

# LA GESTION DES POPULATIONS DE RATS ET LA RÉSISTANCE AUX ANTICOAGULANTS RATICIDES

## MANAGEMENT OF RAT POPULATIONS AND RESISTANCE TO RAT POISON ANTICOAGULANTS

Par Virginie LATTARD

(Communication le 23 mars 2023, manuscrit accepté le 6 août 2023)

### RÉSUMÉ

La gestion des rongeurs repose sur une boîte à outils incluant des mesures préventives sanitaires, architecturales, agricoles et écologiques complétées par des mesures curatives qui peuvent être physiques ou chimiques. Les solutions chimiques applicables à large échelle sont peu nombreuses en raison du besoin de disposer de molécules à effet différé permettant de contourner l'aversion alimentaire des rongeurs, et en particulier du rat brun. Parmi ces solutions, les anticoagulants antivitamine K sont les plus largement utilisés dans le monde entier. En Europe, leur utilisation est encadrée par une réglementation stricte en raison des nombreux enjeux associés à leur utilisation. Après un aperçu des connaissances essentielles à la compréhension de l'action des anticoagulants rodenticides, cet article présente l'ensemble des enjeux liés à leur utilisation et les actions prises pour répondre à ces enjeux, en insistant sur les phénomènes de résistance impactant l'efficacité des gestions de rongeurs.

**Mots clés :** Rongeur, gestion, anticoagulant rodenticide, résistance, Vitamine K époxyde réductase, mutation

### ABSTRACT

Rodent management is based on a toolbox including preventive sanitary, architectural, agricultural and ecological measures supplemented by curative measures that can be physical or chemical. There are few chemical solutions that can be implemented on a large scale, due to the need for molecules with a delayed effect to overcome the food aversion of rodents, particularly the brown rat. Among these solutions, antivitamin K anticoagulants are the most widely used worldwide. In Europe, their use is strictly regulated due to many issues associated with their use. Following an overview of the knowledge essential to understanding the action of rodenticide anticoagulants, this article presents all the issues associated with their use and the measures implemented to address them, emphasizing the resistance phenomena impacting on the effectiveness of rodent management.

**Keywords:** Rodent, management, rodenticide anticoagulant, resistance, Vitamin K epoxide reductase, mutation

USC1233 RS2GP, INRAe, VetAgro Sup, University of Lyon, F-69280 Marcy l'Étoile, France.

Courriel : virginie.lattard@vetagro-sup.fr

ORCID : <https://orcid.org/0000-0002-3371-0952>

Cet article est publié sous licence creative commons CC-BY-NC-ND 4.0



## LES ENJEUX DE LA PROLIFÉRATION DES RONGEURS

La cohabitation entre l'Homme et les rongeurs a été de tout temps problématique. Les ravages des cultures, la destruction des prairies, la contamination des produits agricoles par les déjections de rongeurs concernent une part considérable des productions agricoles mondiales. Ainsi, les pertes mondiales annuelles céréalières causées par les rongeurs sont estimées à près de 60 millions de tonnes de céréales (soit de quoi nourrir près de 400 millions d'humains). Vingt pour cent de la nourriture mondiale serait consommée ou contaminée par les rongeurs chaque année (Indiana Department of Health sd. 2012). Les rongeurs sont décrits comme étant porteurs de plus de 40 agents pathogènes zoonotiques. Ils sont, par exemple, les principaux réservoirs des leptospires, agents zoonotiques qui contaminent près de 1 million de personnes dans le monde chaque année et provoquent près de 60 000 décès par an (Costa *et al.* 2015). Cette zoonose est aujourd'hui considérée comme ré-émergente et est endémique dans certaines régions à risque telles que les zones tropicales.

Ces dernières années, le rat brun (*Rattus norvegicus*), encore appelé rat d'égouts, fait débat. Ubiquiste, il colonise les milieux urbains. Comme son nom l'indique, il déambule dans les égouts et se nourrit des restes alimentaires et déchets présents. En cela, il est considéré comme indispensable, même si les chiffres circulants (800 tonnes, 300 000 tonnes, etc) sont souvent sans fondement réel, voire parfois extravagants. Plutôt nocturne, il semble être de plus en plus visible en journée dans nos villes, dans les parcs urbains, autour et parfois dans les bâtiments, attiré par nos déchets des humains. Cette sur-représentation est-elle due à un changement de comportement du rat consécutif aux faibles nombres de prédateurs et/ou à la présence de nourriture en surface, à une augmentation significative des populations humaines de rates, ou bien simplement est-ce une fausse impression ? De nombreuses hypothèses circulent, sans aucune réelle certitude.

