



HAL
open science

Intoxications aux rodenticides anticoagulants chez la poule de compagnie : analyse rétrospective des appels reçus au centre antipoison animal de l'Ouest entre 2010 et 2023 et suivi prospectif de la cinétique de déplétion des résidus dans les œufs

Corentin Langbour

► To cite this version:

Corentin Langbour. Intoxications aux rodenticides anticoagulants chez la poule de compagnie : analyse rétrospective des appels reçus au centre antipoison animal de l'Ouest entre 2010 et 2023 et suivi prospectif de la cinétique de déplétion des résidus dans les œufs. Sciences du Vivant [q-bio]. 2024. dumas-04848353

HAL Id: dumas-04848353

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04848353v1>

Submitted on 19 Dec 2024

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

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

ANNEE 2024 - Thèse n° 93

**INTOXICATION AUX RODENTICIDES ANTICOAGULANTS CHEZ
LA POULE DE COMPAGNIE : ANALYSE RÉTROSPECTIVE DES
APPELS REÇUS AU CENTRE ANTIPOISON ANIMAL DE L'OUEST
ENTRE 2010 ET 2023 ET SUIVI PROSPECTIF DE LA CINÉTIQUE
DE DÉPLÉTION DES RÉSIDUS DANS LES OEUFS**

THÈSE

pour l'obtention du diplôme d'État de

Docteur Vétérinaire

Présentée et soutenue publiquement devant

l'UFR de Médecine de l'Université de Nantes le 21 octobre 2024

par

Corentin LANGBOUR

Sous la direction de

Meg-Anne MORICEAU

Président du jury : Monsieur Bruno LE BIZEC, Professeur

Membres du jury : Madame Meg-Anne MORICEAU, Maîtresse de conférences

Madame Sabrina VIEU, Assistante d'Enseignement et de Recherche

Département **BPSA** Biologie, Pathologie et Sciences de l'Aliment

Responsable : **Emmanuel JAFFRES** – Adjointe : **Frédérique NGUYEN**

Pharmacologie et Toxicologie	Jean-Claude DESFONTIS (Pr) Yassine MALLEM (Pr) Hervé POULIQUEN (Pr)	Antoine ROSTANG (MC) Meg-Anne MORICEAU (MC Stagiaire) Martine KAMMERER (Pr émérite) Marc GOGNY (Pr émérite)
Physiologie fonctionnelle, cellulaire et moléculaire	Jean-Marie BACH (Pr) Lionel MARTIGNAT (Pr)	Julie HERVE (Pr) Grégoire MIGNOT (MC)
Histologie et anatomie pathologique	Marie-Anne COLLE (Pr) Jérôme ABADIE (MC) Florian CHOCTEAU (MC stagiaire)	Laetitia JAILLARDON (MC) Frédérique NGUYEN (MC) Pierre CORDIER (CERC)
Biochimie alimentaire industrielle	Carole PROST (Pr) Joëlle GRUA (MC)	Clément CATANEO (MC) Alix KHALIL (MC) Laurent LE THUAUT (MC)
Microbiotech	Hervé PREVOST (Pr) Géraldine BOUE (MC) Nabila HADDAD (MC HDR) Emmanuel JAFFRES (MC HDR)	Mathilde MOSSER (MC) Boris MISERY (MC) Raouf TAREB (MC) Judith LORANT (MC stagiaire)
PACENV = VET1	Eléonore BOUGUYON (PRAG) Nicolas BROSSAUD (PRAG)	Charlotte MOCQUARD (PRAG) Aurore CALVEL (PRAG)

Département **SAESP** Santé des Animaux d'Élevage et Santé Publique

Responsable : **Raphaël GUATTEO** – Adjoint : **Jean-Michel CAPPELIER**

Élevage, nutrition et santé des animaux domestiques	Nathalie BAREILLE (Pr) François BEAUDEAU (Pr) Christine FOURICHON (Pr)	Juan Manuel ARIZA CHACON (MC) Ségolène CALVEZ (Pr) Aurélien MADOUASSE (MC HDR) Nora NAVARRO-GONZALES (MC)
Infectiologie	Alain CHAUVIN (Pr) Emmanuelle MOREAU (Pr) Nathalie RUVOEN-CLOUET (Pr) Pauline MAISONNASSE (CERC)	Albert AGOULON (MC) Suzanne BASTIAN (MC HDR) Léa LOISEL (AERC) Kenny OBERLE (MC) Nadine RAVINET (MC)
Médecine des animaux d'élevage	Catherine BELLOC (Pr) Raphaël GUATTEO (Pr) Anne RELUN (MC) Aurore BOISHARDY (CERC)	Sébastien ASSIE (MC) Isabelle BREYTON (MC) Mily LEBLANC MARIDOR (MC) Maud ROUAULT (AERC)
Hygiène et qualité des aliments	Jean-Michel CAPPELIER (Pr) Louis DELAUNAY (MC) Bruno LE BIZEC (Pr)	Sofia STRUBBIA (MC) Marie-France PILET (Pr)

Département **DSC** Sciences cliniques

Responsable : **Catherine IBISCH** – Adjoint : **Marion FUSELLIER**

Anatomie comparée	Eric BETTI (MC) Claude GUINTARD (MC)	
Pathologie chirurgicale et anesthésiologie	Eric AGUADO (Pr) Olivier GAUTHIER (Pr) Eric GOYENVALLE (Pr)	Pierre MAITRE (MC) Caroline TESSIER (MC) Claire DEFOURMSTRAUX (MC)
Dermatologie, parasitologie des carnivores et des équidés, mycologie	Jacques GUILLOT (Pr) Emmanuel BENSIGNOR (Pr Ass) Vincent BRUET (MC)	Sabrina VIEU (AERC) Maria Dolores SANCHEZ (CERC)
Médecine interne, imagerie médicale et législation professionnelle vétérinaire	Anne COUROUCE (Pr) Jack-Yves DESCHAMPS (Pr) Françoise ROUX (Pr) Juan HERNANDEZ-RODRIGUEZ (Pr Ass) Nora BOUHSINA (MC)	Nicolas CHOUIN (MC) Amandine DRUT (MC) Marion FUSELLIER-TESSON (Pr) Catherine IBISCH (MC HDR) Aurélia LEROUX (MC) Odile SENECAAT (MC)
Biotechnologies et pathologie de la reproduction	Jean-François BRUYAS (Pr) François FIENI (Pr)	Djemil BENCHARIF (Pr) Lamia BRIAND (Pr)

Département **GPA** Génie des procédés alimentaires

Responsable : **Sébastien CURET-PLOQUIN** – Adjointe : **Vanessa JURY**

Lionel BOILLEREAUX (Pr) Sébastien CURET-PLOQUIN (Pr) Marie DE LAMBALLERIE (Pr) Francine FAYOLLE (Pr) Michel HAVET (Pr)	Alain LEBAIL (Pr) Olivier ROUAUD (Pr) Kévin CROUVISIER-URION (MC) Vanessa JURY (Pr) Emilie KORBEL (MC)	Jean-Yves MONTEAU (MC HDR) Eve-Anne NORWOOD (MC) Raphaël PORYLES (MC) Laurence POTTIER (MC) Cyril TOUBLANC (MC)
PAC-ING	Cyril Gaillard (PCEA)	

Département **MSC** Management, statistiques et communication

Responsable : **Samira ROUSSELIERE** – Adjointe : **Véronique CARIOU**

Mathématiques, statistiques, informatique	Chantal THORIN (Pr Ag) Evelyne VIGNEAU (Pr) Jean-Michel GALHARRET(MC)	Véronique CARIOU (Pr) Benjamin MAHIEU (MC) Michel SEMENOU (MC)
Economie, gestion, législation	Jean-Marc FERRANDI (Pr) Pascal BARILLOT (MC) Ibrahima BARRY (MC) Florence BEAUGRAND (MC) Franck INSIGNARES (IE)	Sibylle DUCHAINE (MC) Sonia MAHJOUR (MC) Samira ROUSSELIERE (MC) Christophe PAPINEAU (Ens. Cont.)
Langues et communication	Marc BRIDOU (PLPA) David GUYLER (Ens. Cont.) Nathalie GOODENOUGH (PCEA) Patricia JOSSE (Ens. Cont.)	Shaun MEEHAN (Ens. Cont.) Linda MORRIS (PCEA) Ian NICHOLSON (ENS. Cont.)

Formations Techniciens supérieurs

Responsable : **Laurence FRERET**

Laurence FRERET (PCEA)
Françoise BRICHET (IAE)
Christophe CARON (PLPA)
Virginie MAGIN (Ens.cont.)

Pr Ag : Professeur Agrégé, Pr : Professeur, MC : Maître de Conférence, MCC : MC contractuel,
PLPA : Professeur Lycée Professionnel Agricole, PCEA : Professeur Certifié Enseignement Agricole,
HDR : Habilité à Diriger des Recherches, CERC : Chargé d'Enseignement et de Recherche Contractuel, Ens. Cont. :
Enseignant Contractuel

Protection des droits d'auteur et plagiat

La reproduction d'extraits de cette thèse est autorisée avec mention de la source. Toute reproduction partielle doit être fidèle au texte utilisé. Cette thèse devra donc être citée en incluant les éléments bibliographiques suivants :

- Nom et prénoms de l'auteur : Corentin Langbour
- Année de soutenance : 2024
- Titre de la thèse : Intoxication aux rodenticides anticoagulants chez la poule de compagnie : analyse rétrospective des appels reçus au Centre AntiPoison Animal de l'Ouest entre 2010 et 2023 et suivi prospectif de la cinétique de déplétion des résidus dans les œufs
- Intitulé du diplôme : Thèse de doctorat vétérinaire
- Université de soutenance : Faculté de Médecine de Nantes
- École de soutenance : Oniris VetAgroBio : École Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de L'alimentation Nantes Atlantique
- Nombre de pages : 105

Table des matières

Table des matières.....	8
Table des figures.....	11
Table des tableaux.....	14
Liste des abréviations.....	16
Introduction.....	17
Partie I : Intoxication aux rodenticides anticoagulants chez la poule de compagnie : étude bibliographique.....	18
A) La poule de compagnie et l'évolution de sa place auprès de l'Homme.....	18
1) Gallus gallus domesticus : éléments de classification et de biologie.....	18
2) Physiologie de la ponte.....	19
3) Histoire de la domestication de Gallus gallus.....	20
4) La poule de compagnie en France : une place de plus en plus importante.....	21
B) Les rodenticides anticoagulants antivitamine K.....	21
1) Un outil de contrôle des populations de rongeurs nuisibles.....	21
2) Histoire de la découverte et du développement des rodenticides anticoagulants.....	23
3) Structure chimique des rodenticides anticoagulants.....	23
4) Présentations commerciales des rodenticides anticoagulants.....	25
5) Réglementation encadrant l'usage des produits biocides.....	26
6) Ingestion de rodenticides anticoagulants : devenir dans l'organisme et mécanisme d'action.....	26
a) Devenir dans l'organisme.....	26
b) Mécanisme d'action des rodenticides anticoagulants.....	28
7) Doses toxiques.....	31
8) Etude clinique chez les carnivores domestiques.....	32
a) Circonstances de l'intoxication.....	32
b) Signes cliniques.....	33
c) Diagnostic.....	34
d) Traitement.....	34
C) Intoxication par les rodenticides anticoagulants chez la poule.....	35
1) Eléments épidémiologiques.....	35
2) Tests de coagulation sanguine aviaire.....	35
3) Gallus gallus : une espèce moins sensible aux AVK.....	35
4) Elimination des anticoagulants antivitamine K dans les œufs et risque potentiel pour la consommation humaine.....	37
a) Cinétique d'élimination des anticoagulants antivitamine K dans les œufs.....	37
b) Risque pour le consommateur.....	38
i) Evaluation du risque en cas d'ingestion d'œufs contenant des résidus de	

warfarine.....	38
ii) Evaluation du risque en cas d'ingestion d'œufs contenant des résidus d'autres molécules anticoagulantes.....	38
Partie II : Analyse rétrospective des appels reçus au CAPAE-Ouest de 2010 à 2023 concernant les intoxications par des rodenticides anticoagulants chez la poule de compagnie.....	39
A) Intérêt et objectif de l'étude.....	39
B) Matériels et méthodes.....	39
1) Présentation du CAPAE-Ouest.....	39
2) Extraction des données souhaitées.....	41
3) Critères d'inclusion et d'exclusion.....	42
C) Résultats.....	43
1) Appels concernant les rodenticides anticoagulants au cours du temps.....	43
a) Evolution du nombre d'appels reçus au cours du temps.....	43
b) Répartition des appels concernant des rodenticides anticoagulants en fonction de l'espèce exposée.....	44
c) Répartition des appels concernant des rodenticides anticoagulants en fonction de la molécule mise en cause.....	46
2) Appels concernant les rodenticides anticoagulants chez la poule de compagnie...	47
a) Analyse des données épidémiologiques.....	47
i) Part des appels concernant la poule de compagnie au cours du temps.....	47
ii) Motif de l'appel et question de la consommation des œufs.....	49
iii) Circonstances de l'intoxication.....	51
iv) Molécule impliquée.....	53
b) Analyse des données cliniques.....	55
i) Étude sur l'ensemble des cas.....	55
ii) Etude sur les cas présentant des signes cliniques.....	56
D) Synthèse des résultats.....	59
Partie III : Suivi prospectif de la cinétique de déplétion des résidus dans les œufs.....	62
A) Intérêt et objectif de l'étude.....	62
B) Matériels et méthodes.....	62
1) Recrutement des cas.....	62
a) Critères d'inclusion et d'exclusion.....	63
b) Suivi des appels reçus au CAPAE-Ouest et au CNITV.....	63
i) Présentation du CNITV.....	63
ii) Protocole de recrutement des cas.....	63
c) Publication d'une annonce sur Vetofocus.....	64
2) Récolte des échantillons et des données.....	64
a) Présentation de l'USC 1233 RS2GP.....	64
b) Protocole de récolte des échantillons.....	65

c) Fiche de renseignements.....	66
3) Protocole d'analyse des échantillons.....	67
a) Extraction des anticoagulants antivitamine K.....	67
b) Analyse des échantillons d'œufs.....	70
i) Calibrage de la méthode d'analyse pour la matrice œuf.....	70
ii) Analyse par chromatographie en phase liquide couplée à une spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS).....	71
C) Résultats.....	73
1) Données épidémiologiques et cliniques des participants.....	73
a) Interlocuteur, motif d'appel et question de la consommation des œufs.....	73
b) Données épidémiologiques issues des cas recrutés pour l'étude.....	75
c) Données cliniques issues des cas recrutés pour l'étude.....	76
2) Résultats de l'analyse des échantillons d'œufs.....	78
a) Analyse des échantillons de jaunes d'œufs.....	78
b) Analyse des échantillons de blancs d'œufs.....	80
Partie IV : Discussion générale.....	81
A) Etude épidémiologique de l'exposition aux rodenticides anticoagulants toutes espèces confondues.....	81
B) Etude épidémiologique-clinique de l'exposition aux rodenticides anticoagulants chez la poule de compagnie.....	82
C) Des résidus d'anticoagulants antivitamine K principalement absents ou retrouvés en faible quantité dans les œufs.....	83
D) Passage du brodifacoum dans les œufs et risque pour la santé humaine : analyse du cas n°5.....	84
1) Mise en évidence de l'élimination partielle du brodifacoum dans les œufs.....	84
2) Résidus de brodifacoum dans les œufs et risque pour le consommateur.....	85
E) Perspectives.....	87
Conclusion.....	88
Bibliographie.....	89
Annexes.....	96
Annexe 1 : fiche explicative sur la conduite à tenir en cas d'appel concernant une suspicion d'intoxication aux AVK chez la poule de compagnie.....	96
Annexe 2 : annonce publiée sur Vetofocus.....	97
Annexe 3 : fiche de renseignements à compléter par le propriétaire.....	98
Annexe 4 : protocole de récolte des échantillons.....	100
Annexe 5 : tableau de synthèse des échantillons reçus.....	102

Table des figures

Figure 1 : poule Rousse et poule Soie.....	18
Figure 2 : schéma de synthèse de la formation de l'œuf chez la poule (Sauveur 1988).....	20
Figure 3 : structure chimique de la 4-hydroxycoumarine, 4-hydroxythiocoumarine et indane-1,3-dione (Lefebvre et al. 2017).....	24
Figure 4 : structure chimique de quelques rodenticides anticoagulants antivitamine K (Watt et al. 2005).....	25
Figure 5 : présentation commerciale de 3 rodenticides anticoagulants : blocs, granulés et grains de blé.....	26
Figure 6 : cascade de coagulation (Hammed 2014).....	30
Figure 7 : cycle de la vitamine K (Rached et al. 2020).....	31
Figure 8 : évolution du nombre d'appels reçus au CAPAE-Ouest de 2010 à 2023.....	40
Figure 9 : rubrique imputabilité à compléter lors du remplissage d'une fiche dans la base de données du CAPAE-Ouest et correspondance entre score d'imputabilité et probabilité d'implication du toxique évoqué.....	41
Figure 10 : évolution du nombre d'appels reçus au CAPAE-Ouest concernant des rodenticides anticoagulants de 2010 à 2023.....	43
Figure 11 : évolution de la proportion d'appels reçus au CAPAE-Ouest concernant des rodenticides anticoagulants de 2010 à 2023.....	44
Figure 12 : proportion d'appels reçus au CAPAE-Ouest de 2010 à 2023 concernant des rodenticides anticoagulants en fonction de l'espèce exposée.....	45
Figure 13 : proportion des appels reçus au CAPAE-Ouest de 2010 à 2023 concernant des rodenticides anticoagulants en fonction de la molécule mise en cause.....	46

Figure 14 : évolution du nombre d'appels reçus au CAPAE-Ouest concernant des rodenticides anticoagulants de 2010 à 2023 en fonction de la génération de molécule mise en cause.....	47
Figure 15 : évolution du nombre d'appels reçus au CAPAE-Ouest entre 2010 et 2023 concernant des poules de compagnie selon que le toxique impliqué soit un rodenticide anticoagulant ou non.....	48
Figure 16 : évolution de la proportion d'appels reçus au CAPAE-Ouest entre 2010 et 2023 concernant des poules de compagnie selon que le toxique impliqué soit un rodenticide anticoagulant ou non.....	48
Figure 17 : répartition des appels reçus au CAPAE-Ouest entre 2010 et 2023 concernant des intoxications de poules de compagnie par des rodenticides anticoagulants selon le motif de l'appel.....	49
Figure 18 : répartition des appels reçus au CAPAE-Ouest entre 2010 et 2023 concernant des intoxications de poules de compagnie par des rodenticides anticoagulants selon le type d'interlocuteur.....	50
Figure 19 : répartition des appels reçus au CAPAE-Ouest entre 2010 et 2023 concernant des intoxications de poules de compagnie par des rodenticides anticoagulants en fonction du degré de certitude de l'exposition.....	51
Figure 20 : répartition des appels reçus au CAPAE-Ouest entre 2010 et 2023 concernant des intoxications de poules de compagnie par des rodenticides anticoagulants en fonction des circonstances de l'intoxication.....	52
Figure 21 : répartition des appels reçus au CAPAE-Ouest entre 2010 et 2023 concernant des intoxications de poules de compagnie par des rodenticides anticoagulants en fonction du nombre de poules exposées.....	52
Figure 22 : répartition des appels reçus au CAPAE-Ouest entre 2010 et 2023 concernant des intoxications de poules de compagnie par des rodenticides anticoagulants en fonction du type d'appât utilisé.....	53
Figure 23 : proportion des appels reçus au CAPAE-Ouest de 2010 à 2023 concernant des intoxications aux rodenticides anticoagulants chez la poule de compagnie en fonction de la molécule mise en cause.....	54

Figure 24 : évolution du nombre d'appels reçus au CAPAE-Ouest de 2010 à 2023 concernant des intoxications aux rodenticides anticoagulants chez la poule de compagnie en fonction de la génération de molécule mise en cause.....	54
Figure 25 : répartition des appels reçus au CAPAE-Ouest entre 2010 et 2023 concernant des intoxications de poules de compagnie par des rodenticides anticoagulants en fonction de l'observation de signes cliniques ou non.....	55
Figure 26 : répartition des appels reçus au CAPAE-Ouest entre 2010 et 2023 concernant des intoxications de poules de compagnie par des rodenticides anticoagulants en fonction de la réalisation d'un traitement à base de vitamine K1.....	56
Figure 27 : signes cliniques rapportés lors des appels reçus au CAPAE-Ouest entre 2010 et 2023 concernant des intoxications de poules de compagnie par des rodenticides lorsqu'elles présentent des signes cliniques.....	58
Figure 28 : rotator PTR-60.....	68
Figure 29 : culots formés suite à la centrifugation pour des échantillons de blancs et de jaunes d'œufs.....	68
Figure 30 : évaporation du surnageant à 40°C sous un flux d'air.....	69
Figure 31 : les deux phases obtenues suite à l'étape de lavage à l'hexane.....	69
Figure 32 : principe de fonctionnement de la spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) (Vogeser et Parhofer 2007).....	72
Figure 33 : cinétique d'élimination des résidus de brodifacoum, diféthialone et difénacoum dans le jaune d'œuf du lot n°6.....	80

