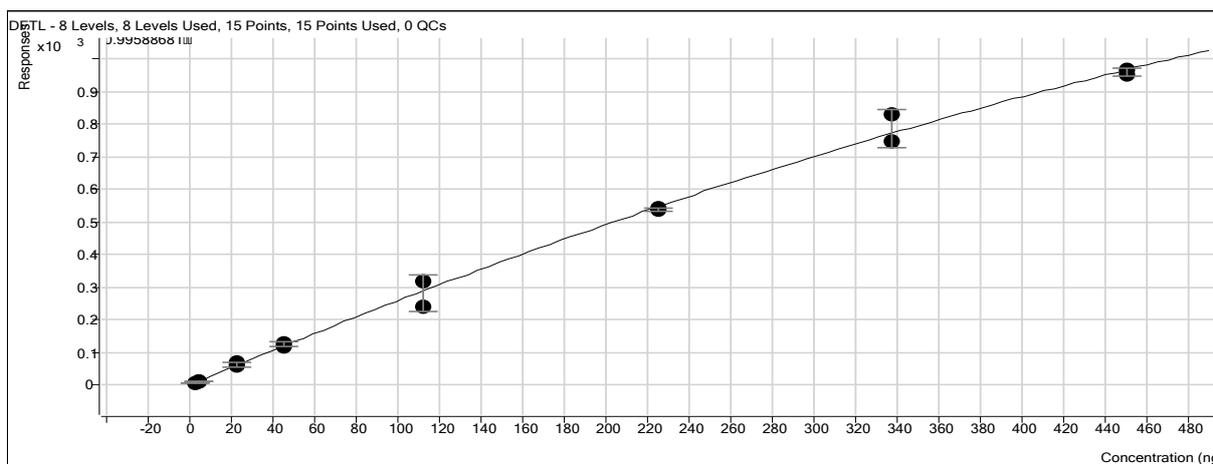
(i) Courbe d'étalonnage de l'isomère trans du difénacoum (SGAR)



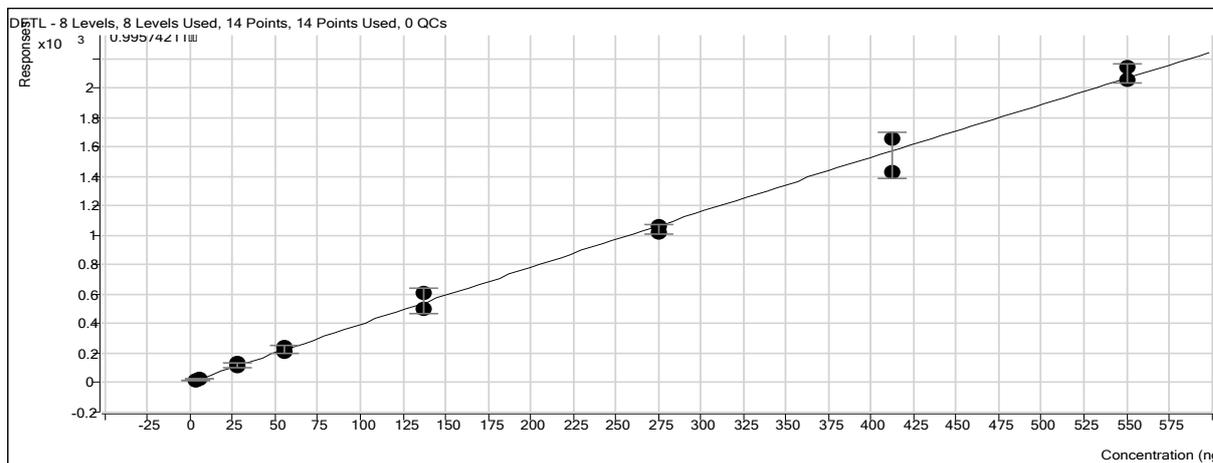
(j) Courbe d'étalonnage de l'isomère cis du floccoumafène SGAR)



(k) Courbe d'étalonnage de l'isomère trans du floccoumafène SGAR)



(l) Courbe d'étalonnage de l'isomère cis de la diféthialone (SGAR)



(m) Courbe d'étalonnage de l'isomère trans de la diféthialone (SGAR)





# ÉTUDE DE L'EXPOSITION ASYMPTOMATIQUE DU CHAT DOMESTIQUE AUX RODENTICIDES ANTICOAGULANTS EN FRANCE DANS LA RÉGION AUVERGNE-RHÔNE-ALPES ET EN BELGIQUE DANS LA VILLE DE NAMUR

Auteur

---

GARNIER Léa

Résumé

---

Les rodenticides anticoagulants sont des agents essentiels pour lutter contre les rongeurs nuisibles. Mais ils menacent la santé des espèces animales sauvages et domestiques non ciblées. L'exposition asymptotique des animaux domestiques est peu documentée par rapport à celle de la faune sauvage. Une étude est réalisée en 2019 pour l'évaluer chez des chiens dans la région Auvergne-Rhône-Alpes. Pour lui faire suite, notre étude se penche sur celle des chats domestiques. Les résultats montrent une prévalence d'exposition des chats de 4,5 %, proche de celle des chiens de 2,6 %, et relativement plus faible que celle de la faune sauvage. L'accès à l'extérieur des chats semble être un facteur de risque d'exposition à l'inverse de la stérilisation. Les prévalences d'exposition entre les chats errants et ceux appartenant à un propriétaire sont proches suggérant un instinct de prédation conservé chez les chats domestiques qu'ils aient besoin ou non de chasser pour se nourrir. La détection variée en AVK de premières et secondes générations chez 13 individus montre l'existence d'une exposition asymptotique d'origine secondaire, possiblement après ingestion de rongeurs intoxiqués. Elle signale également une exposition primaire d'origine accidentelle ou plus vraisemblablement d'origine malveillante chez les chats. Les chats sont donc aussi bien touchés par une exposition primaire que par une exposition secondaire par rapport à la faune sauvage, qui s'expose principalement par seconde intention, et au chien qui s'expose le plus souvent accidentellement en consommant des appâts mal rangés.

Mots-clés

---

Rodenticides anticoagulants, Antivitamines K, Exposition asymptotique, Intoxication, Prévalence, Chats domestiques

Jury

---

Président du jury	:	<b>Pr</b>	<b>PAYEN Léa</b>
Directeur de thèse	:	<b>Dr</b>	<b>LATTARD Virginie</b>
1er assesseur	:	<b>Pr</b>	<b>BENOIT Étienne</b>
2ème assesseur	:	<b>Dr</b>	<b>RACHED Antoine</b>