Du fait de sa présence accrue en surface, le rat constitue-t-il un **enjeu de santé publique** ? Différents projets scientifiques tentent de répondre à ces questions dans plusieurs villes du monde. C'est le cas du projet ANR « ARMAGUEDON » centré sur les rats bruns à Paris. De tout temps, le rat brun a été associé à la « maladie ». Ainsi, voir pulluler près de chez soi des centaines de rats, comme observé dans certains quartiers populaires, ne peut laisser indifférent. A-t-il un impact économique ? les études à ce sujet se font rares. Par **impact économique**, il faut entendre, les coûts engendrés par sa gestion, mais aussi les coûts engendrés par les dégâts/pertes, directs ou indirects, qu'il peut provoquer aux infrastructures, aux stocks alimentaires, etc. Si dans les égouts, il gère une partie de nos déchets, l'attaque également les réseaux, même en béton qu'il faut reconstruire, les fils électriques qu'il faut remplacer. Ne parlons pas de la grande distribution, où faire état de la présence de rats relève de l'impossible. Aucune étude ne permet pour le moment de chiffrer ces coûts. Par contre il est évident qu'il est aujourd'hui l'objet de **préoccupations politiques et/ou sociétales**. Les déclarations relatives à sa présence sont instrumentalisées pour démontrer

« l'incapacité d'action des pouvoirs publics ». Sa gestion est à l'origine de discordes entre les « Pro-rats » et les « Anti-rats ». Le nommer « surmulot » ne changera pas la vision que les gens ont de ce dernier. Des réponses à l'ensemble de ces interrogations semblent indispensables pour permettre de mieux se positionner par rapport à ce dernier.

Face à ces constats et sans preuve de l'absence d'enjeux liés à sa présence, la gestion des populations de rats en ville s'avère pour le moment incontournable.

## LA GESTION INTÉGRÉE

« Gestion » ne veut pas dire et n'a jamais voulu dire éradication, « gestion » signifie « maîtrise » des populations à un niveau de densité acceptable qui n'engendre pas de nuisances à l'Homme et aux activités humaines. Cette gestion repose avant tout sur des mesures préventives sanitaires, architecturales, agricoles et écologiques. Mais ces mesures hélas s'avèrent parfois insuffisantes et justifient l'utilisation de mesures curatives, qui peuvent être physiques ou chimiques. La lutte physique étant très consommatrice en temps et difficilement implémentable à large échelle, la lutte chimique médiée par les rodenticides reste une référence, même si elle est actuellement controversée et remise en question par la société et les pouvoirs publics. Bien entendu, cette lutte chimique ne doit pas être envisagée seule, mais en accompagnement des autres mesures.

## LA RÉGLEMENTATION ENCADRANT L'USAGE DES RODENTICIDES

Les mises sur le marché et utilisations des rodenticides sont strictement encadrées réglementairement. Elles relèvent soit du règlement des produits phytopharmaceutiques (règlement (CE) N°1107/2009 du parlement européen et du conseil du 21 octobre 2009) entrée en vigueur en juin 2011, soit du règlement biocide (règlement (UE) N°528/2012 du parlement européen et du conseil du 22 mai 2012) entré en vigueur en septembre 2013.

- Les produits phytopharmaceutiques désignent l'ensemble des produits de protection des végétaux et produits végétaux contre les organismes nuisibles pour améliorer la protection agricole. Aujourd'hui, relève de ce règlement le phosphore de zinc, rodenticide non-anticoagulant, qui est aujourd'hui l'unique rodenticide autorisé en France) pour le contrôle des rongeurs prairiaux. Jusqu'à très récemment, quelques molécules anticoagulantes antivitamin K (AVK) étaient également homologuées pour la gestion des campagnols en plein champ et parmi elles, la bromadiolone qui était la seule molécule anticoagulante utilisée en France. En décembre 2020, sur avis de l'ANSES, l'utilisation de la bromadiolone en plein champ a été interdite « considérant le risque inacceptable pour les organismes aquatiques, pour les vertébrés terrestres, et de contamination terrestre ».

- Les produits biocides désignent l'ensemble des produits nécessaires pour lutter i/ contre les organismes nuisibles en vue de protéger la santé humaine ou animale et/ou ii/ contre les organismes nuisibles qui endommagent les matériaux naturels ou

manufacturés. La gestion des rats bruns et souris (*Mus musculus*) en ville relève strictement de cette réglementation. La gestion des rongeurs en milieux péri-urbain et rural relève également de cette réglementation, lorsqu'elle est faite dans et autour des bâtiments. En France, ces produits peuvent être utilisés par les professionnels et, pour certains d'entre eux, par le grand public également, avec des conditions d'application propres à chaque catégorie d'utilisateur. En particulier, ils doivent être utilisés en boîtes d'appâtage sécurisées depuis 2013, qu'ils soient appliqués par des professionnels ou par les amateurs (à l'exception de quelques spécialités disposant d'une autorisation d'application dans les terriers). Cette condition d'usage s'est traduite par une réduction du nombre d'appels aux centres antipoison vétérinaires (Lefebvre *et al.* 2017). En France, les professionnels ont interdiction de faire de l'appâtage permanent, contrairement à d'autres pays européens où l'appâtage permanent est encore permis pour certaines matières actives.

Les restrictions d'application ont été réfléchies au vu des enjeux associés à l'utilisation des AVKs (écotoxicité, résistance). Néanmoins ces restrictions d'usage conduisent à une complexification de la gestion des rongeurs, en particulier des rats qui sont, rappelons-le, très néophobe.

## LES LUTTES CHIMIQUES DISPONIBLES EN FRANCE POUR LA LUTTE CONTRE LE RAT BRUN

L'organisation sociale sophistiquée des populations de rats bruns et leur comportement néophobe rend l'action des toxiques à action rapide (mortels en moins de 2 jours) moins efficace (Buckle & Smith 2015). De ce fait, les solutions utilisables actuellement sont limitées.