Table des tableaux

Tableau I : demi-vie apparente d'élimination des raticides anticoagulants chez le rat et la souris.....	28
Tableau II : facteurs de coagulation (Palta, Saroa, et Palta 2014).....	29
Tableau III : DL50 médiane (mg/kg) des AVK de première et deuxième génération chez plusieurs espèces animales (Nakayama et al. 2019).....	32
Tableau IV : répartition des espèces animales empoisonnées aux anticoagulants à partir des appels reçus au CAPAE-Ouest (domestiques) et au laboratoire de toxicologie de Lyon (faune sauvage) (Berny et al. 2010).....	33
Tableau V : catégories de données extraites des cas concernant l'intoxication de poules de compagnie par des rodenticides anticoagulants.....	42
Tableau VI : données à propos de la question de la consommation des œufs lors des appels reçus au CAPAE-Ouest entre 2010 et 2023 concernant des intoxications de poules de compagnie par des rodenticides anticoagulants.....	50
Tableau VII : données cliniques issues de l'analyse des appels reçus au CAPAE-Ouest entre 2010 et 2023 concernant des intoxications de poules de compagnie par des rodenticides lorsqu'elles présentent des signes cliniques.....	57
Tableau VIII : tableau récapitulatif des informations demandées sur la fiche de renseignements.....	66
Tableau IX : supplémentation en AVK nécessaire afin d'obtenir une gamme d'échantillons de blancs et de jaunes d'œufs de concentrations connues.....	71
Tableau X : données issues de l'analyse des fiches concernant les appels des participants à l'étude ou de leur vétérinaire : interlocuteur, motif d'appel et question de la consommation des œufs.....	74

Tableau XI : données épidémiologiques issues de l'analyse des fiches concernant les appels des participants à l'étude ou de leur vétérinaire ainsi que des fiches de renseignements retournées en même temps que les échantillons d'œufs.....75

Tableau XII : données cliniques issues de l'analyse des fiches concernant les appels des participants à l'étude ou de leur vétérinaire ainsi que des fiches de renseignements retournées en même temps que les échantillons d'œufs.....77

Tableau XIII : concentration en anticoagulants antivitamine K dans le jaune d'œuf en fonction du jour de ponte pour les lots chez lesquels des résidus sont détectés..... 79

Liste des abréviations

AVK : anticoagulants antivitamine K

CAPAE-Ouest : Centre AntiPoison Animal et Environnemental de l'Ouest

CNITV : Centre National d'Informations Toxicologiques Vétérinaires

DJA : dose journalière admissible

DL50 : dose létale médiane

DSENO : dose maximale sans effet néfaste observable

J1 : jour 1

LOQ : limite de quantification

ND : non détecté

NP : Non Précisé

PVKD : Protéine Vitamine K Dépendante

RA : rodenticides anticoagulants antivitamine K

USC 1233 RS2GP : Unité Sous Contrat 1233 Rongeurs Sauvages, Risques Sanitaires et Gestion des Populations

VKOR : vitamine K époxyde réductase

Introduction

L'exposition des poules domestiques aux rodenticides anticoagulants (RA) est un sujet peu abordé dans la littérature. Pourtant, la question de leur passage dans les œufs suite à une exposition accidentelle revient régulièrement dans les centres antipoison animaux. Les particuliers et les vétérinaires souhaitent en général connaître la durée au cours de laquelle ces œufs devraient être écartés afin d'éviter tout risque pour la santé du consommateur. Ceux-ci souhaitent également régulièrement des informations concernant la toxicité des rodenticides anticoagulants sur les poules et des conseils sur une éventuelle prise en charge médicale.

Il est actuellement recommandé par le Centre AntiPoison Animal et Environnemental de l'Ouest (CAPAE-Ouest) de respecter un « temps d'attente » non réglementaire de 15 jours avant de reprendre la consommation des œufs des poules exposées. Quelques travaux ont mis en évidence le passage de certains AVK dans les œufs (Siddiqui et Fry 1963; Eadsforth *et al.* 1993; Kammerer *et al.* 1998) mais une seule étude s'est penchée sur la cinétique d'élimination de ces résidus dans les œufs suite à une ingestion unique de RA (Kammerer *et al.* 1998). Cependant, elle ne concernait qu'une molécule AVK de première génération : la warfarine. Les auteurs avaient montré que le risque pour le consommateur était minime mais ils recommandaient tout de même de ne pas consommer les œufs pendant au moins 9 jours.

Ce travail présente 2 objectifs principaux :

- La caractérisation épidémiologique-clinique des cas d'exposition et/ou d'intoxication aux RA chez la poule de compagnie à partir des données issues des appels reçus au CAPAE-Ouest de 2010 à 2023.
- L'étude prospective de la cinétique de déplétion des résidus dans les œufs pour d'autres AVK que la warfarine (notamment pour des AVK de seconde génération) et la recommandation d'une durée à respecter avant de pouvoir consommer de nouveau des œufs contaminés.

Partie I : Intoxication aux rodenticides anticoagulants chez la poule de compagnie : étude bibliographique

A) La poule de compagnie et l'évolution de sa place auprès de l'Homme

1) *Gallus gallus domesticus* : éléments de classification et de biologie

Gallus gallus domesticus est un oiseau de l'ordre des *Galliformes*, de la famille des *Phasianidae*. Il appartient au genre *Gallus* et à l'espèce *Gallus gallus*. La femelle est la poule et le mâle est le coq.

La longévité d'une poule est très variable en fonction des races mais est souvent comprise entre 5 et 12 ans. Elles ont un régime alimentaire omnivore dont l'aliment de base est souvent composé d'un mélange de céréales. Elles pèsent entre 2 et 3 kg en moyenne (Le Point Vétérinaire, s. d.).

Nous pouvons distinguer trois groupes au sein des races de poules (R. A. Lawal et Hanotte 2021) :

- Les races commerciales de poules pondeuses telles que la poule Rousse (Figure 1) et la Leghorn, largement répandues dans les élevages intensifs et sélectionnées génétiquement pour leurs performances.
- Les races locales comme la Gasconne ou la Gâtinaise.
- Les poules d'ornement telles que la Soie (Figure 1) ou la Wyandotte qui se démarquent par leurs caractéristiques physiques comme un plumage coloré ou des crêtes aux formes plus originales.



Figure 1 : poule Rousse (à gauche) et poule Soie (à droite)
(images libres de droits)

2) Physiologie de la ponte

La poule est un animal ovipare qui se reproduit donc en pondant des œufs. La compréhension du mécanisme de formation d'un œuf (Figure 2) permet de mieux appréhender le processus de contamination d'un œuf par les AVK.

L'œuf se forme au sein de deux structures anatomiques distinctes : l'ovaire pour le jaune et l'oviducte pour le blanc et la coquille. La formation d'un œuf de l'ovulation jusqu'à l'oviposition (expulsion de l'œuf) dure de 24 à 26 heures (Johnson 2000).

Chez la poule, l'ovaire et l'oviducte sont uniquement développés et fonctionnels à gauche. Lorsqu'une poule atteint l'âge d'entrée en ponte, certains ovocytes débutent une phase d'accroissement rapide par dépôt en couches concentriques d'une quantité importante de vitellus. Cette phase dure de 8 à 10 jours et concerne simultanément un groupe de 8 follicules avec un décalage de 24 heures entre chaque. Un follicule passe alors de 200 mg à 15-18 g (Brugère-Picoux 2015). Le vitellus ou jaune d'œuf est principalement composé d'une émulsion d'eau, de lipoprotéines et de protéines auxquelles s'ajoutent des minéraux et vitamines. En pourcentage de matière sèche, les lipides représentent 63 % du jaune et les protéines 33 %. L'ensemble de ses composants sont acheminés par le sang et la majorité est d'origine hépatique. L'activité de lipogenèse du foie est multipliée par 10 lorsque la poule devient sexuellement mature (Sauveur 1988).

Au moment de l'ovulation, le pavillon se rapproche de la grappe ovarienne et se plaque contre l'ovocyte qui s'engage dans l'oviducte. Il y a ensuite fécondation s'il rencontre des spermatozoïdes (Brugère-Picoux 2015).

Chaque portion de l'oviducte traversée contribue à la formation de l'œuf. L'albumen ou blanc se forme dans le magnum par dépôt de protéines sur le jaune. Ces protéines (ovalbumines principalement) sont sécrétées par les cellules épithéliales dans lesquelles elles se sont accumulées sous forme de grains et par les glandes pluricellulaires sous-épithéliales. C'est la stimulation mécanique provoquée par le passage du jaune qui entraîne un afflux de protéines dans la lumière de l'oviducte. L'albumen est principalement composé d'eau et de protéines, celles-ci représentent 90 % de la matière sèche (Sauveur 1988). Dans l'isthme, les membranes coquillières composées de kératine sont ajoutées. Dans l'utérus, une solution saline va venir hydrater l'albumen et lui donner son volume définitif (Brugère-Picoux 2015). La formation de la coquille au sein de l'utérus à partir de carbonate de calcium est l'étape la plus longue au sein de l'oviducte puisqu'elle dure environ 21 heures. Une fois l'œuf formé, il traverse le vagin avant d'atteindre le milieu extérieur : c'est l'oviposition (Sauveur 1988).

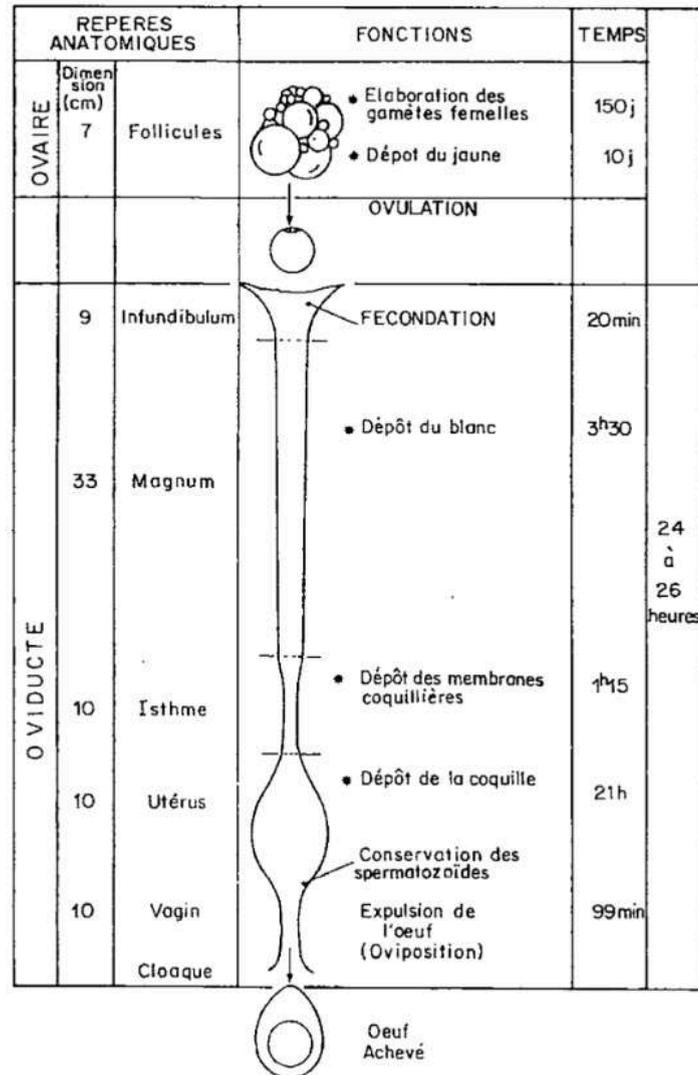


Figure 2 : schéma de synthèse de la formation de l'œuf chez la poule (Sauveur 1988)

3) Histoire de la domestication de *Gallus gallus*

Des études pangénomiques tendent à estimer la domestication de la poule au cours du Néolithique il y a environ 8000 ans en Asie du sud-est à partir de *Gallus gallus*, un oiseau tropical (Lawal *et al.* 2020).

Ce processus de domestication a probablement été de type commensal c'est-à-dire qu'il aurait débuté par une habitude entre l'Homme et les poules sauvages qui étaient sans doute attirées par les déchets humains (Larson et Burger 2013).

A partir de l'Asie du sud-est, son aire de répartition s'est ensuite peu à peu étendue vers l'Europe en suivant les migrations humaines (Lawal et Hanotte 2021).

Au départ, ces animaux étaient davantage utilisés en tant qu'animaux exotiques, pour des combats de coqs ou en exposition dans des parcs zoologiques royaux. L'exploitation économique des poules pour la production de viande et d'œufs semble débiter plus tardivement entre le deuxième et le quatrième siècle avant JC dans l'actuel Israël. Aujourd'hui, *Gallus gallus domesticus* est l'une des espèces domestiquées les plus répandues au monde et constitue une source majeure de protéines animales dans l'alimentation humaine (Perry-Gal *et al.* 2015).

4) La poule de compagnie en France : une place de plus en plus importante

Depuis quelques années, le nombre de volailles de basse-cour est en augmentation en France, notamment en milieu urbain et périurbain grâce à de nombreuses initiatives publiques. De grandes enseignes d'animalerie et de jardinage ont par exemple observé en 2014 une croissance annuelle de 50 % des ventes de poules pondeuses (Dumat *et al.* 2018).

La principale motivation des particuliers à posséder des volailles est la consommation d'œufs (93,3 %) puis viennent le recyclage des déchets alimentaires (72,4 %) et la possession d'animaux de compagnie (53,2 %). La médiane du nombre de poules pondeuses par propriétaire de volailles est de 5 (Souvestre *et al.* 2021).

Les poules de basse-cour qui font partie des nouveaux animaux de compagnie (NAC), sont amenées chez le vétérinaire de plus en plus fréquemment. En réponse, les vétérinaires cherchent à améliorer leurs connaissances et leur niveau de soins pour ce type d'animal (Greenacre 2015).

B) Les rodenticides anticoagulants antivitamine K

1) Un outil de contrôle des populations de rongeurs nuisibles

Les rongeurs sont des animaux prolifiques, ubiquistes et opportunistes. Certains comme le rat surmulot (*Rattus norvegicus*) et le rat noir (*Rattus rattus*) sont présents sur tous les continents sauf l'Antarctique (Lefebvre *et al.* 2017).

Toutes les espèces de rongeurs ont une valeur écologique, scientifique, sociale et/ou économique. En effet, ils recyclent les nutriments, aèrent les sols, disséminent les graines et les spores, constituent un important réservoir de proies pour de nombreux prédateurs,

certains fournissent viande et fourrures aux humains et plusieurs espèces sont utilisées dans la recherche médicale (Witmer 2018).

Relativement peu d'espèces de rongeurs sont sérieusement nuisibles (Witmer 2018) mais celles qui le sont peuvent être à l'origine de dommages considérables. La gestion des rongeurs dans le monde est donc une préoccupation importante sur de nombreux aspects.

Ces rongeurs peuvent entraîner d'importants dégâts aux cultures agricoles, à la fois sur le terrain et sur les aliments stockés, mais aussi aux forêts et aux vergers (Witmer 2018). En France par exemple, le campagnol terrestre (*Arvicola terrestris*) est omniprésent dans une grande partie de l'est et lors de pullulations cycliques, sa population peut atteindre 500 individus par hectare ce qui perturbe l'équilibre naturel des agroécosystèmes et les résultats économiques des exploitations (Truchetet *et al.* 2014). En Asie seulement, la quantité de céréales consommée par les rongeurs pourrait fournir assez de nourriture pour nourrir 200 millions de personnes pendant un an (Witmer 2018).

Les rongeurs constituent aussi une nuisance importante dans les villes où la proximité avec l'Homme et les infrastructures peut engendrer diverses détériorations et devenir un danger pour la santé publique puisqu'ils sont le réservoir de nombreux agents responsables de maladies dont la leptospirose, la peste ou encore la fièvre hémorragique à syndrome rénal (Damin-Pernik *et al.* 2017).

Des populations de rongeurs constituent également un enjeu écologique important dans les îles où elles ont été introduites accidentellement puisqu'elles n'y ont pas forcément de prédateurs naturels et peuvent ainsi proliférer au détriment d'espèces locales (Russell et Holmes 2015).

Pour répondre à ces préoccupations, les populations de rongeurs doivent être contrôlées. Les moyens de lutte sont variés et commencent par des mesures préventives qui peuvent être architecturales comme la limitation des voies d'entrée possibles à l'intérieur des bâtiments ou hygiéniques avec un stockage des denrées alimentaires hors de portée des rongeurs (Burt et Lipman 2021). Des moyens de lutte physique peuvent aussi être mis en place comme l'utilisation de pièges ou d'ultrasons (Buckle et Smith 2015). L'utilisation de moyens biologiques est également une option intéressante puisqu'elle peut notamment permettre de réduire la fertilité de ces nuisibles (Hardy *et al.* 2006). L'une des méthodes de gestion les plus utilisées reste la méthode chimique. Cependant, l'organisation sociale sophistiquée des rats et le comportement méfiant de ces animaux rendent l'action de toxiques à effet immédiat inefficace puisqu'ils sont capables d'assimiler la mort de leurs congénères à l'ingestion d'un certain type d'appât. L'utilisation de RA est alors intéressante puisque leur action retardée, avec une mortalité survenant plusieurs jours après la consommation, les rend efficaces pour lutter contre ces espèces (Damin-Pernik *et al.* 2017).

2) Histoire de la découverte et du développement des rodenticides anticoagulants

Les effets des molécules AVK ont été observés pour la première fois dans l'intoxication des bovins au mélilot, une plante de la famille des Fabacées pouvant être utilisée comme plante fourragère. Si les fourrages ne sont pas stockés dans de bonnes conditions, des fermentations peuvent se produire et transformer la coumarine présente dans le mélilot en dicoumarol qui entraîne une maladie hémorragique et souvent la mort de l'animal (Lefebvre *et al.* 2017).

Le dicoumarol a été synthétisé par Paul et Stahmann en 1941, ouvrant la possibilité d'utiliser les AVK comme médicaments et rodenticides (Lefebvre *et al.* 2017). Les AVK de première génération comme la warfarine, le coumatétralyl, la chlorophacinone et la diphacinone ont ensuite été créés dans les années 40 et 50. Une exposition continue était nécessaire pour parvenir à contrôler les populations de rongeurs (DeClementi et Sobczak 2018).

Les AVK de deuxième génération tels que le brodifacoum, la diféthialone, le difénacoum et la bromadiolone, ont été développés au cours des décennies suivantes pour pallier au fur et à mesure à la résistance des rongeurs aux AVK de première génération. Ils ont été formulés pour être plus appétants, plus efficaces et pour avoir une durée d'action plus importante (DeClementi et Sobczak 2018).

L'utilisation généralisée des AVK et plus particulièrement de la deuxième génération comprenant des molécules plus efficaces et plus persistantes, entraîne une augmentation des risques d'exposition et d'intoxication pour les espèces non ciblées comme les animaux de compagnie, la faune sauvage mais aussi les humains (Lefebvre *et al.* 2017).

3) Structure chimique des rodenticides anticoagulants

Les RA peuvent être divisés en 2 catégories selon leur structure chimique (King et Tran 2015) :

Les dérivés de la 4-hydroxycoumarine (Figure 3) sont formés d'une coumarine hydroxylée en position 4 à laquelle est ajouté un radical en position 3. Cette catégorie regroupe la warfarine ou coumafène, le coumatétralyl, le brodifacoum, la bromadiolone, le difénacoum et le flocoumafène (Figure 4).

La diféthialone est une autre molécule AVK qui est également formée d'une coumarine hydroxylée en position 4 et d'un radical en position 3 mais l'atome d'oxygène du cycle est remplacé par un atome de soufre (Figure 3).

Les dérivés de l'indane-1,3-dione (Figure 3) sont formés à partir d'un noyau indane possédant des groupements carbonyles en positions 1 et 3 auquel est ajouté un radical en position 2. Ils regroupent la chlorophacinone et la diphacinone (Figure 4).

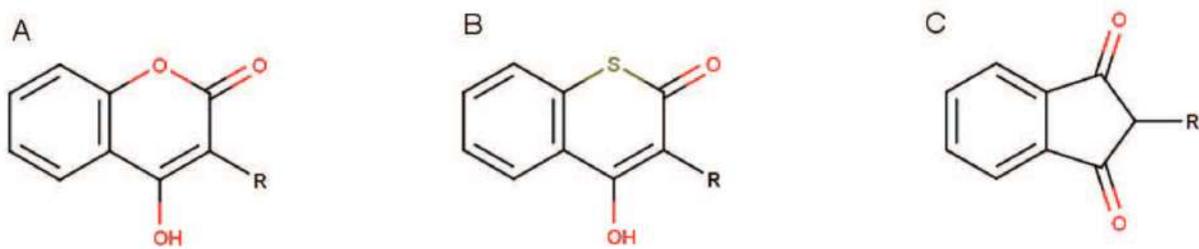
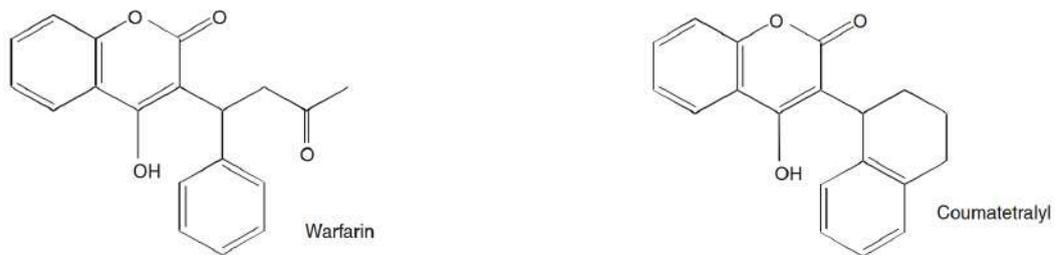
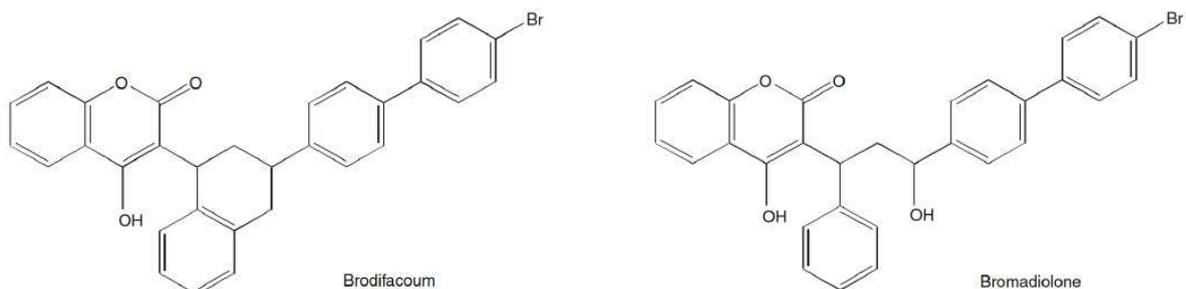


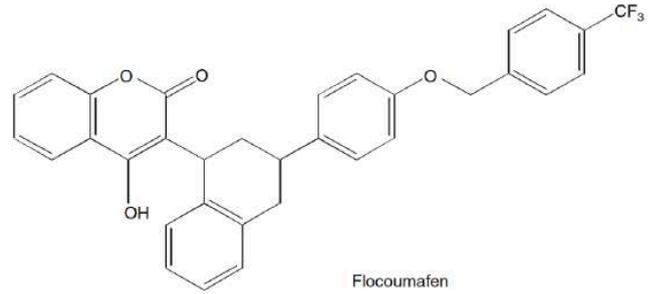
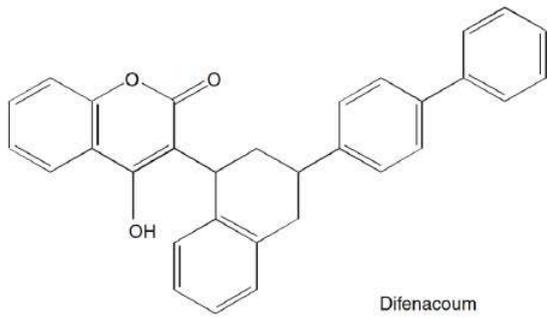
Figure 3 : structure chimique de la 4-hydroxycoumarine (A), 4-hydroxythiocoumarine (B) et indane-1,3-dione (C) (Lefebvre *et al.* 2017)

Dérivés de première génération de la 4-hydroxycoumarine :



Dérivés de deuxième génération de la 4-hydroxycoumarine :





Dérivés de l'indane-1,3-dione :

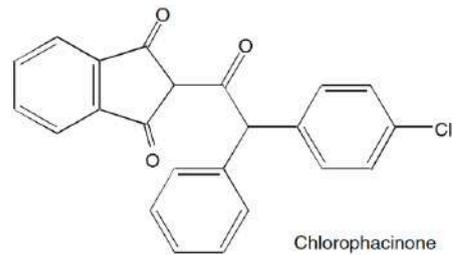
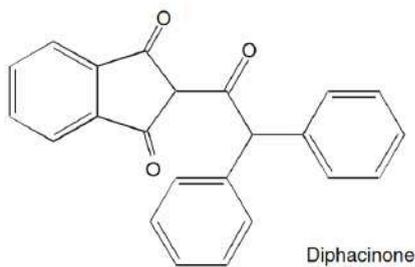


Figure 4 : structure chimique de quelques rodenticides anticoagulants antivitamine K (Watt et al. 2005)

4) Présentations commerciales des rodenticides anticoagulants

Les RA peuvent être commercialisés sous forme d'appâts à base de céréales (grains en vrac, blocs ou granulés), de pâtes, de poudres ou encore de cires (Figure 5). Ils sont imprégnés de faibles concentrations du composé actif et celles-ci sont réglementées au niveau Européen (règlement 2016/1179). Les appâts sont souvent colorés en bleu, vert ou rouge et des agents amérisants sont parfois utilisés afin de réduire l'appétence et donc limiter l'ingestion par les espèces non ciblées. Des boîtes à appâts fermées à clefs peuvent également permettre une utilisation plus sécurisée et une meilleure prise par les rongeurs qui se sentent en sécurité à l'intérieur (Watt *et al.* 2005).



Figure 5 : présentation commerciale de 3 rodenticides anticoagulants : blocs, granulés et grains de blé de gauche à droite (images libres de droits)

5) Réglementation encadrant l'usage des produits biocides

Les RA font partie de l'appellation « produits biocides », destinés à détruire, repousser ou rendre inoffensifs les organismes nuisibles, à en prévenir l'action ou à les combattre par une action chimique ou biologique. Ce sont des produits actifs sur le vivant qui peuvent donc avoir des effets sur l'Homme, l'animal ou l'environnement. La mise sur le marché et l'utilisation des produits biocides sont encadrées par le règlement européen (UE) n° 528/2012 dont l'objectif principal est d'assurer un niveau de protection élevé de l'Homme, des animaux et de l'environnement vis-à-vis de ces produits. Pour cela, il limite la mise à disposition sur le marché aux seuls substances actives et produits biocides efficaces et présentant des risques acceptables pour l'Homme et l'environnement. Les mesures instaurées ont notamment pour objectif de prévenir les effets à long terme : effets cancérogènes ou toxiques pour la reproduction, effets des substances toxiques, persistantes et bioaccumulables. (« Produits biocides | Ministère de la Transition écologique et de la Cohésion des territoires », s. d.).

6) Ingestion de rodenticides anticoagulants : devenir dans l'organisme et mécanisme d'action

a) Devenir dans l'organisme

i) Absorption

Les AVK sont généralement très bien absorbés par le tractus gastro-intestinal et leur biodisponibilité orale se rapproche des 100% (Watt *et al.* 2005).

ii) Distribution

La distribution dans l'organisme varie en fonction de la génération de la molécule impliquée. En effet, les RA de deuxième génération présentent 3 composés aromatiques dans leur radical ce qui leur confère une liposolubilité supérieure à ceux de première génération (Lefebvre *et al.* 2017). Ils s'accumulent donc de façon plus importante dans le foie que dans les autres tissus et circulent seulement de façon transitoire dans le compartiment sanguin contrairement à ceux de première génération qui circulent davantage dans le plasma (Rached *et al.* 2020). Dans la circulation sanguine, ils sont en grande partie liés aux protéines plasmatiques et principalement à l'albumine (Watt *et al.* 2005). Suite à l'ingestion, la concentration maximale hépatique pour la plupart des RA est atteinte en 4 à 8 heures (Rached *et al.* 2020).

iii) Métabolisme

Les AVK sont métabolisés au niveau hépatique par les cytochromes P450. Les isoformes du cytochrome P450 impliquées diffèrent en fonction de l'AVK mais également de sa stéréochimie (Lefebvre *et al.* 2017).

iv) Elimination

La plupart des RA sont principalement ou exclusivement éliminés par voie fécale mais une partie de certains RA de première génération est excrétée par voie urinaire (Rached *et al.* 2020). Une partie des AVK peut également être excrétée dans le lait (Moriceau *et al.* 2022) ou dans les œufs (Eadsforth *et al.* 1993). L'élimination de ces molécules dans les œufs sera évoquée plus en détails dans la partie I-C-4-a. Il existe une différence importante entre la persistance tissulaire des RA de chaque génération. En effet, les molécules de première génération ont une persistance tissulaire plus faible et donc une demi-vie moins élevée que celles de deuxième génération (Tableau I ; Vandebroucke *et al.* 2008). Des molécules stéréoisomères ont également des demi-vies différentes. Les RA de deuxième génération commercialisés étant composés d'un mélange réglementé de 2 diastéréoisomères, ces deux composants n'ont pas la même cinétique d'élimination (Lefebvre *et al.* 2017).

Tableau I : demi-vie apparente d'élimination des raticides anticoagulants chez le rat et la souris

Rodenticides AVK	Molécule	Demi-vie hépatique (jours)		Demi-vie plasmatique	
		Rat	Souris	Rat (heures)	Souris (jours)
1 ^{ère} génération	Warfarine	26,2 - 67	66,8	6 - 41	14,9
	Coumatétralyl	55 - 62	15,8	71 (male) 46 (femelle)	0,52
	Diphacinone	3	-	-	-
	Chlorophacinone	35	35,4	-	11,7
	Brodifacoum	113,5 - 350	307,4	156	91,7
2 ^{ème} génération	Bromadiolone	170 - 318	28,1	25,7 pour 0,8 mg/kg 57,5 pour 3 mg/kg	33,3
	Difénacoum	118 - 128	61,8	-	20,4
	Diféthialone	74 - 126	28,5	-	38,9
	Flocoumafène	215	93,8	-	26,6

b) Mécanisme d'action des rodenticides anticoagulants

i) Les étapes de l'hémostase

L'hémostase comprend 3 phases interdépendantes (Palta, Saroa, et Palta 2014 ; Lasne, Jude, et Susen 2006) :

- L'hémostase primaire correspond à l'étape de formation d'un clou plaquettaire suite à une lésion endothéliale. Elle comprend un temps vasculaire : vasoconstriction réflexe et un temps plaquettaire : adhésion des thrombocytes au collagène sous-endothélial, activation des plaquettes et agrégation des plaquettes entre elles par l'intermédiaire du fibrinogène. La formation du clou plaquettaire, comblant la lésion vasculaire, est insuffisante pour contrôler une hémorragie s'il n'est pas renforcé par la formation d'un caillot de fibrine au cours de l'hémostase secondaire.
- L'hémostase secondaire permet de consolider le thrombus formé lors de l'hémostase primaire en constituant un caillot sanguin par transformation du fibrinogène soluble en fibrine insoluble sous l'action de la thrombine. Cette phase fait intervenir 12 facteurs de coagulation qui s'activent en cascade (Tableau II). Elle est classée en voies intrinsèques et extrinsèques, qui convergent toutes deux vers l'activation du facteur X (Figure 6).

- La fibrinolyse est un processus physiologique permettant l'élimination des dépôts de fibrine. Elle fait intervenir une enzyme protéolytique, la plasmine (formée par activation du plasminogène plasmatique), qui agit à la fois sur le fibrinogène et la fibrine. Il en résulte des produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène (PDF).

Tableau II : facteurs de coagulation (Palta, Saroa, et Palta 2014)

Facteur de coagulation : numéro	Facteur de coagulation : nom	Fonction
I	Fibrinogène	Substrat de la thrombine
II	Prothrombine	Enzyme
III	Thromboplastine tissulaire	Enzyme
IV	Calcium	Cofacteur
V	Proaccélélerine	Cofacteur
VII	Proconvertine	Enzyme
VIII	Facteur anti-hémophilique A	Cofacteur
IX	Facteur anti-hémophilique B	Enzyme
X	Facteur Stuart	Enzyme
XI	Antécédent de la thromboplastine plasmatique	Enzyme
XII	Facteur Hageman	Enzyme
XIII	Facteur stabilisant de la fibrine	Enzyme

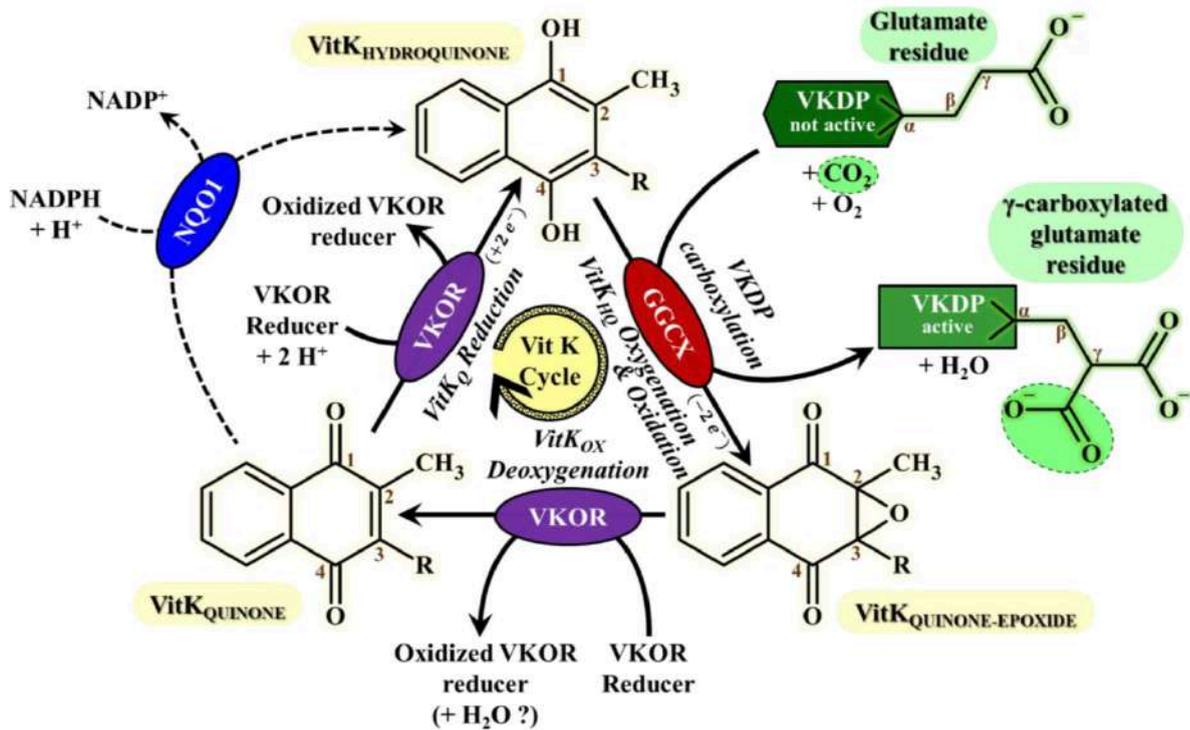


Figure 7 : cycle de la vitamine K (Rached *et al.* 2020)

iii) Les rodenticides anticoagulants : inhibiteurs du recyclage de la vitamine K

Les AVK agissent par inhibition de la VKOR. Lorsque leur concentration atteint un seuil suffisant, le recyclage de la vitamine K est stoppé. Les PVKD ne sont alors plus activés par gamma-carboxylation ce qui entraîne une diminution progressive des concentrations sanguines en facteurs de coagulation actifs. Les premiers symptômes d'une coagulopathie peuvent généralement survenir à partir de 3 jours suite à l'ingestion de RA (DeClementi et Sobczak 2018).

Les AVK de deuxième génération présentent une plus grande affinité pour la VKOR que ceux de première génération ce qui est une nouvelle fois en lien avec leur efficacité supérieure (Watt *et al.* 2005).

7) Doses toxiques

Les doses toxiques des RA varient grandement en fonction de l'espèce intoxiquée et de la molécule impliquée. En effet, les AVK de deuxième génération sont nettement plus toxiques que ceux de première génération et présentent donc une DL50 inférieure (Tableau

III ; Nakayama *et al.* 2019). Cependant, il n’y a pas nécessairement de lien direct entre cette DL50 et l’apparition de symptômes chez les animaux exposés. Seule la détermination d’une dose toxique de référence pour chaque couple molécule/espèce permettrait de prédire à partir de quelle dose ingérée des troubles de la coagulation pourraient survenir.

Tableau III : DL₅₀ médiane (mg/kg) des AVK de première et deuxième génération chez plusieurs espèces animales (Nakayama *et al.* 2019)

	Raticides anticoagulants de 1ère génération				Raticides anticoagulants de 2ème génération				
	Warfarine	Coumaté tralyl	Diphacinone	Chlorophacinone	Brodifacoum	Bromadiolone	Difénacoum	Diféthialone	Flocoumafène
Souris	374	<1,000	141-340	20.5	0.4	1.75	0.8	1.29	0.8
Rat	14-323	-	30	11	0.35-0.5	0.56-0.84	-	0.55	-
Chien	20-50	-	0.88-15	-	0.25-1.0	8.1	-	-	-
Chat	2.5-20	-	5-15	-	<25	>25	-	-	-
Poulet	942	-	-	-	3.15	-	-	-	-
Colin de Virginie	>2,150	-	2,014	258	-	138	-	0.26	-
Faisan à collier	-	-	-	>100	10	-	-	-	-
Colvert	620	-	3,158	-	4.6	-	-	-	-
Crécerelle d’amérique	-	-	97	-	-	-	-	-	-
Busard de Gould	-	-	-	-	10	-	-	-	-

8) Etude clinique chez les carnivores domestiques

a) Circonstances de l’intoxication

Dans la majorité des cas, l’intoxication des carnivores domestiques par des RA a une origine accidentelle. Quelques intoxications malveillantes sont tout de même régulièrement signalées et concernent majoritairement les chats (Lefebvre *et al.* 2017). L’exposition aux RA chez les animaux domestiques est principalement primaire c’est à dire par ingestion directe d’un appât, mais elle peut aussi parfois être secondaire lors d’ingestion de tout ou partie d’une proie intoxiquée par des AVK (Saengtienchai *et al.* 2011). Les chiens sont de loin les animaux domestiques les plus concernés. En effet, parmi les appels reçus entre 2004 et 2007

au CAPAE-Ouest (Centre Antipoison Animal et Environnemental de l'Ouest) dont le motif était une intoxication par des RA, 75 % concernaient des chiens. Les chats arrivent en seconde position avec 9 % des appels (Tableau IV ; Berny *et al.* 2010).