Les molécules AVKs sont actuellement les molécules rodenticides les plus utilisées dans le monde et quasi les seules homologuées en Europe. Néanmoins, elles répondent aux critères d'exclusion définis à l'article 5 (#1) du règlement (UE) n° 528/2012, dans la mesure où elles sont classées comme substances toxiques pour la reproduction de catégorie 1B et que la plupart d'entre elles sont des substances persistantes, bioaccumulables et toxiques (PBT) ou des substances très persistantes et très bioaccumulables (vPvB). En outre, leur usage est aujourd'hui remis en question du fait des phénomènes de résistance fréquents chez les rats et souris. Nous reviendrons sur ces différents points ultérieurement. Elles sont ainsi identifiées comme candidats potentiels à la substitution. Remplissant plusieurs critères d'exclusion (PBT et reprotoxiques Cat 1), tous les produits à base de molécules AVK, sont par défaut autorisés par dérogation pour une période de 5 ans seulement, avec nécessité d'une ré-approbation tous les 5 ans qui est soumise à consultation publique

Les alternatives chimiques homologuées sont actuellement quasi inexistantes. Le cholécalférol (ou vitamine D3), un temps interdit du fait de sa forte toxicité vis-à-vis de la faune domestique en particulier le chien, a été ré-autorisé récemment. Il répond néanmoins, comme les AVKs, aux critères d'exclusion fixés à l'article 5 (#1) du règlement (UE) n° 528/2012 et les produits à base de cholécalférol, sont, comme les AVKs, par

défaut autorisés par dérogation. En effet, ce dernier est considéré comme ayant des propriétés perturbant le système endocrinien pouvant générer des effets indésirables chez l'Homme (Règlement d'exécution (UE) n° 2019/637 du 23/04/19). Son usage est par conséquent réservé aux professionnels. Il est également considéré comme une substance dont la substitution est envisagée du fait des préoccupations liées aux risques d'empoisonnement primaire et secondaire

D'autres substances actives, à savoir le dioxyde de carbone, l'alphachloralose, le phosphore d'aluminium, le cyanure d'hydrogène et la poudre d'épi de maïs, sont approuvées par les autorités européennes pour un usage biocide. Ces dernières ne font pas l'objet d'exclusion contrairement aux AVKs et au cholécalférol, mais sont soumises à des restrictions d'usage et/ou d'efficacité. Le développement d'alternatives chimiques efficaces et écocompatibles est donc indispensable.

## LES ANTICOAGULANTS RATICIDES – POURQUOI LEUR UTILISATION EST-ELLE REMISE EN QUESTION ?

### Les molécules AVK disponibles en tant que rodenticide

Organisée selon deux générations (voire trois d'après certains auteurs), les anticoagulants raticides sont des dérivés soit de la 4-hydroxy-coumarine, soit de l'indane 1,3-dione (Lefebvre *et al.* 2017). Parmi les molécules de 1<sup>ère</sup> génération, citons le coumafène (ou warfarine), le coumatétralyl, la chlorophacinone ; parmi les molécules de 2<sup>ème</sup> génération, citons, d'un côté la bromadiolone et le difénacoum et de l'autre le brodifacoum, le flocoumafène et la diféthialone. Les molécules de 1<sup>ère</sup> génération se caractérisent par une toxicité modérée et une rémanence courte nécessitant une ingestion répétée pour être efficace chez les rongeurs. Les molécules de 2<sup>ème</sup> génération se caractérisent par une toxicité forte et une rémanence longue compatible avec une efficacité en une ingestion unique. La rémanence du brodifacoum, de la diféthialone et du flocoumafène étant plus longue que celle de la bromadiolone et du difénacoum (Vandenbroucke *et al.* 2008).

### Leur mécanisme d'action

L'efficacité des anticoagulants raticides repose en grande partie sur leur action différée, les premiers signes cliniques apparaissant 3 à 5 jours après l'ingestion initiale, ce qui empêche le rongeur d'associer la mort d'un congénère avec l'ingestion du produit. Comme leur nom l'indique, ils impactent la régénération de la vitamine K sous sa forme hydroquinone. Cette dernière est le cofacteur indispensable à la gamma-carboxylation de protéines dites vitamine K-dépendantes (PVKD) dont font parti quatre facteurs de coagulation, les facteurs II, VII, IX et X. Cette modification post-traductionnelle est un préliminaire indispensable à leur activation.

La vitamine K d'origine alimentaire ne permettant pas de soutenir les besoins, la vitamine K consommée par la gamma-carboxylation des PVKD est régénérée. Cette régénération est

catalysée par une enzyme, la Vitamine K époxyde réductase (VKORC1) (Li *et al.* 2004). Cette enzyme est la cible unique des anticoagulants raticides. Lors d'une ingestion d'AVK, cette dernière est inhibée, la vitamine K n'est alors plus recyclée, les facteurs de coagulation II, VII, IX et X ne peuvent alors plus être activés, d'où les hémorragies qui s'ensuivent. L'effet différé des AVKs est dû à la consommation progressive des réserves en facteurs de coagulation activables.

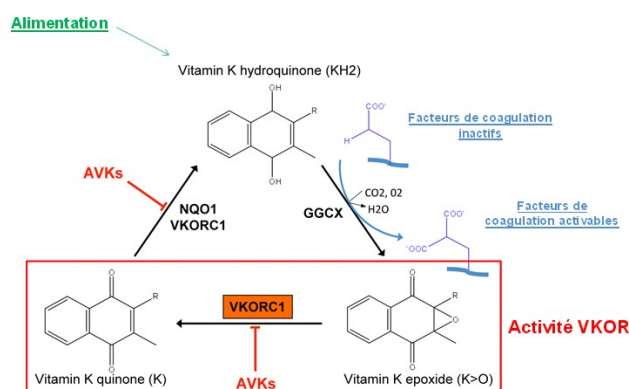


Figure 1 : Cycle de régénération de la vitamine K et rôle de la VKORC1, cible des anticoagulants antivitaminé K

### Leur classification en tant que substances Persistantes/Bioaccumulables/Toxiques

Les AVKs de 2<sup>ème</sup> génération sont classés par les autorités européennes comme substances PBT. Cette classification repose sur le fait que ces molécules ont une rémanence tissulaire très longue, de l'ordre de 100 jours pour la bromadiolone jusqu'à 300 jours pour le brodifacoum selon certains auteurs (Vandenbroucke *et al.* 2008). Elles sont donc, sans conteste, persistantes dans l'organisme, contrairement aux molécules de 1<sup>ère</sup> génération. Elles sont évidemment toxiques. Cependant elles ne sont pas bioaccumulables. Néanmoins, selon les critères de classification européenne, une molécule présentant au moins deux des trois critères, est classée en tant que substance PBT.

Cette persistance tissulaire a des conséquences importantes en termes d'impact sur les espèces non-cibles (Lefebvre *et al.* 2017). Elle est à l'origine d'exposition et d'empoisonnements d'animaux de la faune sauvage se nourrissant de rongeurs ayant ingéré des appâts raticides. Les AVKs constituent, en particulier, une menace forte pour les rapaces (Moriceau *et al.* 2022), mais également pour certains mammifères (Seljetun *et al.* 2020). Cette toxicité secondaire est bien entendu non acceptable. C'est pourquoi l'usage des AVKs se restreint aujourd'hui, avec une interdiction récente de ces molécules en plein champ. Néanmoins, l'usage de ces molécules en tant que biocide peut également être à l'origine d'une exposition secondaire de la faune sauvage avec un gradient d'urbanisation souvent évoqué comme facteur aggravant cette exposition (Lopez-Perea *et al.* 2019). Bien entendu, l'exposition secondaire n'est pas la seule façon pour la faune sauvage d'être contaminée par ces molé-

cules. En effet, certains animaux (rongeurs non-cibles, hérissons, sangliers, etc) peuvent directement consommer l'appât contenant un AVK, au même titre que certaines espèces domestiques (en particulier le chien). Afin de limiter, cette exposition primaire, il est aujourd'hui obligatoire d'appliquer ces appâts à l'aide de boîte d'appâtage permettant de limiter l'accès direct à l'appât.

Des modifications des matières actives ont été proposées pour diminuer la rémanence des molécules de 2<sup>nd</sup> génération. En effet, ces molécules de 2<sup>nd</sup> génération étant des mélanges de différents isomères, il serait possible de réduire leur persistance en favorisant dans le mélange les isomères les moins rémanents au détriment des isomères les plus rémanents qui sont hélas majoritaires dans les formulations actuelles (Damin-Pernik *et al.* 2017)

### Leur classification en tant que substances toxiques pour la reproduction

En juin 2016, les autorités européennes, conformément à la recommandation de l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA), ont reclassé tous les AVKs utilisés pour leurs activités rodenticides comme "toxiques pour la reproduction", malgré leur historique d'utilisation. La warfarine et le brodifacoum ont été classés comme reprotoxiques avec une toxicité avérée pour le développement de l'embryon (catégorie reprotoxique 1A), et les autres (chlorophacinone, coumatétralyl, difénacoum, flocoumafène, bromadiolone et diféthialone) avec une toxicité supposée pour le développement de l'embryon (catégorie reprotoxique 1B).

Cette classification a été décidée selon une approche dite "read-across" basée sur les observations obtenues pour la warfarine. L'approche "read-across" est l'une des approches alternatives les plus couramment utilisées pour combler les lacunes en matière de données dans les enregistrements soumis au titre du règlement REACH (enregistrement, évaluation, autorisation et restriction des substances chimiques) dans l'Union européenne. Elle implique l'utilisation d'informations pertinentes provenant de substances analogues pour prédire certaines propriétés physicochimiques, la toxicité pour les mammifères, le devenir dans l'environnement et l'écotoxicité de la ou des substances "cibles" considérées. Si la warfarine, chef de file des anticoagulants antivitaminé K, n'est plus utilisée comme rodenticide, elle est toujours utilisée, et ce, depuis de très longues années, en médecine humaine sous le nom de coumadine et a été largement utilisée pour prévenir les accidents thrombo-emboliques chez les femmes enceintes. Son utilisation quotidienne chez certaines a conduit, dans de rares cas, à des anomalies congénitales connues sous le nom de « fetal warfarin syndrom », caractérisées par des malformations du squelette (Starling *et al.* 2012). Bien entendu l'exposition de l'Homme aux rodenticides est très limitée, mais la classification dans la catégorie substance reprotoxique ne prend en compte que le danger, et non le risque, ce qui fait que sur les données humaines, les anticoagulants raticides ont tous été classés comme substances reprotoxiques. Cette classification n'a pas tenu compte, non plus, des différences de propriétés biologiques existant entre les générations de molécules.