Tableau IV : répartition des espèces animales empoisonnées aux anticoagulants à partir des appels reçus au CAPAE-Ouest (domestiques) et au laboratoire de toxicologie de Lyon (faune sauvage) (Berny *et al.* 2010)

Faune sauvage	%	Espèces domestiques	%
Lièvre/lapin	39,7	Chien	75,1
Prédateurs	14,7	Chat	9,1
Sanglier	14,1	Volaille	3,3
Rapaces	7,1	Cheval	2,8
Chevreuil	6,0	Mouton	1,2
Oiseaux aquatiques	4,9	Chèvre	1,1
Pigeons	2,7	Bovin	1
Perdrix	1,1	Canard	0
Autre	9,8	Lapin	0
		Cochon	1,4
		Autre	5

b) Signes cliniques

Les signes cliniques surviennent habituellement 2 à 5 jours suivant l'ingestion. Ils peuvent comprendre des signes classiques de coagulopathie comme des saignements externes visibles par le propriétaire et provenant de n'importe quel orifice tels qu'une hématurie, du méléna, une hématurie, un épistaxis ou une hémoptysie mais également des signes moins spécifiques comme un abattement, une intolérance à l'effort, une dyspnée ou de la toux. L'animal peut présenter des muqueuses pâles, des ecchymoses, une distension abdominale, des saignements prolongés suite à des ponctions veineuses, une boiterie *etc.* Les animaux intoxiqués aux rodenticides anticoagulants présentent régulièrement une détresse respiratoire qui peut être causée par une hémorragie intrapulmonaire, un hémothorax, une obstruction trachéale aiguë ou encore un épanchement pleural (Murphy 2002). Une hémorragie au niveau du système nerveux central peut aussi entraîner des troubles neurologiques tels que des convulsions, une parésie ou une paralysie. Cependant, de nombreux patients présentent des signes cliniques non spécifiques sans aucune hémorragie visible (DeClementi et Sobczak 2018).

c) Diagnostic

Afin de diagnostiquer une intoxication aux AVK du vivant de l'animal, le test de référence est le temps de Quick (TQ) qui permet l'exploration de la voie exogène de l'hémostase secondaire. Il est conseillé de réaliser un temps de Quick 48 heures après l'exposition (Lefebvre *et al.* 2017). Ce test s'effectue à partir d'un prélèvement sanguin sur tube citraté. Ce test est considéré comme sensible puisqu'il mesure l'activité du facteur VII qui est le premier facteur de coagulation à être affecté par l'action des AVK étant donné que sa demi-vie d'environ 6 heures est la plus courte (Hellemans, Vorlat, et Verstraete 1963). Une hausse anormale de ce temps est en faveur d'une intoxication aux AVK. Un seuil généralement utilisé est une hausse de 25 % par rapport à la valeur maximale de l'intervalle de référence pour une espèce donnée (Rached *et al.* 2020).

L'identification et le dosage des RA peuvent être réalisés sur des échantillons de plasma, de fèces ou d'organes comme le foie par la technique de chromatographie liquide haute performance couplée à la spectrométrie de masse (Murphy 2002). Cependant, aucune valeur de référence n'est définie pour ce test (Rached *et al.* 2020). Une intoxication pourra tout de même être fortement suspectée en cas d'exposition confirmée aux RA par dosage direct accompagnée d'un tableau clinique ou nécropsique compatible.

d) Traitement

En cas d'ingestion très récente du RA, il est conseillé de faire vomir l'animal et de lui administrer du charbon activé afin de prévenir l'intoxication (Watt *et al.* 2005).

En cas d'apparition de signes cliniques ou d'augmentation du temps de Quick et/ou du temps de céphaline activée, l'animal doit recevoir une supplémentation en vitamine K1 qui est le traitement spécifique à ce type d'intoxication. Elle peut être administrée par voie intraveineuse lente à la dose de 5 mg/kg avant de commencer le traitement de relais par voie orale à 5 mg/kg/jour (Résumé des caractéristiques du produit : vitamine K1 Injectable TVM - Med'Vet. s. d.). La durée d'action des AVK est très hétérogène en fonction de la molécule impliquée. La durée du traitement à la vitamine K1 après une exposition aux AVK de première génération est estimée à 3 semaines contre 5 à 7 pour ceux de deuxième génération. Le traitement peut être débuté pendant quelques semaines puis arrêté pendant 48 heures. Suite à ces deux jours d'arrêt, le mécanisme de régénération de la vitamine K peut être évalué par la mesure du temps de Quick. Si ce dernier est élevé, le traitement doit être poursuivi jusqu'à une nouvelle mesure. Sinon, le traitement peut être arrêté (Lefebvre *et al.* 2017). Le pronostic médical est très bon en cas de bonne observance du traitement (Waddell, Poppenga, et Drobatz 2013). Des traitements supplémentaires doivent

éventuellement être mis en place en fonction de la gravité des signes cliniques présentés par l'animal (Mount 1988).

C) Intoxication par les rodenticides anticoagulants chez la poule

1) Eléments épidémiologiques

Parmi les appels reçus entre 2004 et 2007 au CAPAE-Ouest dont le motif était une intoxication par des RA, 3,3 % concernaient des volailles (Tableau IV ; Berny *et al.* 2010).

L'exposition des poules domestiques aux RA est principalement accidentelle et concerne notamment les appâts à base de céréales, très appétents pour ces oiseaux. Les quantités ingérées sont généralement relativement faibles (Kammerer *et al.* 1998).

2) Tests de coagulation sanguine aviaire

Afin de réaliser le test du TQ chez la poule (ou tout autre oiseau) il est recommandé d'utiliser une thromboplastine aviaire afin de déclencher efficacement la coagulation in vitro mais celle-ci n'est pas facilement disponible. En effet, des hausses du TQ peuvent être observées (jusqu'à une multiplication par trois) en utilisant une thromboplastine de mammifère pour des tests de coagulation aviaire (Thomson, Squires, et Gentry 2002).

Afin de compléter les tests de coagulation sanguine aviaire, un autre test, le temps de venin de vipère Russel, est également parfois utilisé chez les oiseaux (B. A. Rattner *et al.* 2012 ; B. A. Rattner *et al.* 2020). Ce venin agit en activant le facteur X ce qui induit la coagulation. L'augmentation du temps de venin de vipère Russel est observé dans les 48 à 96 heures suivant l'exposition au RA (Rached *et al.* 2020).

3) *Gallus gallus* : une espèce moins sensible aux AVK

Globalement, la toxicité des RA chez les oiseaux est nettement inférieure à celle observée chez les mammifères (B. Rattner et Mastrota 2018). Avec par exemple une DL₅₀ rapportée de 942 mg/kg pour la warfarine, *Gallus gallus* est nettement plus résistant à cet AVK que les carnivores domestiques (DL₅₀ estimée entre 2,5 et 40 mg/kg chez le chat et entre 20 et 300 mg/kg chez le chien). Pour commencer à observer des signes de toxicité, un poulet devrait ingérer plusieurs kilogrammes d'appâts contenant de la warfarine à 0,025% (Muktha Bai et Krishnakumari 1986).

Il existe cependant une importante diversité de sensibilité aux RA parmi les oiseaux : les rapaces et les charognards y sont notamment plus sensibles (Nakayama et al. 2020).

Le mécanisme d'action des AVK consiste à inhiber la VKOR afin de bloquer la réduction de la vitamine K sous forme époxyde, inactive, en vitamine K active. L'activité hépatique de la VKOR du rat est sept fois plus importante que celle du poulet. Les taux sériques et hépatiques de vitamine K époxyde sont plus élevés chez ce dernier alors que les concentrations en vitamine K sous forme réduite sont identiques chez les deux espèces ce qui confirme le moindre recyclage de la vitamine K chez le poulet (Will, Usui, et Suttie 1992). Or, celui-ci est peu sensible à la warfarine comparé au rat ce qui suggère que le poulet pourrait davantage dépendre d'une source de vitamine K exogène que du recyclage de la vitamine K, principalement catalysé par la VKOR. Cela pourrait s'expliquer par une alimentation plus riche en vitamine K chez le poulet et donc un apport exogène plus important (Kensuke P. Watanabe *et al.* 2010).

L'affinité de la warfarine pour la VKOR est 40 fois plus faible chez le poulet que chez le rat ce qui est en accord avec la DL_{50} élevée rapportée chez le poulet. La séquence d'acides aminés de la VKOR joue un rôle important dans l'affinité de l'enzyme pour les AVK et des mutations dans le gène codant cette enzyme peuvent entraîner une diminution de son affinité pour les AVK et l'apparition de populations de rongeurs résistantes (Lasseur *et al.* 2006). Les VKOR de rat et de poulet présentent des séquences d'acides aminés différentes ce qui pourrait expliquer que l'affinité de l'enzyme pour la warfarine soit 40 fois plus forte chez le rat que chez le poulet même si la portion de séquence responsable est actuellement inconnue (Rost *et al.* 2009 ; Kensuke P. Watanabe *et al.* 2010).

Le métabolisme des raticides AVK dépend principalement de leur hydroxylation hépatique par les cytochromes P450 dont les isoformes sont différentes chez le rat et le poulet. Cette activité métabolique est cinq fois plus importante chez le poulet que chez le rat pour la warfarine ce qui explique une nouvelle fois la DL_{50} élevée rapportée chez le poulet. (Kensuke P. Watanabe *et al.* 2010). Le métabolisme et l'élimination des AVK pourraient être influencés par le sexe de l'oiseau puisqu'il a été mis en évidence des vitesses de métabolisme et d'élimination de la warfarine plus importantes chez les mâles (K.P. Watanabe *et al.* 2015).

Même si la warfarine est plus facilement métabolisée par *Gallus gallus* que par le rat, sa demi-vie chez le poulet est relativement longue par rapport à celle des mammifères. Une hypothèse émise est que l'albumine sanguine de poulet aurait une plus grande capacité de liaison à la warfarine ce qui limiterait la possibilité d'interactions entre l'AVK et la VKOR. Ceci serait donc en accord avec une demi-vie plus longue et une moindre toxicité (K.P. Watanabe *et al.* 2015).

Il est également possible que les différences de sensibilité aux AVK entre les classes de vertébrés soient dues à des différences dans leur mécanisme de coagulation sanguine. Il est notamment admis que les facteurs XI et XII sont absents chez la poule (Doolittle 2009). La plus faible proportion voire l'absence de certains facteurs de coagulation tels que les facteurs V, VII et X était également évoquée (Stopforth 1970) mais une étude a démontré qu'ils étaient bien présents et fonctionnels chez la poule (Thomson, Squires, et Gentry 2002).

4) Elimination des anticoagulants antivitamin K dans les œufs et risque potentiel pour la consommation humaine

a) Cinétique d'élimination des anticoagulants antivitamin K dans les œufs

Chez la poule, la forme inchangée des rodenticides AVK est en grande majorité éliminée par les fientes. Cependant, une partie est également éliminée dans les œufs mais représenterait moins d'1 % de la dose ingérée (Eadsforth *et al.* 1993). Ce passage dans les œufs a été démontré pour un AVK de première génération, la warfarine (Siddiqui et Fry 1963) et pour un de seconde génération, le flocoumafène (Eadsforth *et al.* 1993).

Les AVK sont éliminés dans l'albumen (le blanc) et le vitellus (le jaune) mais la cinétique d'élimination diffère entre ces deux compartiments. Lors d'ingestion de warfarine, les résidus apparaissent dans le blanc et le jaune dès le premier œuf pondu. La concentration maximale, dose dépendante, est atteinte dès le premier œuf pondu suite à l'ingestion dans le blanc d'œuf alors que celle dans le jaune sera atteinte autour du cinquième jour suivant l'ingestion. Cette différence s'explique par les mécanismes de formation de ces deux composants de l'œuf (cf partie I-A-2). En effet, le vitellus se forme en une dizaine de jours par dépôt en couches concentriques de composés (lipides et protéines principalement) synthétisés par le foie alors que les AVK passent dans l'albumen par diffusion à travers la paroi du magnum dans les 24h qui précèdent la ponte. La warfarine n'est déjà plus détectée dans le blanc autour du troisième ou quatrième jour suivant l'ingestion alors qu'elle est encore détectée au quatorzième jour dans le jaune (Kammerer *et al.* 1998).

b) Risque pour le consommateur

La dose toxique étant inconnue pour l'espèce humaine, nous devons prendre en compte d'autres données afin de caractériser la sensibilité des consommateurs à une éventuelle exposition aux AVK.

i) Evaluation du risque en cas d'ingestion d'œufs contenant des résidus de warfarine

Des AVK dont la warfarine (Coumadine®) sont utilisés en médecine humaine pour leur effet antithrombotique. La variabilité interindividuelle étant importante, la posologie d'antivitamine K est strictement individuelle et repose sur une surveillance biologique régulière basée sur l'INR (International Normalized Ratio) qui est un autre mode d'expression du temps de Quick. La dose initiale doit se rapprocher autant que possible de la dose d'équilibre, elle est habituellement de 5 mg (soit 0,07 mg/kg) en une prise unique par jour pour un adulte. Chez les sujets à risque hémorragique particulier (poids < 50 kg, sujet âgé, insuffisant hépatique), la dose initiale est habituellement plus faible (Résumé des caractéristiques du produit : coumadine. s. d.).

Une étude sur la déplétion des résidus dans les œufs suite à l'ingestion de warfarine par des poules pondeuses a démontré que la consommation de ces œufs présentait un faible risque pour la consommation humaine. Dans cette étude, la dose la plus faible administrée aux poules (10 mg/kg) correspond au risque accidentel maximum dans des conditions normales d'utilisation de raticides à base de warfarine. Consommer quatre œufs de poules auxquelles on a administré cette dose correspond à l'ingestion de 0,04 mg de warfarine ce qui est bien inférieur à la dose thérapeutique de cet anticoagulant en médecine humaine (autour de 5 mg/jour). Un effet anticoagulant délétère semble donc improbable. Par prudence, les auteurs conseillent tout de même d'écartier de tels œufs pendant au moins 9 jours (Kammerer *et al.* 1998).

ii) Evaluation du risque en cas d'ingestion d'œufs contenant des résidus d'autres molécules anticoagulantes

Lorsqu'une molécule ne possède pas de dose thérapeutique et qu'il existe peu de données sur sa toxicité chez l'Homme, d'autres méthodes doivent être utilisées afin d'estimer le risque en cas d'ingestion d'une denrée contaminée. Une extrapolation peut-être faite à partir de données de toxicité évaluées chez une autre espèce telles que la DL50 ou la DSENO (Dose Maximale Sans Effet Néfaste Observable) auxquelles un facteur de sécurité sera appliqué afin d'être conservateur (Moriceau *et al.* 2020). Cette démarche sera abordée plus en détails dans la partie IV-D-2.

Partie II : Analyse rétrospective des appels reçus au CAPAE-Ouest de 2010 à 2023 concernant les intoxications par des rodenticides anticoagulants chez la poule de compagnie

A) Intérêt et objectif de l'étude

L'intoxication des poules par des rodenticides AVK est un sujet rarement abordé dans la littérature. A partir de cas précédemment rapportés au CAPAE-Ouest, cette partie vise à décrire les motifs d'appels, les circonstances de ce type d'intoxication mais également les éventuels signes cliniques observés, accompagnés ou non d'une prise en charge médicale.

Ce travail commence par un recensement plus global des cas d'intoxication par des RA, toutes espèces confondues, enregistrés au CAPAE-Ouest depuis 2010 ce qui permet de visualiser la proportion de poules atteintes par ce type d'intoxication en comparaison aux autres espèces.

B) Matériels et méthodes

1) Présentation du CAPAE-Ouest

Le CAPAE-Ouest (Centre Antipoison Animal et Environnemental de l'Ouest) est un service d'information et de recherche en toxicologie animale et environnementale d'Oniris VetAgroBio Nantes, animé par des enseignants chercheurs, des vétérinaires et des étudiants vétérinaires. Ses missions sont notamment les suivantes :

- Répondre gratuitement à toutes questions sur les risques toxiques pour les animaux, l'environnement et le consommateur de denrées animales. Ce service est principalement téléphonique et est disponible tous les jours de 8h30 à 00h00.
- Constituer une base de données permettant de faire avancer les connaissances dans ce domaine à partir des appels téléphoniques et des e-mails reçus.
- Contribuer à la formation des étudiants vétérinaires en toxicologie.

Le CAPAE-Ouest a reçu 114 961 appels depuis 2010. Le nombre annuel d'appels reçus augmente assez rapidement, il a quadruplé depuis 2010 et a atteint un pic à plus de 14 000 appels en 2023 (Figure 8).

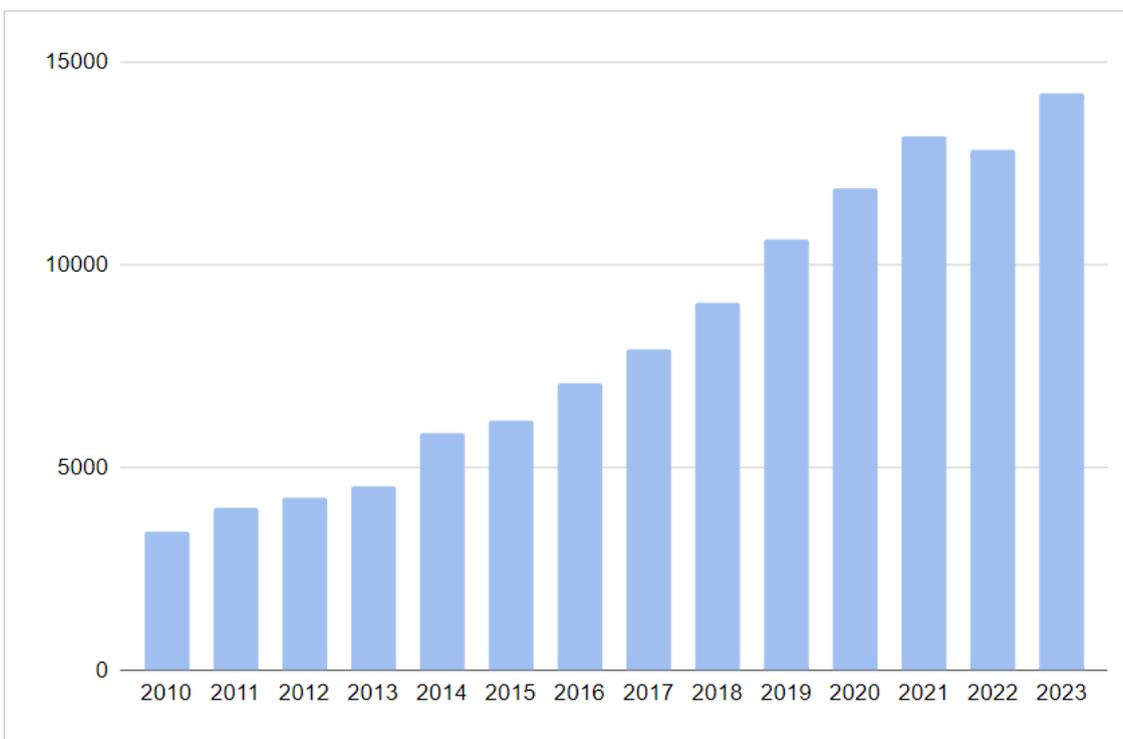


Figure 8 : évolution du nombre d'appels reçus au CAPAE-Ouest de 2010 à 2023

Chaque appel reçu est enregistré dans la base de données en questionnant le demandeur sur :

- Le type d'appel (exposition ou non de l'animal).
- Les coordonnées du demandeur et sa qualité.
- Les informations concernant l'animal exposé : espèce, race, sexe, âge, poids, nombre d'animaux exposés, atteints et morts.
- Les informations concernant le ou les toxique(s) suspecté(s) : nom, éventuel nom déposé, score de sévérité de l'intoxication, dose.
- L'imputabilité (Figure 9) qui permet de noter sur 100 la probabilité que le toxique évoqué soit responsable de l'intoxication en fonction de 5 items : l'exposition, la dose, le délai d'apparition des symptômes, le tableau clinique et la possibilité d'une autre explication.
- Les circonstances de l'intoxication.
- Les éventuels symptômes observés.

Une rubrique commentaire permet au répondant de résumer le cas en ajoutant des informations complémentaires.

(a)

Imputabilité				
Exposition *	Dose *	Délai apparition symptômes *	Tableau clinique *	Autre explication
<input type="radio"/> certaine	<input type="radio"/> inconnue	<input type="radio"/> suggestif	<input type="radio"/> suggestif	<input type="radio"/> probable
<input type="radio"/> possible	<input type="radio"/> compatible	<input type="radio"/> compatible	<input type="radio"/> compatible	<input type="radio"/> possible
<input type="radio"/> inconnue	<input type="radio"/> peu compatible	<input type="radio"/> peu compatible	<input type="radio"/> incomplet	<input type="radio"/> absente
<input type="radio"/> peu probable	<input type="radio"/> compatibilité inconnue	<input type="radio"/> inconnu	<input type="radio"/> comp en partie	<input type="radio"/> Sans objet
		<input type="radio"/> absent	<input type="radio"/> peu compatible	
		<input type="radio"/> compatibilité inconnue	<input type="radio"/> compatibilité inconnue	
			<input type="radio"/> non observé	
			<input type="radio"/> absent	

(b)

Score d'imputabilité	Probabilité
< 24	Improbable
24 < score < 44	Peu probable
44 < score < 64	Douteux
64 < score < 84	Probable
> 84	Très probable

Figure 9 : rubrique imputabilité à compléter lors du remplissage d'une fiche dans la base de données du CAPAE-Ouest (a) et correspondance entre score d'imputabilité et probabilité d'implication du toxique évoqué (b)

2) Extraction des données souhaitées

Les 10 701 fiches enregistrées depuis 1992 dont l'un des toxiques impliqués est un rodenticide ont été extraites sous la forme d'un tableau dont une ligne correspond à un cas. Ces données ont permis d'étudier le nombre d'appels en fonction des années, des espèces et des molécules impliquées.

Afin d'étudier plus particulièrement les cas concernant les poules domestiques, les données suivantes (Tableau V) ont été extraites à partir du tableau précédent et de la lecture directe des fiches de la base de données du CAPAE-Ouest.

Tableau V : catégories de données extraites des cas concernant l'intoxication de poules de compagnie par des rodenticides anticoagulants

Motif d'appel et imputabilité	L'intoxication	Suivi clinique
<p>Interlocuteur</p> <p>Exposition ou non de l'animal</p> <p>Evocation ou non de la consommation des oeufs et réponse éventuelle apportée</p> <p>Imputabilité</p>	<p>Circonstances</p> <p>Nombre de poules exposées</p> <p>Type d'appât utilisé</p> <p>Degré de certitude de l'exposition</p> <p>Éventuelle répétition de l'exposition</p> <p>Dose ingérée</p> <p>Molécule impliquée</p>	<p>Observation ou non de signes cliniques</p> <p>Nombre de poules atteintes</p> <p>Délai entre l'ingestion et l'apparition des signes cliniques</p> <p>Mise en place ou non d'un traitement à base de vitamine K1</p> <p>Signes cliniques</p>

3) Critères d'inclusion et d'exclusion

Pour la première partie concernant toutes les espèces, sont inclus l'ensemble des cas respectant les conditions suivantes :

- Le toxique 1 est un anticoagulant non précisé (NP), un rodenticide NP, du coumafène, du coumatétralyl, de la chlorophacinone, du difénacoum, de la bromadiolone, du brodifacoum, de la diféthialone ou du flocoumafène.
- La rubrique espèce 1 est complétée, peu importe l'espèce.

Pour la partie concernant uniquement la poule de compagnie, les critères diffèrent entre le volet épidémiologique et celui clinique.

Les critères d'inclusion pour la partie épidémiologique sont les suivants :

- Le toxique 1 est un anticoagulant NP, un rodenticide NP, du coumafène, du coumatétralyl, de la chlorophacinone, du difénacoum, de la bromadiolone, du brodifacoum, de la diféthialone ou du flocoumafène.
- L'espèce 1 est la poule sauf si la description du cas se rapporte à un coq, une poule d'agrément ou à des volailles d'élevage.
- Sont également inclus les cas pour lesquels l'espèce 1 est l'Homme ou la volaille si la description du cas se rapporte à une poule pondeuse de compagnie.

Les critères d'inclusion pour la partie clinique sont identiques à ceux du volet épidémiologique auxquels on ajoute le critère suivants :

- Soit l'exposition au toxique est certaine, soit l'exposition est possible mais l'imputabilité est probable c'est à dire supérieure ou égale à 64.

C) Résultats

1) Appels concernant les rodenticides anticoagulants au cours du temps

a) Evolution du nombre d'appels reçus au cours du temps

Le CAPAE-Ouest a reçu 7803 appels concernant des intoxications par des RA depuis 2010. Ce nombre d'appels est en augmentation avec un doublement depuis 2010 (Figure 10). Cependant, leur proportion parmi l'ensemble des appels reçus au CAPAE-Ouest est en baisse avec un passage sous la barre des 5 % en 2023 alors qu'un pic à 11,6 % avait été atteint en 2012 (Figure 11).

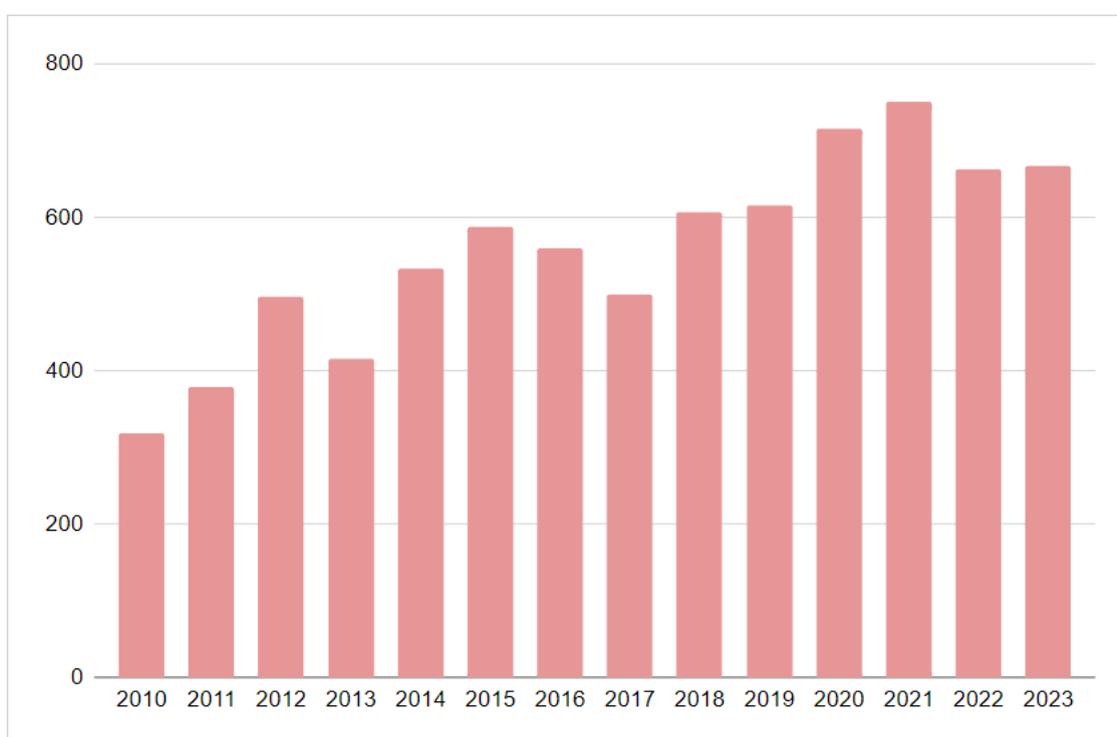


Figure 10 : évolution du nombre d'appels reçus au CAPAE-Ouest concernant des rodenticides anticoagulants de 2010 à 2023 (n = 7803)

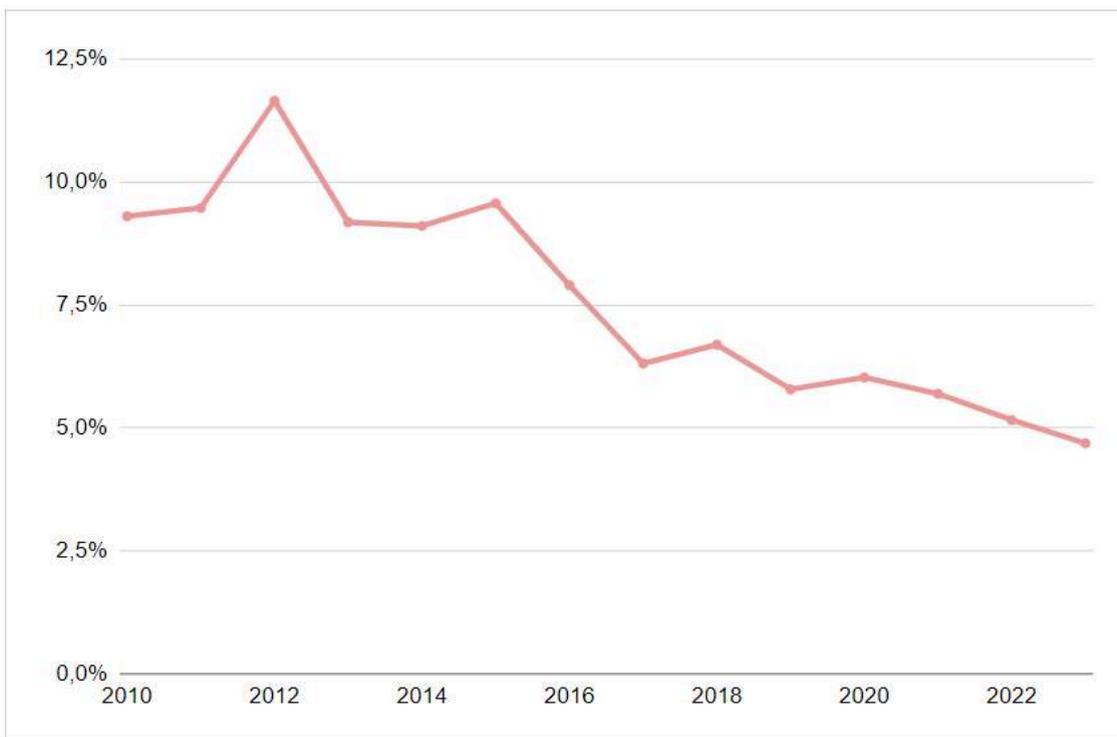
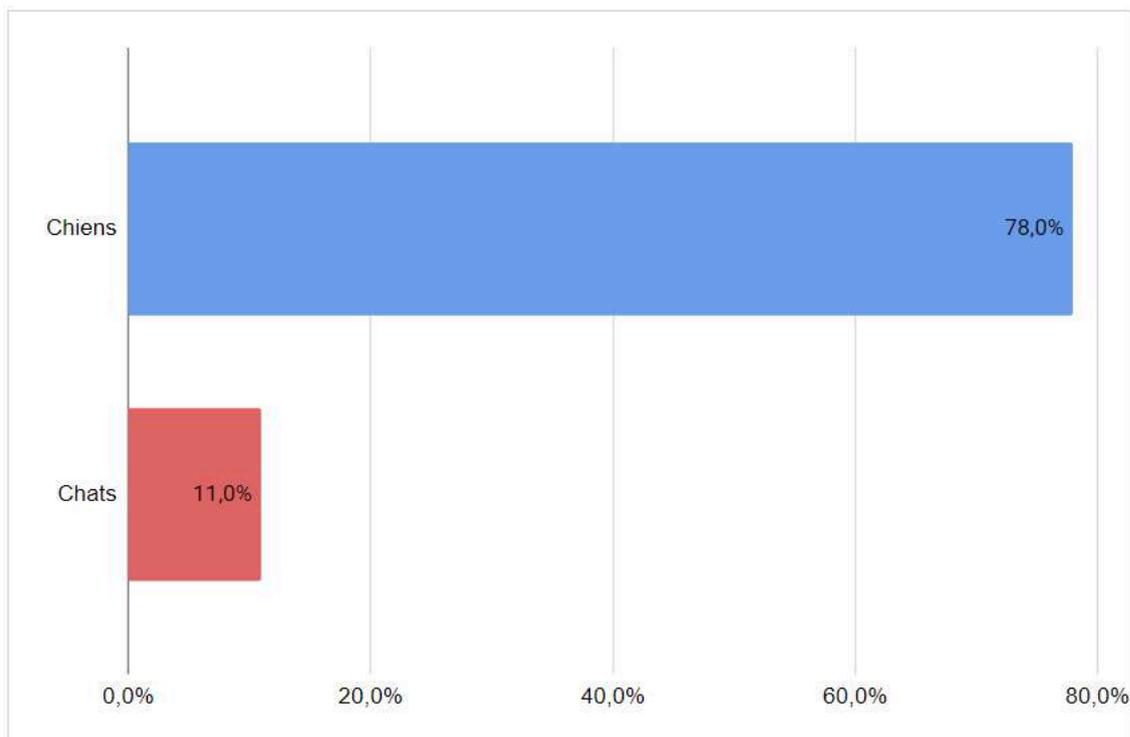


Figure 11 : évolution de la proportion d'appels reçus au CAPAE-Ouest concernant des rodenticides anticoagulants de 2010 à 2023 (n = 7803)

b) Répartition des appels concernant des rodenticides anticoagulants en fonction de l'espèce exposée

Parmi les appels reçus au CAPAE-Ouest de 2010 à 2023 dont le motif est une intoxication par des RA, une écrasante majorité concerne les carnivores domestiques avec 78 % pour les chiens et 11 % pour les chats. Les poules de compagnie se positionnent à la troisième place avec 2,4 % des appels. Viennent ensuite dans l'ordre décroissant, les nouveaux animaux de compagnie (NAC) hors poules domestiques (2,2 %), les équidés (2,1 %), les petits ruminants (1,6 %), les bovins (0,9 %), les porcs (0,7 %) et les volailles hors poules de compagnie (0,6 %) (Figure 12).

(a)



(b)

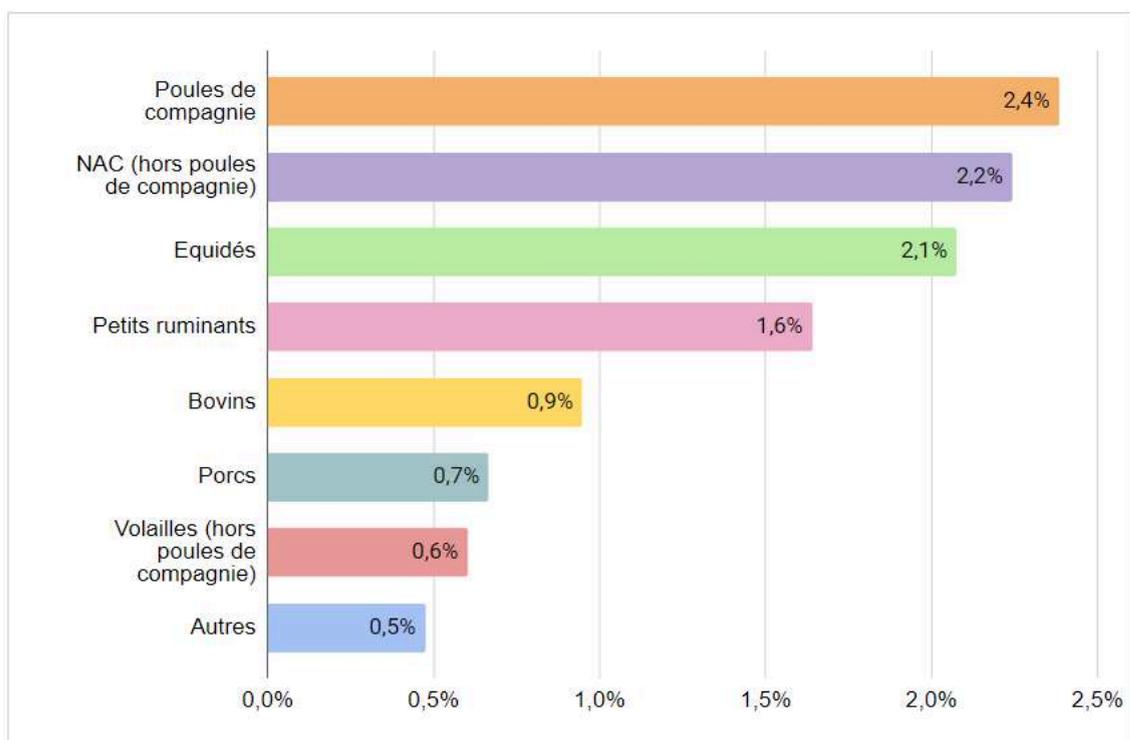


Figure 12 : proportion d'appels reçus au CAPAE-Ouest de 2010 à 2023 concernant des rodenticides anticoagulants en fonction de l'espèce exposée : carnivores domestiques (a) et autres espèces (b) (n = 7803)

c) Répartition des appels concernant des rodenticides anticoagulants en fonction de la molécule mise en cause

Parmi les appels reçus au CAPAE-Ouest de 2010 à 2023 concernant des RA, le difénacoum est l'AVK le plus impliqué avec 25,8 % des cas. Viennent ensuite dans l'ordre décroissant, les rodenticides NP (14,9 %), le brodifacoum (14,6 %), la diféthialone (14,5 %), les anticoagulants NP (12,7 %), la bromadiolone (11,2 %), le coumatétralyl (3,1 %), la chlorophacinone (2,4 %), le flocoumafène (0,6 %) et enfin le coumafène (0,2 %) (Figure 13).

Le nombre d'appels concernant des AVK de première génération est relativement faible et stagne depuis 2010 tandis que ceux concernant des AVK de deuxième génération sont nettement plus nombreux, d'un facteur 6 à 20 en fonction des années, et sont en augmentation depuis 2010. Les appels concernant des rodenticides NP (c'est-à-dire les rodenticides NP et les anticoagulants NP cumulés) sont 2 à 4 fois moins nombreux que ceux concernant des AVK de deuxième génération mais leur nombre est également en hausse (Figure 14).

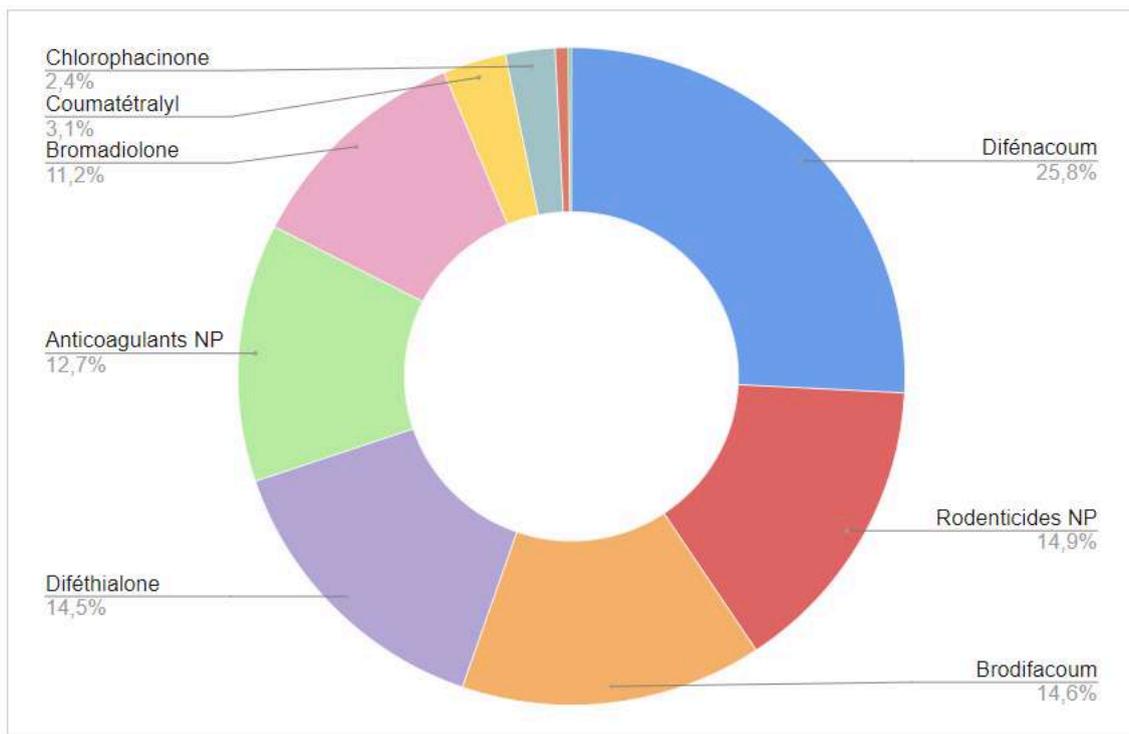


Figure 13 : proportion des appels reçus au CAPAE-Ouest de 2010 à 2023 concernant des rodenticides anticoagulants en fonction de la molécule mise en cause (n = 7803)

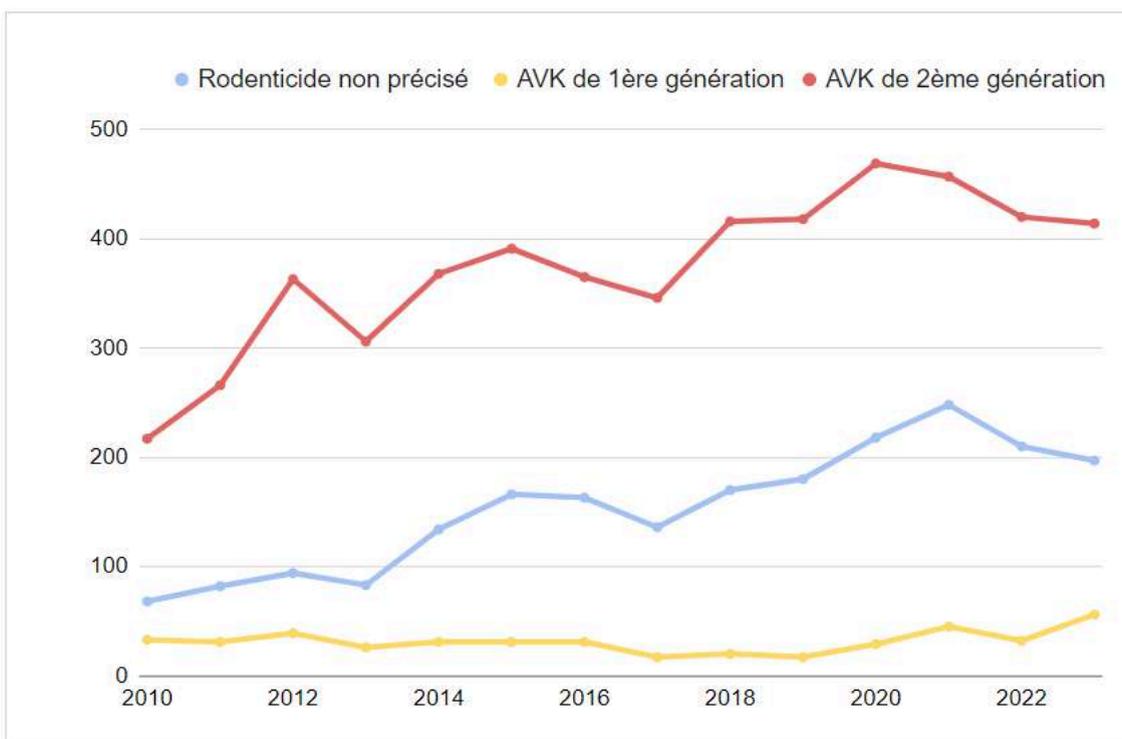


Figure 14 : évolution du nombre d'appels reçus au CAPAE-Ouest concernant des rodenticides anticoagulants de 2010 à 2023 en fonction de la génération de molécule mise en cause (n = 7803)

2) Appels concernant les rodenticides anticoagulants chez la poule de compagnie

a) Analyse des données épidémiologiques

i) Part des appels concernant la poule de compagnie au cours du temps

Depuis 2010, 186 cas d'intoxication de poules de compagnie par des RA ont été enregistrés au CAPAE-Ouest.