En effet, si la warfarine circule fortement dans le plasma, les molécules de 2<sup>nd</sup> génération sont captées par le foie et circulent peu ou prou dans le plasma. La distribution placentaire de ces différentes molécules n'est donc pas du tout comparable (Chetot *et al.* 2020a ; Chetot *et al.* 2020b).

Cette classification en tant que substance reprotoxique aurait dû restreindre l'utilisation des AVKs à un usage strictement professionnel. Néanmoins, face au manque d'alternatives raisonnables pour la lutte contre les rongeurs, les autorités européennes ont fixé un seuil de concentration arbitraire de 30 µg/g. Tous les produits appât dont la concentration en AVK est égale ou supérieure à 30 µg/g sont classés "toxique pour la reproduction" ; en dessous, ils ne le sont pas. Ainsi, depuis le 1<sup>er</sup> mars 2018, aucun produit ainsi classé ne peut être vendu pour un usage amateur. S'en est suivi une vague de « détitration » des produits à base d'AVKs. Alors que la concentration moyenne des appâts étaient auparavant de 50 µg/g, aujourd'hui de nombreuses spécialités ont été déconcentrées pour les mettre à disposition du marché non professionnel. Cette « détitration » pourrait avoir à terme un impact négatif sur l'efficacité de la lutte.

### La résistance aux anticoagulants raticides

Les AVKs sont utilisés comme rodenticide depuis les années 50'. La cible biologique des AVKs n'est identifiée que depuis 2004 (Li *et al.* 2004 ; Rost *et al.* 2004). Plus de 50 ans d'usage sans une connaissance fine du mécanisme d'action a conduit à la sélection de rongeurs résistants à ces molécules (Lefebvre *et al.* 2016). Les premiers cas de résistance aux AVKs ont été décrits au Royaume-Uni, chez le rat brun puis la souris entre 1958 et 1960. Des phénomènes de résistance ont ensuite été rapportés chez le rat brun, la souris et le rat noir (*Rattus rattus*) dans de nombreux pays européens dont la France (Rost *et al.* 2009 ; Grandemange *et al.* 2010 ; Goulois *et al.* 2017 ; Damin-Pernik *et al.* 2022), mais également dans d'autres pays comme les États-Unis (Jackson & Kaukeinen, 1972), le Canada (Siddiq & Blaine, 1982), le Japon (Sugano *et al.* 2001), la Nouvelle Zélande (Cowan *et al.* 2017), le Liban (Rached *et al.* 2022), etc. Deux mécanismes sous-jacents ont été historiquement décrits (i) la résistance métabolique due à des surexpressions de monoxygénases à cytochrome P450 induisant une élimination accélérée de l'AVK (Sugano *et al.* 2001 ; Ishizuka *et al.* 2007) et (ii) la résistance de cible due à des mutations du gène *Vkorc1* induisant une diminution de la sensibilité de la VKORC1 à l'inhibition par les AVKs.

La résistance métabolique semble être très limitée avec une unique description chez le rat noir au Japon (Sugano *et al.* 2001 ; Ishizuka *et al.* 2007). La résistance de cible due aux mutations du gène *Vkorc1* prédomine largement chez les rats bruns, rats noirs et souris, à travers le monde (Grandemange *et al.* 2010 ; Goulois *et al.* 2017 ; Damin-Pernik *et al.* 2022). Cette résistance peut être conférée par différentes mutations du gène *Vkorc1*. En Europe, chez le rat brun, 15 mutations différentes conférant de la résistance plus ou moins sévère à une ou plusieurs molécules AVKs ont été décrites. Aujourd'hui, en Europe, seules 5 d'entre elles sont fréquemment et majoritairement ob-

servées. De façon simpliste, la principale mutation rencontrée dans le Nord-Est de l'Europe (dans le centre et le Nord-Est de l'Europe (Allemagne, Danemark, Hongrie), Danemark, Hongrie) est la mutation Y139C (Pelz *et al.* 2005 ; Rost *et al.* 2009), au Royaume-Uni, les 5 mutations sont présentes, à savoir les mutations Y139C, Y139F, Y139S, L120Q, et L128S (Haniza *et al.* 2015). En France et en Belgique, la principale mutation observée est la mutation Y139F (Grandemange *et al.* 2010), même s'il est possible de retrouver les autres mutations.