Le nombre d'appels concernant des poules de compagnie est en hausse depuis 2010 avec une cinquantaine d'appels par an depuis 2019. Parmi ceux-ci, le nombre d'appels concernant des RA est également en augmentation depuis 2010 avec une vingtaine de cas par an depuis 2019 (Figure 15). Depuis 2010, les appels concernant des intoxications par des RA chez des poules de compagnie représentent 38 % des cas enregistrés pour ces animaux.

Depuis 2010, les appels concernant des poules de compagnie (492 cas) représentent en moyenne 0,45 % de l'ensemble des appels reçus au CAPAE-Ouest et parmi ceux-ci, les appels dont le toxique est un RA représentent en moyenne 0,17 % du total. Ces proportions sont relativement stables depuis 2010 (Figure 16).

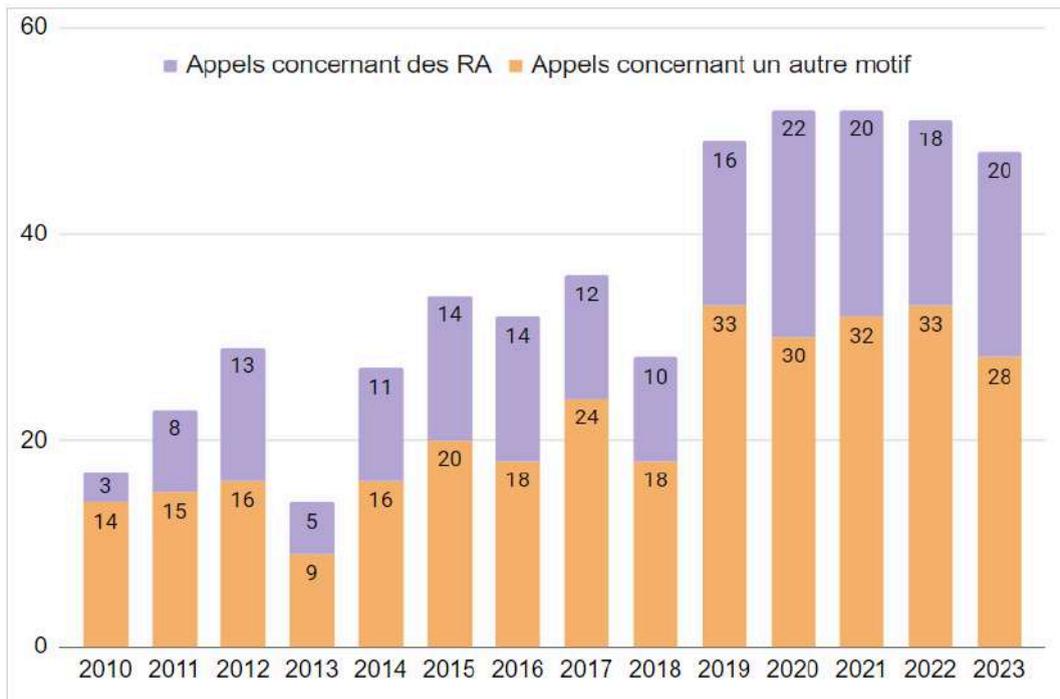


Figure 15 : évolution du nombre d'appels reçus au CAPAE-Ouest entre 2010 et 2023 concernant des poules de compagnie selon que le toxique impliqué soit un rodenticide anticoagulant ou non (n = 492)

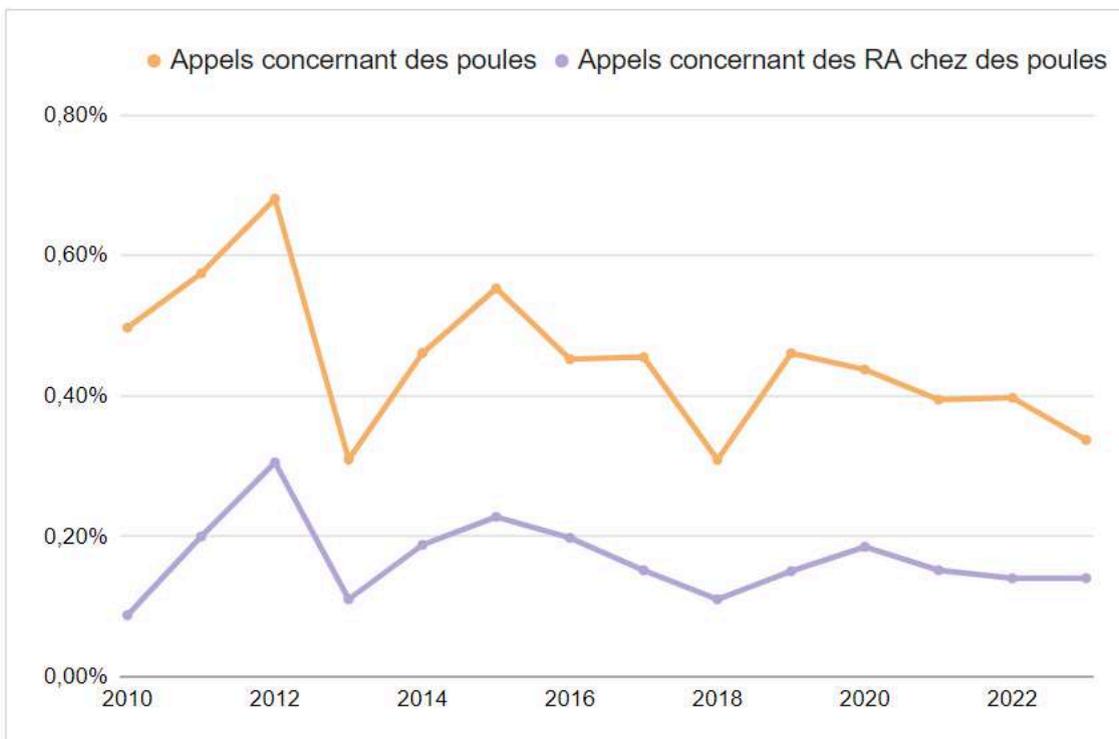


Figure 16 : évolution de la proportion d'appels reçus au CAPAE-Ouest entre 2010 et 2023 concernant des poules de compagnie selon que le toxique impliqué soit un rodenticide anticoagulant ou non (n = 492)

ii) Motif de l'appel et question de la consommation des œufs

Dans 95,2 % des cas, au moins un oiseau a été exposé au RA. Les autres appels concernaient une demande de renseignement (Figure 17) et seront donc exclus de la suite de l'étude. Dans la majorité des cas, l'interlocuteur était un particulier (59,7 %) ou un vétérinaire (38,7 %) (Figure 18).

La question de la consommation des œufs a été abordée dans 91,4 % des appels, que ce soit suite à une question directe de l'interlocuteur ou une information donnée par le répondant (Tableau VI). Lorsque la question a été abordée, elle a été suivie dans 96,5 % des cas par une recommandation de temps d'attente à respecter. Un délai de 15 jours a été préconisé lors de 92,4 % des appels. Dans 3,5 % des cas, le répondant a conseillé d'attendre plus longtemps, 21 jours en général. Pour un cas concernant un AVK de première génération, le délai recommandé était de 9 jours en se basant sur les résultats d'une étude de 1998 concernant la warfarine (Kammerer *et al.* 1998).

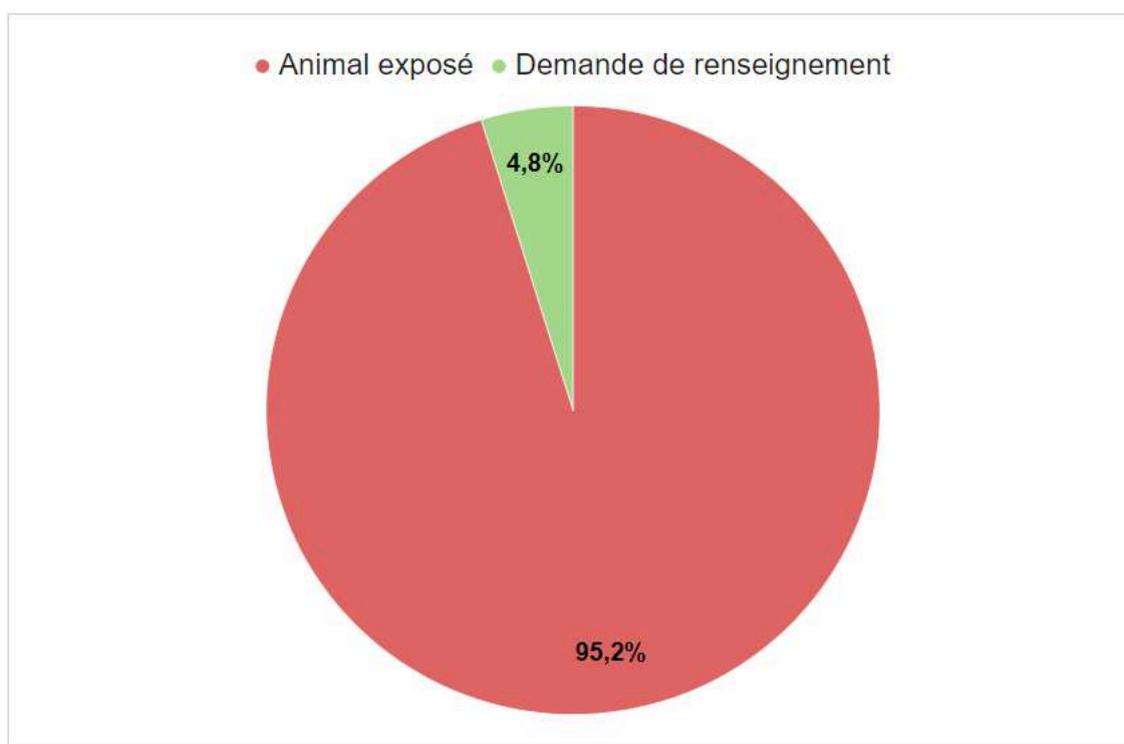


Figure 17 : répartition des appels reçus au CAPAE-Ouest entre 2010 et 2023 concernant des intoxications de poules de compagnie par des rodenticides anticoagulants selon le motif de l'appel (n = 186)

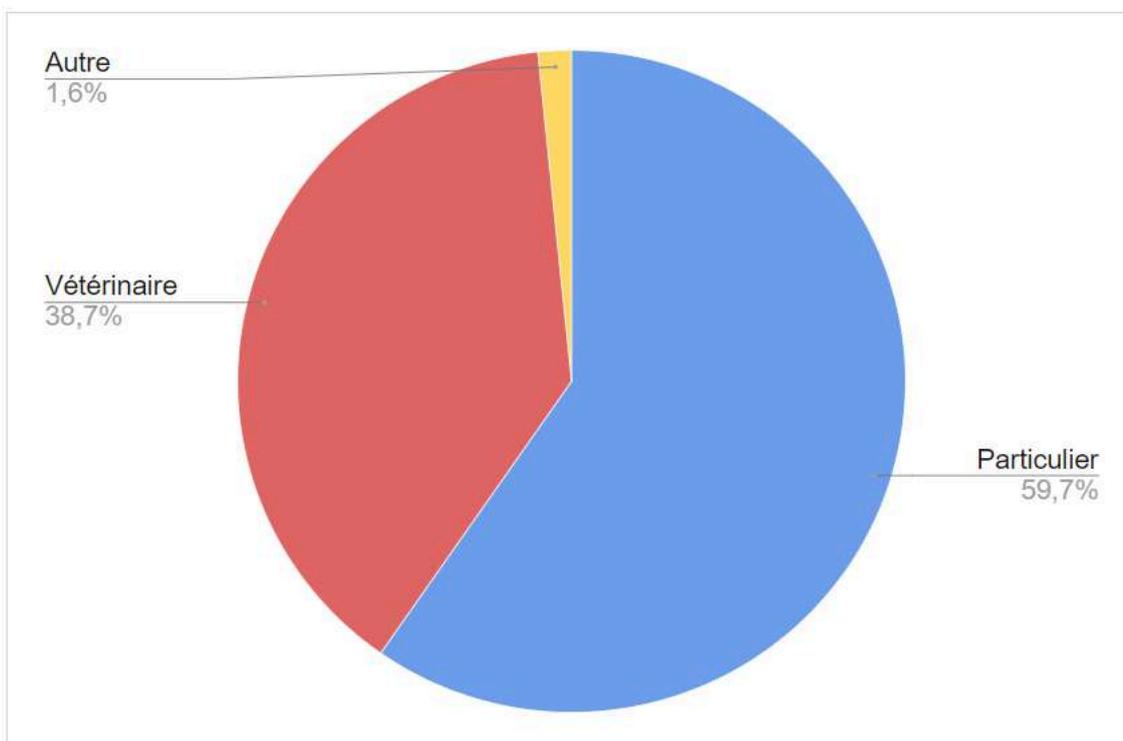


Figure 18 : répartition des appels reçus au CAPAE-Ouest entre 2010 et 2023 concernant des intoxications de poules de compagnie par des rodenticides anticoagulants selon le type d'interlocuteur (n = 186)

Tableau VI : données à propos de la question de la consommation des œufs lors des appels reçus au CAPAE-Ouest entre 2010 et 2023 concernant des intoxications de poules de compagnie par des rodenticides anticoagulants (n = 186)

		Effectif	Proportion
Question de la consommation des œufs abordée	Oui	170	91,4%
	Non	16	8,6%
Délai d'attente recommandé pour reprendre la consommation des œufs lorsque la question a été abordée	< 15 jours	1	0,6%
	15 jours	157	92,4%
	> 15 jours	6	3,5%
	Non précisé	6	3,5%

iii) Circonstances de l'intoxication

L'exposition est jugée certaine dans 62,7 % des cas et possible pour 36,7 % d'entre eux. Un seul cas a été jugé peu probable (Figure 19).

Pour un grand nombre d'appels, les circonstances de l'intoxication ne sont pas clairement précisées (52,0 %) mais lorsque des informations sont rapportées, elle est en grande majorité accidentelle (46,9 %). Seulement deux cas de suspicion de malveillance ont été rapportés (Figure 20).

Le nombre de poules exposées n'est pas précisé pour une grande partie des appels mais quand il l'est, une seule poule est exposée dans la majorité des cas (Figure 21).

Lorsque le type d'appât utilisé est précisé au cours de l'appel, c'est le grain qui est le plus représenté avec 29,9 % des cas. Viennent ensuite les cadavres de souris ou de rats intoxiqués par des RA (11,9 %), les blocs (9,6 %) et enfin de l'eau contaminée par des AVK (un seul cas rapporté) (Figure 22).

La dose ingérée pour un appât dont la composition est connue est rarement renseignée ou alors très imprécise. Ces données ne seront donc pas étudiées ici.

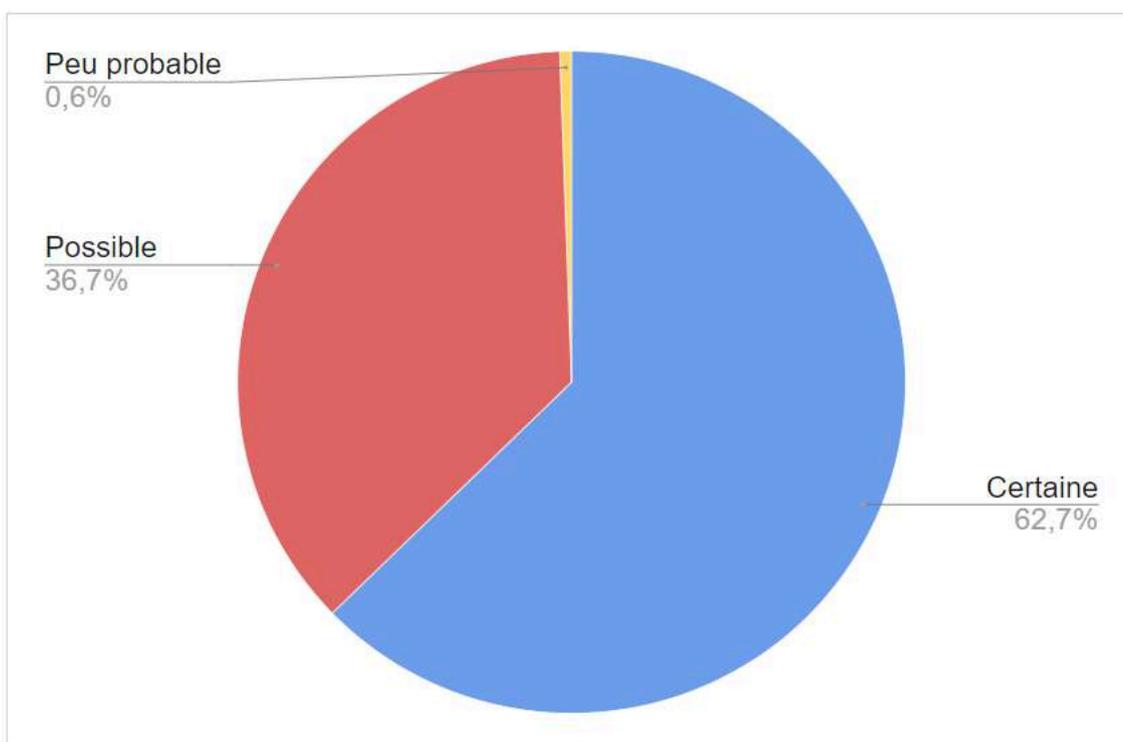


Figure 19 : répartition des appels reçus au CAPAE-Ouest entre 2010 et 2023 concernant des intoxications de poules de compagnie par des rodenticides anticoagulants en fonction du degré de certitude de l'exposition (n = 177)

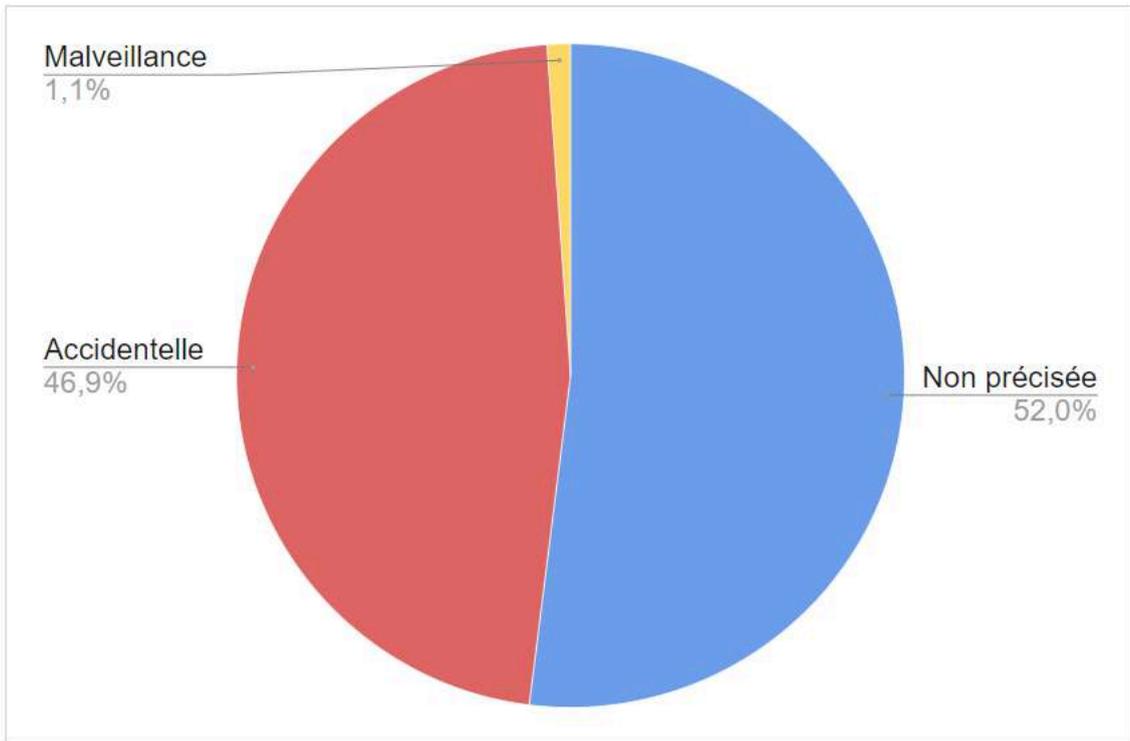


Figure 20 : répartition des appels reçus au CAPAE-Ouest entre 2010 et 2023 concernant des intoxications de poules de compagnie par des rodenticides anticoagulants en fonction des circonstances de l'intoxication (n = 177)

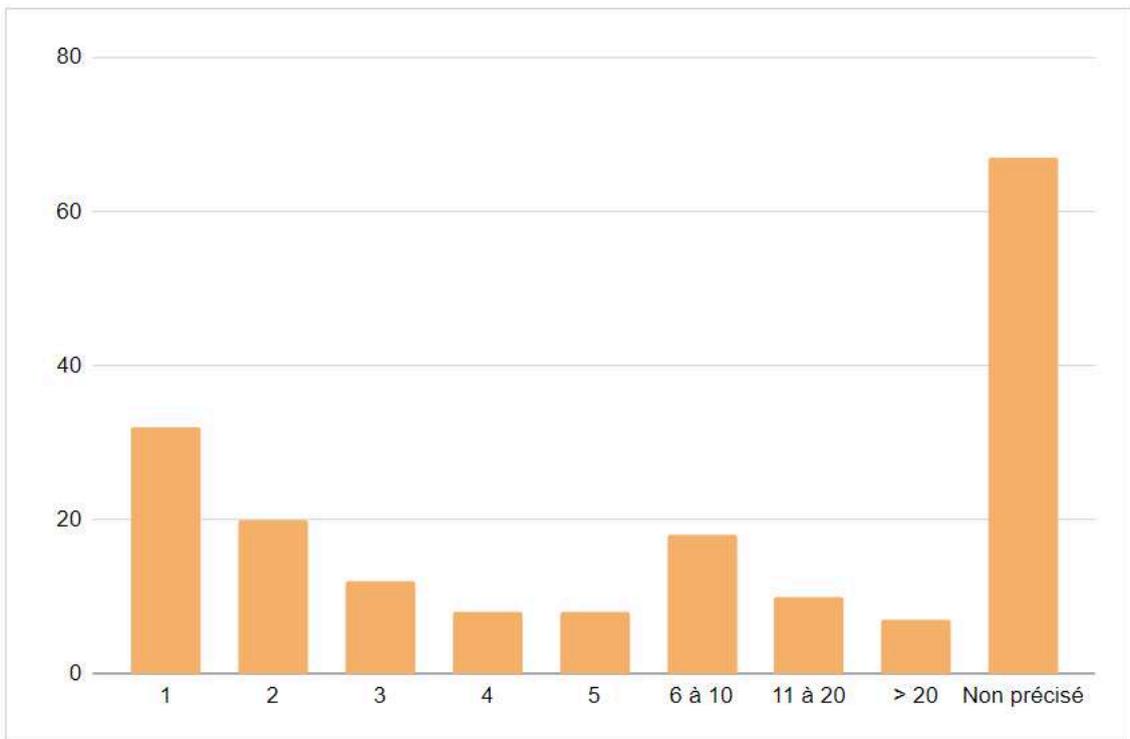


Figure 21 : répartition des appels reçus au CAPAE-Ouest entre 2010 et 2023 concernant des intoxications de poules de compagnie par des rodenticides anticoagulants en fonction du nombre de poules exposées (n = 177)

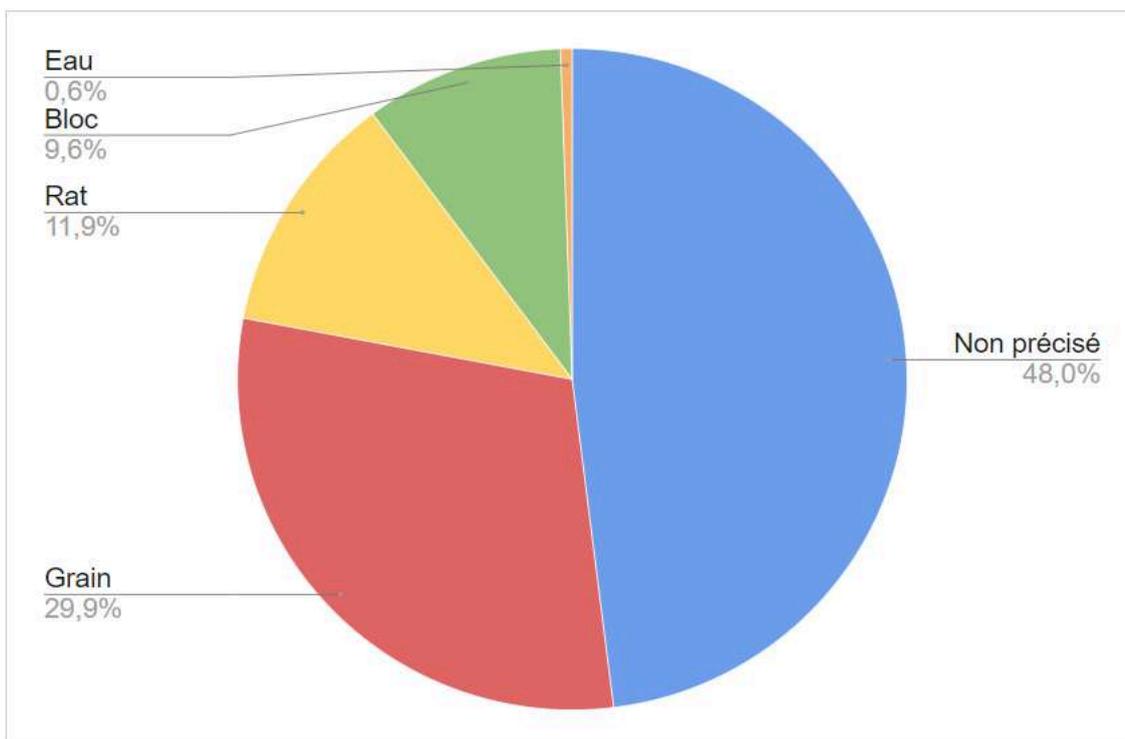


Figure 22 : répartition des appels reçus au CAPAE-Ouest entre 2010 et 2023 concernant des intoxications de poules de compagnie par des rodenticides anticoagulants en fonction du type d'appât utilisé (n = 177)

iv) Molécule impliquée

Parmi les appels reçus au CAPAE-Ouest de 2010 à 2023 concernant des intoxications aux RA chez la poule de compagnie, la catégorie des anticoagulants NP est la plus représentée avec 29,6 % des cas. Viennent ensuite dans l'ordre décroissant, les rodenticides NP (23,7 %), la bromadiolone (15,1 %), le difénacoum (11,8 %), le brodifacoum (8,6 %), la diféthialone (7,0 %), la chlorophacinone (1,6 %), le coumatétralyl (1,6 %) et enfin le flocoumafène (1,1 %) (Figure 23).

Même si la nature d'une part importante des molécules impliquées n'est pas précisée, nous pouvons tout de même observer qu'un très faible nombre d'appels concerne des AVK de première génération par rapport à ceux de deuxième génération (Figure 24).

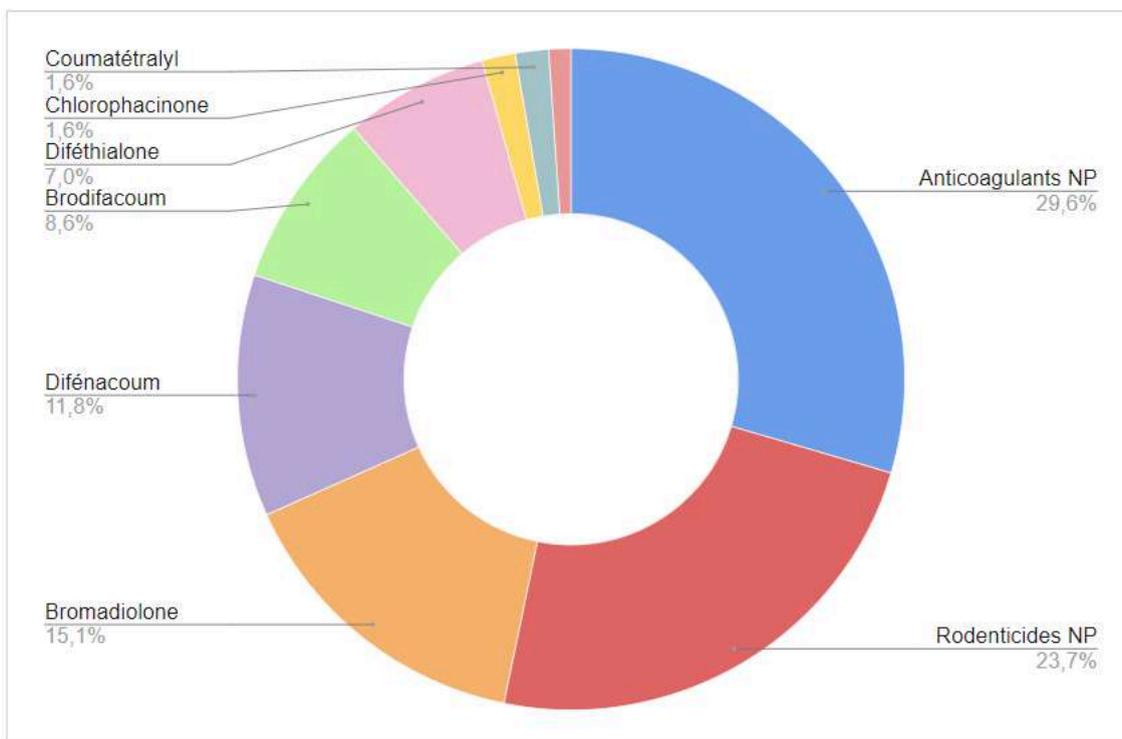


Figure 23 : proportion des appels reçus au CAPAE-Ouest de 2010 à 2023 concernant des intoxications aux rodenticides anticoagulants chez la poule de compagnie en fonction de la molécule mise en cause (n = 177)

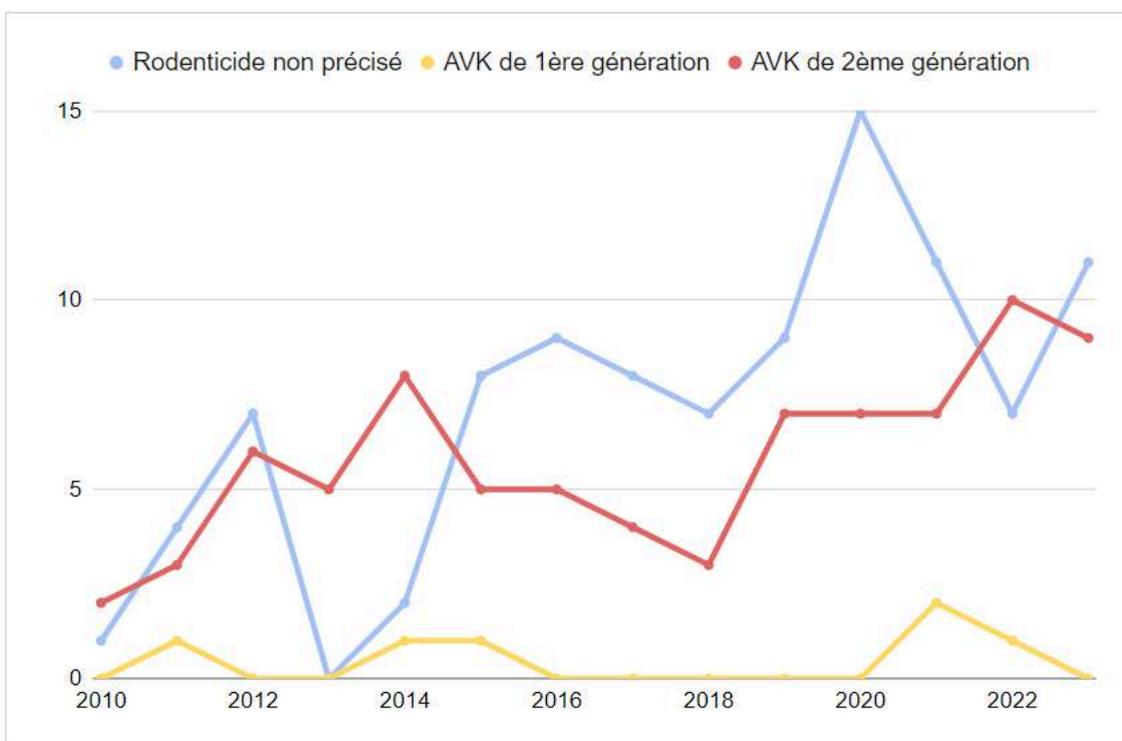


Figure 24 : évolution du nombre d'appels reçus au CAPAE-Ouest de 2010 à 2023 concernant des intoxications aux rodenticides anticoagulants chez la poule de compagnie en fonction de la génération de molécule mise en cause (n = 177)

b) Analyse des données cliniques

Pour rappel, dans cette partie consacrée à l'étude clinique, les cas retenus sont les suivants :

- L'exposition au toxique est certaine.
- L'exposition au toxique est possible mais l'imputabilité est probable c'est à dire supérieure ou égale à 64.

Ces critères supplémentaires permettent de conserver 112 cas.

i) Étude sur l'ensemble des cas

Dans 72,3 % des cas, aucun symptôme n'était visible entre le moment de l'intoxication et l'appel au CAPAE-Ouest et dans 9,8 % des cas, une absence certaine de symptômes a pu être affirmée. Des signes cliniques ont été rapportés dans 17,0 % des cas (Figure 25). Un traitement à base de vitamine K1 a été réalisé dans 4,5 % des cas et a été évoqué par le répondant sans savoir s'il a été effectué ou non lors de 9,8 % des appels (Figure 26).

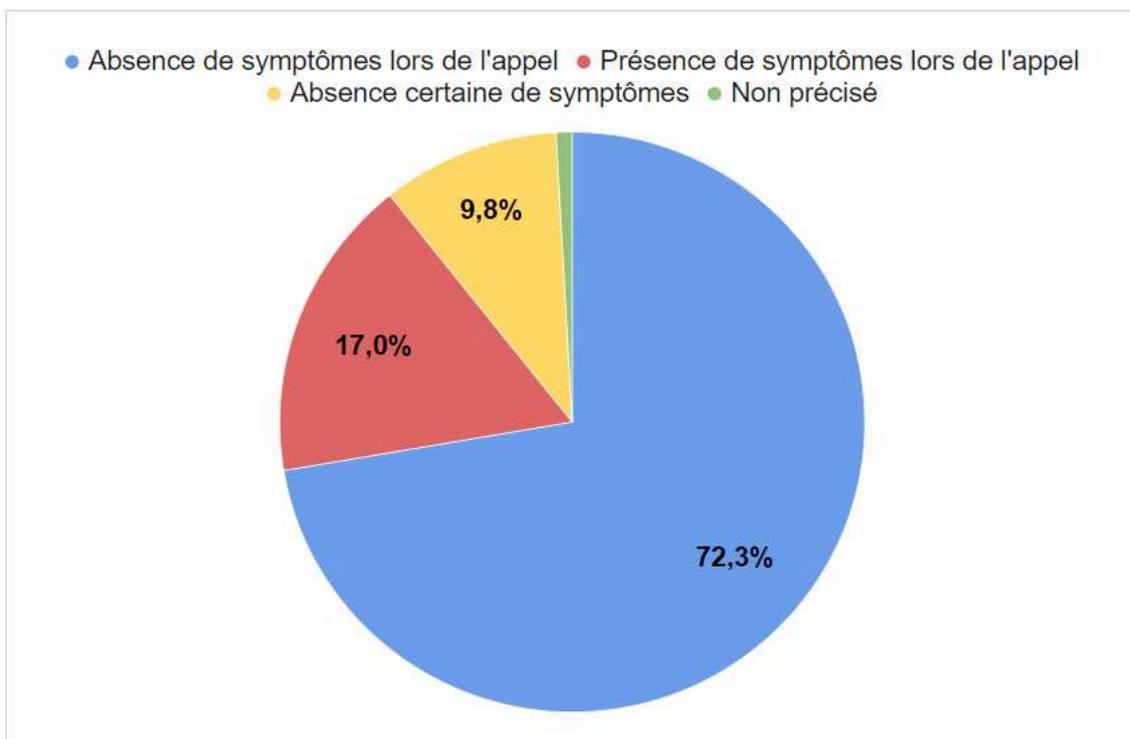


Figure 25 : répartition des appels reçus au CAPAE-Ouest entre 2010 et 2023 concernant des intoxications de poules de compagnie par des rodenticides anticoagulants en fonction de l'observation de signes cliniques ou non (n = 112)

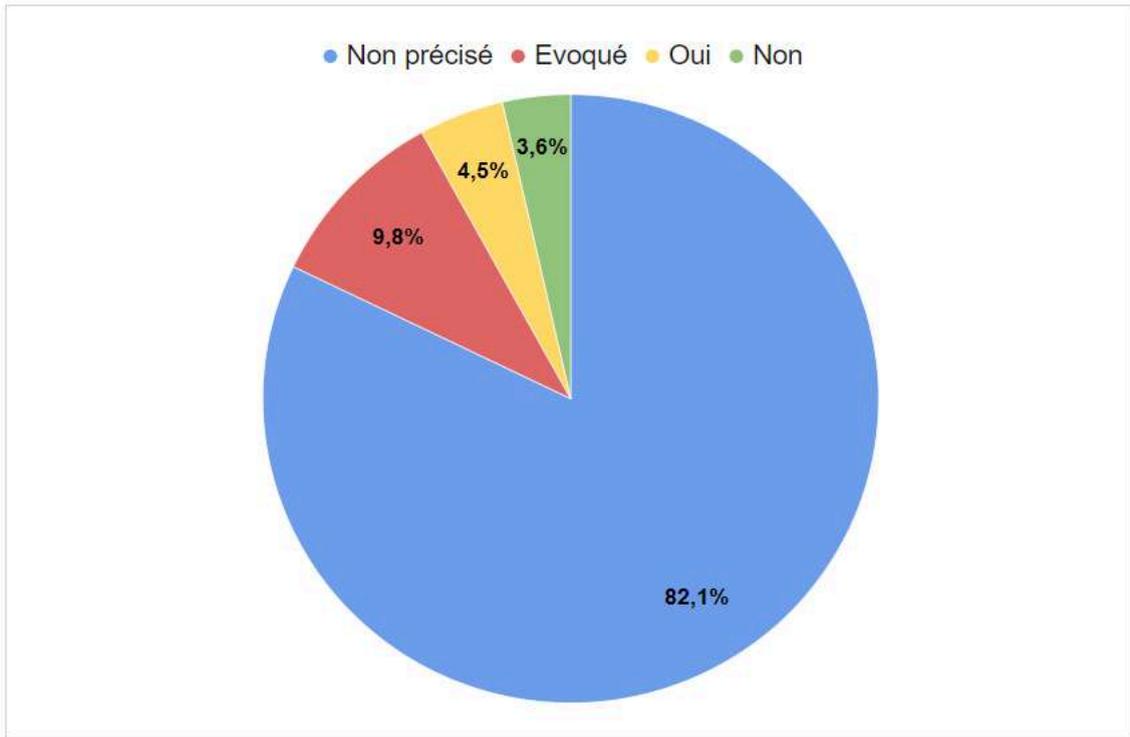


Figure 26 : répartition des appels reçus au CAPAE-Ouest entre 2010 et 2023 concernant des intoxications de poules de compagnie par des rodenticides anticoagulants en fonction de la réalisation d'un traitement à base de vitamine K1 (n = 112)

ii) Etude sur les cas présentant des signes cliniques

Cette dernière partie s'intéresse uniquement aux cas pour lesquels des signes cliniques ont été observés tout en conservant l'ensemble des critères d'inclusion précédemment cités. 19 cas sont concernés.