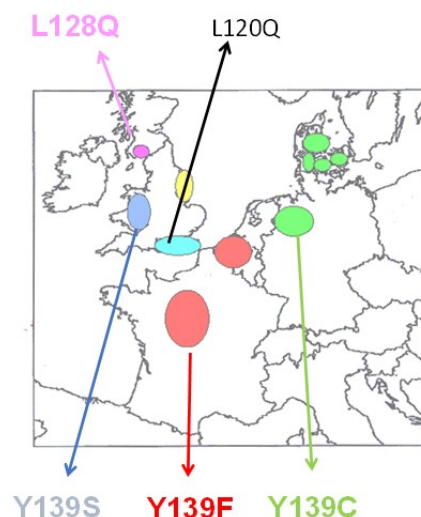


Figure 2 : Résistance de cible aux AVKs chez le rat brun en Europe (vue simplifiée) et mutations de *Vkorc1* impliquées

En 2010, sur un échantillonnage de près de 300 rats bruns collectés dans 91 sites répartis de façon homogène en France métropolitaine, la fréquence allélique de la mutation Y139F était de 21%, alors que les autres mutations retrouvées (*i.e.*, Y139C, L128Q, L120Q, E155K, S103Y) ne représentaient que 6,5% des allèles *Vkorc1* (Grandemange *et al.* 2010). La répétition de cette étude de surveillance de la résistance réalisée entre 2014 et 2015 également par notre laboratoire suggère une augmentation progressive de la fréquence allélique de la mutation Y139F, avec une fréquence allélique observée qui était alors de plus de 60% chez des rats provenant de 51 sites issus de 18 départements administratifs de France métropolitaine (Goulois *et al.* 2017). Les études en cours menées à Paris dans le cadre du programme ARMAGUEDON illustrent cette forte représentation de la mutation Y139F chez le rat brun avec une fréquence proche de 40% (d'après les premiers résultats) et une hétérogénéité très forte entre les sites à l'échelle de la ville, voire de l'arrondissement.

De telles fréquences alléliques chez le rat brun sont liées à une pression de sélection très forte par les rodenticides utilisés de façon inappropriée. En effet, si on considère l'Homme, des mutations du gène *Vkorc1* ont également été décrites chez ce dernier (plus d'une trentaine), mais en l'absence de pression de sélection (l'âge médian d'utilisation des AVKs chez l'Homme étant de près de 70 ans), leurs fréquences alléliques sont toujours infimes. L'usage des AVKs rodenticides depuis les années

50 sans connaître leur cible a amené à la situation actuelle avec une distribution très forte de la résistance de cible chez le rat brun, mais aussi la souris.

Cette fréquence élevée des mutations du gène *Vkorc1* chez le rat brun, et plus généralement chez les autres espèces de rongeurs, ne signifie pas que les rodenticides anticoagulants sont aujourd'hui inefficaces comme souvent entendu ou écrit dans différentes communications à destination du grand public. Tout d'abord, qui dit mutation, ne veut pas dire forcément résistance. Chez le rat noir, un grand nombre de mutations n'entraînent ainsi aucune conséquence en termes de gestion. D'autre part, les mutations dites « résistantes », n'induisent pas une résistance à toutes les molécules AVKs. Ainsi, chez le rat brun, les mutations Y139F, Y139C, et L120Q conduisent à une résistance drastique aux AVKs de première génération comme la chlorophacinone et le coumatétralyl, et à certains AVKs de deuxième génération comme la bromadiolone et dans une moindre mesure le difénacoum (Hodroge *et al.* 2011). Les rats bruns porteurs d'une de ces mutations restent sensibles aux AVKs tels que la diféthialone, le brodifacoum et le flocoumafène et la lutte avec l'une de ces molécules reste possible (Hodroge *et al.* 2011). Maintenant que la cible des AVKs est connue, une utilisation raisonnée des AVKs pourrait permettre une limitation des phénomènes de résistance. En effet, un diagnostic de résistance préliminaire à l'utilisation des AVKs pourrait permettre une sélection raisonnée de la molécule selon les caractéristiques du site et de la population cible. En cas de pullulation de rongeurs non résistants, l'utilisation des AVKs de 1<sup>ère</sup> génération devrait être privilégiée afin de limiter l'impact sur les espèces non-cibles. Par contre, face à une population de rongeurs résistants, adapter le choix de la molécule à la mutation présente est aujourd'hui une exigence si nous ne voulons pas que la situation nous échappe. Agir comme certains pays le préconisent, c'est-à-dire lors d'une pullulation, d'abord utiliser exclusivement les molécules de 1<sup>ère</sup> génération, puis en cas d'échec, les molécules de 2<sup>ème</sup> génération les moins dangereuses pour la faune sauvage (soit la bromadiolone et le difénacoum), puis en dernier recours, les autres molécules à disposition (diféthialone, brodifacoum, flocoumafène), ne peut que contribuer à une augmentation de

la prévalence des allèles de résistance. Alternier les molécules tel que préconiser par certaines études semblent une stratégie plus efficace (Ma *et al.* 2018).

## CONCLUSION LA GESTION DES RONGEURS : COMPOSER AVEC LES RESTRICTIONS ET LE MANQUE DE SOLUTIONS

La maîtrise des populations de rongeurs, en particulier des rats urbains, reste un défi. Le rat est un animal social, très intelligent, et nombre de solutions imaginées se sont révélées inefficaces : (i) les pièges, comme le rat est méfiant il les évite de façon remarquable, surtout si l'un de ses congénères s'est fait prendre avant lui ; (ii) les ultrasons, au début effrayé, il comprend rapidement l'absence de dangers et s'habitue ; (iii) les répulsifs, bien des odeurs ont été proposées, mais en pratique, selon les colonies, la réussite est aléatoire et lorsque cela fonctionne, les rongeurs finissent par s'habituer impactant leur efficacité à long terme ; (iv) les rodenticides, actuellement remis en question par les autorités, voire par une partie de la population avec un nombre de solutions rodenticides efficaces très limité du fait de la nécessité d'un effet différé évitant l'aversion alimentaire si caractéristique des rongeurs et en particulier du rat brun. Les AVKs restent la solution la plus largement utilisée, mais les restrictions d'usage mis en place pour répondre à un enjeu particulier vont parfois à l'encontre d'un autre enjeu. Ainsi, par exemple, limiter les concentrations dans les appâts a été décidé suite à la classification de ces molécules comme substance reprotoxique, quel en sera l'impact sur la diffusion des allèles de résistance ? Leur utilisation exclusive en boîte d'appâtage a été décidée pour limiter l'exposition des espèces non-cibles. Si cette limitation semble réellement diminuer l'exposition de la faune domestique, elle complexifie l'application des appâts et impacte l'efficacité de la lutte en raison de la néophobie du rat qui est réticent à entrer dans ces boîtes. Des innovations sont donc aujourd'hui indispensables pour envisager une gestion des populations de rongeurs efficaces, éco-compatibles et acceptables par la société.

## CONFLIT D'INTÉRÊT

Aucun conflit d'intérêt à déclarer

## BIBLIOGRAPHIE

- Buckle AP & Smith RH. Rodent pests and their control. 2<sup>nd</sup> edition. Wallingford, Oxfordshire; Boston, MA: CAB; 2015. 422 p.
- Chetot T, Mouette-Bonnet M, Taufana S, Fourel I, Lefebvre S, Benoit E, *et al.* 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. *Toxicol Lett.* 2020b; 333: 71-79. doi: [10.1016/j.toxlet.2020.07.034](https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2020.07.034).
- Chetot T, Taufana S, Benoit E, Lattard V. Vitamin K antagonist rodenticides display different teratogenic activity. *Reprod Toxicol.* 2020a; 93: 131-136. doi: [10.1016/j.reprotox.2020.02.003](https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2020.02.003).
- Costa F, Hagan JE, Calcagno J, Kane M, Torgerson P, Martinez-Silveira MS, *et al.* Global Morbidity and mortality of leptospirosis: a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015; 9: e0003898. doi: [10.1371/journal.pntd.0003898](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003898).
- Cowan PE, Gleeson DM, Howitt RL, Ramón-Laca A, Esther A, Pelz HJ. *Vkorc1* sequencing suggests anticoagulant resistance in rats in New Zealand. *Pest Manag Sci.* 2017; 73: 262-266. doi: [10.1002/ps.4304](https://doi.org/10.1002/ps.4304).

- Damin-Pernik M, Espana B, Lefebvre S, Fourel I, Caruel H, Benoit E, *et al.* Management of rodent populations by anticoagulant rodenticides: toward third-generation anticoagulant rodenticides. *Drug Metab Dispos.* 2017; 45: 160-165. doi: [10.1124/dmd.116.073791](https://doi.org/10.1124/dmd.116.073791).
- Damin-Pernik M, Hamed A, Giraud L, Goulois J, Benoit E, Lattard V. Distribution of non-synonymous *Vkorc1* mutations in roof rats (*Rattus rattus*) in France and in Spain - consequences for management. *Pestic Biochem Physiol.* 2022; 183: 105052. doi: [10.1016/j.pestbp.2022.105052](https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2022.105052).
- Goulois J, Lambert V, Legros L, Benoit E, Lattard V. Adaptive evolution of the *Vkorc1* gene in *Mus musculus domesticus* is influenced by the selective pressure of anticoagulant rodenticides. *Ecol Evol.* 2017; 7: 2767-2776. doi: [10.1002/ece3.2829](https://doi.org/10.1002/ece3.2829).
- Grandemange A, Lasseur R, Longin-Sauvageon C, Benoit E, Berny P. Distribution of VKORC1 single nucleotide polymorphism in wild *Rattus norvegicus* in France. *Pest Manag Sci.* 2010; 66: 270-6. doi: [10.1002/ps.1869](https://doi.org/10.1002/ps.1869).
- Haniza MZ, Adams S, Jones EP, MacNicoll A, Mallon EB, Smith RH, *et al.* Large-scale structure of brown rat (*Rattus norvegicus*) populations in England: effects on rodenticide resistance. *PeerJ.* 2015; 3: e1458. doi: [10.7717/peerj.1458](https://doi.org/10.7717/peerj.1458).
- Hodroge A, Longin-Sauvageon C, Fourel I, Benoit E, Lattard V. Biochemical characterization of spontaneous mutants of rat VKORC1 involved in the resistance to antivitamin K anticoagulants. *Arch Biochem Biophys.* 2011; 515: 14-20. doi: [10.1016/j.abb.2011.08.010](https://doi.org/10.1016/j.abb.2011.08.010).
- Indiana Department of Health (s.d.). Rats and Mice. Indiana Government. Environmental Public Health Home - Vector Control Information, 2012. Disponible à : <http://www.in.gov/isdh/23256.htm> (consulté le 05.08.2012).
- Ishizuka M, Okajima F, Tanikawa T, Min H, Tanaka KD, Sakamoto KQ, *et al.* Elevated warfarin metabolism in warfarin-resistant roof rats (*Rattus rattus*) in Tokyo. *Drug Metab Dispos.* 2007; 35: 62-6. doi: [10.1124/dmd.106.011775](https://doi.org/10.1124/dmd.106.011775).
- Jackson WB & Kaukeinen D. Resistance of wild Norway rats in North Carolina to warfarin rodenticide. *Science.* 1972; 176: 1343-4. doi: [10.1126/science.176.4041.1343](https://doi.org/10.1126/science.176.4041.1343).
- Lefebvre S, Benoit E, Lattard V. Comparative biology of the resistance to vitamin K antagonists: an overview of the resistance mechanism. In: *Anticoagulation therapy*. InTech. 2016. Disponible à : <http://dx.doi.org/10.5772/64204>
- Lefebvre S, Fourel I, Queffelec S, Vodorar D, Mégarbane B, Benoit E, *et al.* Poisoning by anticoagulant rodenticides in humans and animals: causes and consequences. In: *Poisoning - From Specific toxic agents to novel rapid and simplified techniques for analysis*. InTech. 2017. Disponible à : <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.69955>.
- Li T, Chang CY, Jin DY, Lin PJ, Khvorova A, Stafford DW. Identification of the gene for vitamin K epoxide reductase. *Nature.* 2004; 427: 541-4. doi: [10.1038/nature02254](https://doi.org/10.1038/nature02254).
- López-Perea JJ, Camarero PR, Sánchez-Barbudo IS, Mateo R. Urbanization and cattle density are determinants in the exposure to anticoagulant rodenticides of non-target wildlife. *Environ Pollut.* 2019; 244: 801-808. doi: [10.1016/j.envpol.2018.10.101](https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.10.101).
- Ma X, Wang D, Li N, Liu L, Tian L, Luo C, *et al.* Low warfarin resistance frequency in Norway rats in two cities in China after 30 years of usage of anticoagulant rodenticides. *Pest Manag Sci.* 2018; 74: 2555-2560. doi: [10.1002/ps.5040](https://doi.org/10.1002/ps.5040).
- Moriceau MA, Lefebvre S, Fourel I, Benoit E, Buronfosse-Roque F, Orabi P, *et al.* Exposure of predatory and scavenging birds to anticoagulant rodenticides in France: Exploration of data from French surveillance programs. *Sci Total Environ.* 2022; 810: 151291. doi: [10.1016/j.scitotenv.2021.151291](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.151291).
- Pelz HJ, Rost S, Hünerberg M, Fregin A, Heiberg AC, Baert K, *et al.* The genetic basis of resistance to anticoagulants in rodents. *Genetics.* 2005; 170: 1839-47. doi: [10.1534/genetics.104.040360](https://doi.org/10.1534/genetics.104.040360).
- Rached A, Abi Rizk G, Mahamat AB, Khoury GE, El Hage J, Harran E, *et al.* Investigation of anticoagulant rodenticide resistance induced by *Vkorc1* mutations in rodents in Lebanon. *Sci Rep.* 2022; 12: 22502. doi: [10.1038/s41598-022-26638-5](https://doi.org/10.1038/s41598-022-26638-5).
- Rost S, Fregin A, Ivaskevicius V, Conzelmann E, Hörtnagel K, Pelz HJ *et al.* Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. *Nature.* 2004; 427: 537-41. doi: [10.1038/nature02214](https://doi.org/10.1038/nature02214).
- Rost S, Pelz HJ, Menzel S, MacNicoll AD, León V, Song KJ, *et al.* Novel mutations in the VKORC1 gene of wild rats and mice - a response to 50 years of selection pressure by warfarin? *BMC Genet.* 2009; 10: 4. doi: [10.1186/1471-2156-10-4](https://doi.org/10.1186/1471-2156-10-4).
- Seljetun KO, Sandvik M, Vindenes V, Eliassen E, Øiestad EL, Madslie K, *et al.* Comparison of anticoagulant rodenticide concentrations in liver and feces from apparently healthy red foxes. *J Vet Diagn Invest.* 2020; 32: 560-564. doi: [10.1177/1040638720927365](https://doi.org/10.1177/1040638720927365).
- Siddiq Z & Blaine WD. Anticoagulant resistance in house mice in Toronto, Canada. *Health Rev.* 1982; 32: 49-51.
- Starling LD, Sinha A, Boyd D, Furck A. Fetal warfarin syndrome. *BMJ Case Rep.* 2012; 1: bcr2012007344. doi: [10.1136/bcr-2012-007344](https://doi.org/10.1136/bcr-2012-007344).
- Sugano S, Kobayashi T, Tanikawa T, Kawakami Y, Kojima H, Nakamura K, *et al.* Suppression of CYP3A2 mRNA expression in the warfarin-resistant roof rat, *Rattus rattus*: possible involvement of cytochrome P450 in the warfarin resistance mechanism. *Xenobiotica.* 2001; 31: 399-407. doi: [10.1080/00498250110060932](https://doi.org/10.1080/00498250110060932).
- Vandenbroucke V, Bousquet-Melou A, De Backer P, Croubels S. Pharmacokinetics of eight anticoagulant rodenticides in mice after single oral administration. *J Vet Pharmacol Ther.* 2008; 31: 437-45. doi: [10.1111/j.1365-2885.2008.00979.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2008.00979.x).