Dans la majorité des cas, une seule poule a été exposée au RA (36,8 %). L'intervalle entre l'ingestion et l'apparition de signes cliniques est rarement précisé. Celui-ci est de 1 ou 2 jours lorsqu'il l'est. Un traitement à base de vitamine K1 a été réalisé dans 3 cas et évoqué sans certitude d'utilisation dans 5 cas (Tableau VII).

Les signes cliniques les plus fréquemment observés sont la mort d'une ou plusieurs poule(s) (9 cas sur 19), un abattement (7 cas sur 19) et des hémorragies (7 cas sur 19). Des fientes bleutées ont été observées par les propriétaires dans 2 cas sur 19. Une anorexie et des bruits respiratoires augmentés ont été rapportés pour un seul cas (Figure 27).

Tableau VII : données cliniques issues de l'analyse des appels reçus au CAPAE-Ouest entre 2010 et 2023 concernant des intoxications de poules de compagnie par des rodenticides lorsqu'elles présentent des signes cliniques (n = 19)

		Effectif	Proportion
Nombre de poules exposées	1	7	36,8%
	2	2	10,5%
	4	2	10,5%
	6	1	5,3%
	20	1	5,3%
	Non précisé	6	31,6%
Intervalle entre l'ingestion et l'apparition des signes cliniques	1 jour	1	5,3%
	2 jours	3	15,8%
	Non précisé	15	78,9%
Traitement à base de vitamine K1	Oui	3	15,8%
	Évoqué	5	26,3%
	Non	4	21,1%
	Non précisé	7	36,8%

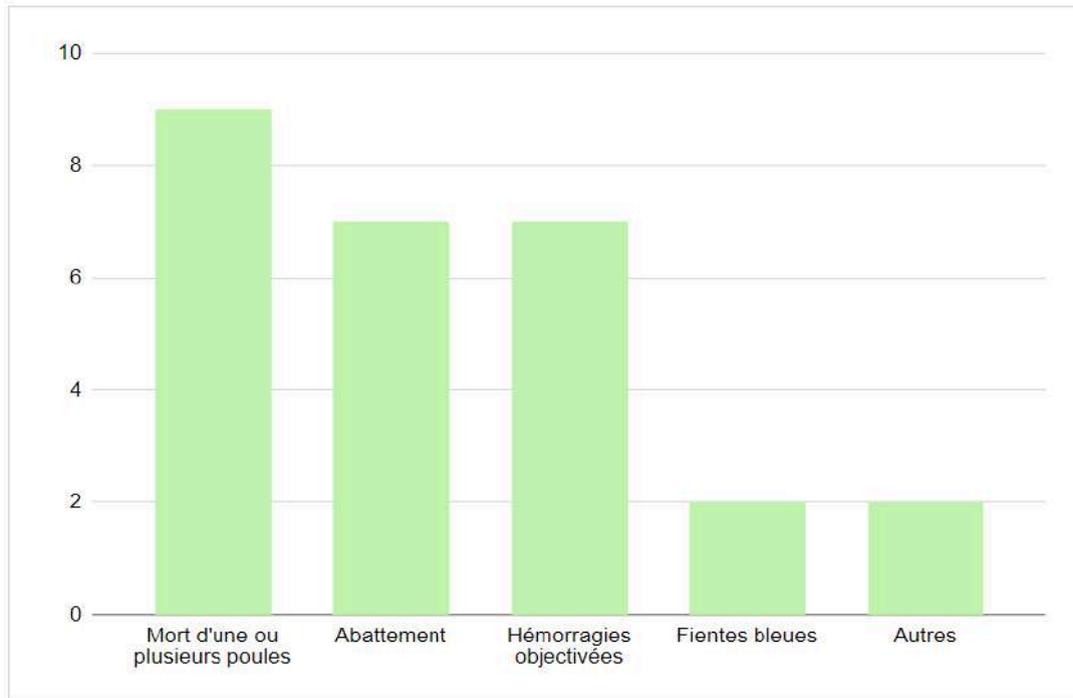


Figure 27 : signes cliniques rapportés lors des appels reçus au CAPAE-Ouest entre 2010 et 2023 concernant des intoxications de poules de compagnie par des rodenticides lorsqu'elles présentent des signes cliniques (sur 19 cas)

D) Synthèse des résultats

L'objectif de cette partie est de résumer les résultats obtenus dans cette analyse rétrospective. Ces résultats seront analysés dans la partie IV "discussion générale". Tous les résultats concernent les appels reçus au CAPAE-Ouest de 2010 à 2023.

→ Intoxications aux RA toutes espèces confondues

- 7803 appels
- Doublement du nombre d'appels depuis 2010 (actuellement entre 650 et 750 par an) mais la proportion parmi l'ensemble des appels a été divisée par 2 depuis le début des années 2010 (actuellement autour de 5 %)
- Espèces les plus touchées :
 - 1) Chien (78,0 %)
 - 2) Chat (11,0 %)
 - 3) Poules (2,4 %)
- Molécules les plus impliquées :
 - 1) Difénacoum (25,8 %)
 - 2) Rodenticide NP (14,9 %)
 - 3) Brodifacoum (14,6 %)
 - 4) Diféthialone (14,5 %)
- Le nombre d'appels concernant les AVK de première génération est faible et stagne, les AVK de deuxième génération sont 6 à 20 fois plus impliqués en fonction des années

→ **Intoxications aux RA chez la poule de compagnie : données épidémiologiques**

- 186 appels soit 38 % des motifs d'appels pour cette espèce
- Nombre d'appels en hausse (une vingtaine d'appels par an actuellement) mais proportion stable (environ 0,17 % du nombre total d'appels reçus au CAPAE-Ouest) depuis le début des années 2010
- Motifs d'appel :
 - 1) Animaux exposés (95,2 %)
 - 2) Demande de renseignement sans exposition (4,8 %)
- Demandeur :
 - 1) Particuliers (59,7 %)
 - 2) Vétérinaires (38,7 %)
 - 3) Autres (1,6 %)
- La question de la consommation des œufs a été abordée dans 91,4 % des appels, parmi ces appels, un délai d'attente de 15 jours avant de consommer les œufs a été préconisé par le répondant dans 92,4 % des cas
- Exposition au RA :
 - 1) Certaine (62,7 %)
 - 2) Possible (36,7 %)
 - 3) Peu probable (0,6 %)
- Circonstances de l'exposition :
 - 1) Non précisée (52,0 %)
 - 2) Accidentelle (46,9 %)
 - 3) Malveillante (1,1 %)
- Nombre de poules exposées : 5 en moyenne quand le nombre est précisé
- Type d'appât :
 - 1) Non précisé (48,0 %)
 - 2) Grain (29,9 %)
 - 3) Cadavre de rongeur (11,9 %)
 - 4) Bloc (9,6 %)

- Molécules impliquées :
 - 1) Anticoagulant NP (29,6 %)
 - 2) Rodenticide NP (23,7 %)
 - 3) Bromadiolone (15,1 %)
 - 4) Difénacoum (11,8 %)
 - 5) Brodifacoum (8,6 %)
 - 6) Diféthialone (7,0 %)

- Le nombre d'appels concernant les AVK de deuxième génération est nettement plus important que celui concernant les AVK de première génération

→ Intoxications aux RA chez la poule de compagnie : données cliniques

- Des signes cliniques ont été rapportés dans 17 % des cas

- Intervalle ingestion/apparition de SC :
 - 1) Non précisé (78,9 %)
 - 2) 2 jours (15,8 %)
 - 3) 1 jour (5,3 %)

- Mise en place d'un traitement à base de vitamine K1 :
 - 1) Non précisé (36,8 %)
 - 2) Non réalisé (21,1 %)
 - 3) Évoqué (26,3 %)
 - 4) Réalisé (15,8 %)

- Signes cliniques les plus fréquemment observés :
 - 1) Mort (9/19)
 - 2) Hémorragies (7/19)
 - 3) Abattement (7/19)

Partie III : Suivi prospectif de la cinétique de déplétion des résidus dans les œufs

A) Intérêt et objectif de l'étude

La question du passage des RA dans les œufs suite à l'exposition accidentelle des poules domestiques est assez fréquente dans les centres antipoison. Les particuliers souhaitent en général connaître la durée au cours de laquelle ils doivent écarter ces œufs de la consommation afin d'éviter tout risque pour leur santé.

Cette étude a pour objectif d'étudier la cinétique de déplétion des résidus d'AVK au sein du blanc et du jaune d'œufs contaminés. Ce suivi de la concentration des résidus au cours du temps tentera alors d'apporter une réponse plus précise que l'actuel "temps d'attente" non réglementaire de 15 jours qu'il est conseillé de respecter au CAPAE-Ouest.

Une étude similaire a été conduite en 1998, cependant, ces travaux ne concernaient qu'une molécule AVK de première génération : la warfarine. Les auteurs avaient montré que le risque pour le consommateur était minime mais ils recommandaient tout de même de ne pas consommer les œufs pendant au moins 9 jours (Kammerer *et al.* 1998). Les résultats de cette étude sont décrits plus en détails dans la partie I-C-4.

Ce travail vise donc à émettre des recommandations sur la durée à respecter avant de pouvoir consommer de nouveau des œufs produits par des poules ayant ingéré un RA contenant d'autres molécules AVK, notamment de deuxième génération.

B) Matériels et méthodes

1) Recrutement des cas

Le recrutement des cas a été lancé en avril 2022 et s'est poursuivi jusqu'en décembre 2023. Plusieurs moyens ont été mis en place :

- Suivi des appels reçus au CAPAE-Ouest
- Suivi des appels reçus au Centre National d'Informations Toxicologiques Vétérinaires (CNITV)
- Publication d'une annonce sur Vetofocus

a) Critères d'inclusion et d'exclusion

Les cas pouvant être inclus dans l'étude sont ceux qui correspondent à une suspicion d'ingestion directe de RA, quel qu'il soit, chez une ou plusieurs poule(s) de compagnie pondant des œufs régulièrement et appartenant à un particulier. La suspicion d'intoxication doit être récente afin d'avoir la possibilité de prélever des échantillons d'œufs pondus dans les jours suivant la potentielle ingestion de RA.

Sont donc exclus les cas concernant :

- Une autre espèce que *Gallus gallus domesticus*
- Des coqs
- Des poules pondeuses d'élevage
- Des poules de compagnie qui ne pondent pas d'œufs
- Une intoxication datant de plus de 7 jours
- L'ingestion complète ou partielle d'un rongeur potentiellement intoxiqué par des RA

b) Suivi des appels reçus au CAPAE-Ouest et au CNITV

i) Présentation du CNITV

Le Centre National d'Informations Toxicologiques Vétérinaires est une association à but non lucratif, basée sur le campus vétérinaire de VetAgro Sup. Sa principale mission est d'apporter une réponse concernant une suspicion d'intoxication animale. Ce service est disponible tous les jours de 8 h 30 à 00 h 00. Le CNITV est également impliqué dans d'autres activités telles que la formation en toxicologie et pharmacovigilance, la veille bibliographique et la préservation de la faune sauvage.

Le CAPAE-Ouest est quant à lui présenté dans la partie II-B-1.

ii) Protocole de recrutement des cas

Une fiche explicative (Annexe 1) sur la conduite à tenir en cas d'appel concernant une suspicion d'intoxication aux AVK chez la poule de compagnie est réalisée afin d'informer l'ensemble des acteurs du CAPAE-Ouest et du CNITV de l'existence de cette étude. Elle comporte un résumé du but de l'étude et une explication succincte du protocole de récolte des échantillons que devront suivre les participants.

Ainsi, lors d'un tel appel, le propriétaire est prévenu qu'une étude est en cours et il est invité à conserver au réfrigérateur les œufs pondus suite à l'exposition en notant la date

de ponte dessus. S'il l'accepte, il est informé qu'il sera recontacté prochainement pour avoir davantage d'explications sur le protocole et des réponses à ses éventuelles questions.

Lors du second entretien téléphonique, le propriétaire décide s'il souhaite ou non participer à cette étude qui est gratuite pour lui. Si sa réponse est positive, un mail récapitulatif lui est envoyé. Celui-ci contient le protocole de récolte des échantillons ainsi que la fiche de recueil des commémoratifs même si celles-ci seront également envoyées au format papier. Après avoir récupéré les coordonnées de la personne, le CAPAE-Ouest s'occupe de l'envoi d'un kit de prélèvement.

Le participant est prévenu qu'il ne recevra pas de résultats individuels pour ses animaux mais qu'il sera informé des conclusions de l'étude s'il le souhaite.

c) Publication d'une annonce sur Vetofocus

Une annonce (Annexe 2) est publiée sur Vetofocus en mai 2023 afin d'accroître la visibilité de l'étude et donc augmenter le nombre de participants. Pour cause d'absence de retours sur d'éventuels cas d'intoxication de poules de compagnie par des RA, ce moyen de communication n'a permis de recruter aucun cas pour l'étude.

2) Récolte des échantillons et des données

a) Présentation de l'USC 1233 RS2GP

Les analyses des échantillons d'œufs seront réalisées par l'Unité Sous Contrat INRAE 1233 Rongeurs Sauvages, Risques Sanitaires et Gestion des Populations basée à VetAgro Sup. Ses projets de recherche portent sur :

- Le développement d'alternatives aux RA pour pallier aux résistances à ce type de molécules et à leur écotoxicité.
- L'épidémiologie moléculaire des leptospires.
- L'évaluation et la gestion des risques liés aux rongeurs et à leurs gestions.

b) Protocole de récolte des échantillons

Quelques jours après l'échange téléphonique, les participants reçoivent un kit de prélèvement dans une enveloppe à bulles qu'ils doivent conserver pour l'envoi des échantillons à l'USC 1233 RS2GP basée à VetAgro Sup.

Ce kit contient :

- Un ou plusieurs lot(s) de 22 tubes Eppendorf de 2mL
- Un sac hermétique dans lequel rassembler les tubes avant l'envoi
- Un timbre et une étiquette avec les coordonnées de VetAgro Sup à coller sur l'enveloppe utilisée pour le renvoi des échantillons
- Une fiche de renseignements à compléter (Annexe 3)
- Une fiche expliquant le protocole de récolte des échantillons (Annexe 4)

Le jour de l'intoxication est noté J0, les participants doivent dans l'idéal collecter les œufs pondus tous les jours de J1 à J7 puis ceux pondus à J10, J15, J21 et J30.

Le protocole varie selon ces différents cas :

- **Une seule poule est concernée**

Le kit contient alors un unique lot de 22 tubes Eppendorf. Pour chaque œuf collecté après la suspicion d'intoxication, le propriétaire remplit un tube Eppendorf de blanc d'œuf et un autre de jaune. Le numéro du jour est indiqué sur les tubes avec un marqueur. Les tubes sont conservés au congélateur avant envoi.

- **Plusieurs poules sont concernées et le propriétaire est capable de savoir quelle poule pond quel œuf**

Le kit contient alors autant de lots de 22 tubes Eppendorf que de poules concernées par la suspicion d'intoxication aux RA. Pour chaque œuf collecté après la suspicion d'intoxication, le propriétaire remplit un tube Eppendorf de blanc d'œuf et un autre de jaune. Le numéro du jour et celui de la poule qui l'a pondu sont indiqués sur les tubes avec un marqueur. Ils sont conservés au congélateur.

- **Plusieurs poules sont concernées et le propriétaire n'est pas capable de distinguer les œufs**

Le kit contient alors un unique lot de 22 tubes Eppendorf. Pour un jour de récolte donné, le propriétaire collecte l'ensemble des œufs pondus. Il mélange ensuite l'ensemble des blancs de ce jour dans un récipient et l'ensemble des jaunes de ce jour dans un autre. Il remplit un tube Eppendorf à partir du mélange de blancs et un second à partir du mélange de jaunes. Le numéro du jour est indiqué sur les tubes avec un marqueur. Ils sont conservés au congélateur.

Lorsque tous les prélèvements ont été effectués et que la fiche de renseignements a été complétée, l'ensemble est envoyé dans l'enveloppe fournie avec un timbre et une étiquette avec les coordonnées de l'USC 1233 RS2GP. Les échantillons réceptionnés sont conservés à -18°C en attente de leur analyse.

c) Fiche de renseignements

Une fiche de renseignements (Annexe 3) accompagne les prélèvements et permet d'apporter les éléments commémoratifs et anamnestiques suivants (Tableau VIII) :

Tableau VIII : tableau récapitulatif des informations demandées sur la fiche de renseignements

Commémoratifs	Nombre de poules Race(s) Âge(s) Alimentation donnée Éventuelles pathologies/antécédents médicaux Régularité des pontes Fréquence des pontes
Anamnèse	Date de l'intoxication Nombre de poules concernées Type d'appât utilisé Certitude de l'exposition Répétition de l'exposition Nom commercial du raticide Nom et concentration de la molécule composant le raticide Si présence de signes cliniques : Nombre de poules concernées Signes observés Délai d'apparition suite à l'ingestion Mise en place éventuelle d'un traitement à base de vitamine K1

3) Protocole d'analyse des échantillons

L'extraction des AVK puis leur analyse qualitative et/ou quantitative est couramment réalisée au sein de l'USC 1233 à partir d'échantillons de foie, de fèces ou de sang mais jamais à partir de blancs ou de jaunes d'œufs. Les protocoles élaborés au sein de l'unité pour les matrices citées précédemment (Fourel *et al.* 2017) et la lecture des quelques procédés d'extraction décrits dans la littérature pour la matrice œuf (Shimshoni *et al.* 2013) (Pouliquen *et al.* 1997) nous ont permis d'élaborer un protocole d'extraction se rapprochant grandement de celui habituellement utilisé par l'unité RS2GP pour les fèces.

Comme vu précédemment, la warfarine se concentre davantage dans le jaune que le blanc d'œuf et elle est détectée dès le premier œuf pondu après l'ingestion de RA (Kammerer *et al.* 1998). En partant du postulat qu'il en va de même pour l'ensemble des AVK, seuls les échantillons de jaunes d'œufs issus des trois premiers jours post-ingestion seront analysés dans un premier temps. Cette méthode permet de gagner en efficacité en écartant directement les lots d'échantillons dans lesquels aucun AVK n'est détecté. Lorsqu'au moins l'un des échantillons présente des traces d'AVK, tous les jaunes de ce lot sont analysés. Si les résultats sont jugés intéressants, tous les blancs d'œufs du lot concerné sont alors analysés.

a) Extraction des anticoagulants antivitamine K

Les AVK présents dans les échantillons d'œufs récoltés par les propriétaires sont extraits en suivant le protocole suivant :

1,00 ± 0,02 g de blanc ou de jaune d'œuf est pesé et placé dans un tube en polypropylène de 50 mL. On y ajoute 10 mL d'acétone puis on laisse reposer pendant 1 heure. Le tube est vortexé puis est agité au moyen du rotator PTR-60 (Figure 28) 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).



Figure 28 : rotator PTR-60 (photographie personnelle)

L'échantillon est centrifugé à 3000 tours/min pendant 5 minutes (Figure 29). Le surnageant est transvasé dans un tube à essai puis évaporé à 40°C sous un flux d'air (Figure 30).

Le dépôt obtenu est repris dans 1 mL d'acétonitrile puis l'ensemble est vortexé 10 s, laissé au repos 10 min puis vortexé de nouveau 10 s. La solution obtenue est lavée avec 1 mL d'hexane, vortexée 30 s puis laissée au repos 30 min. Le surnageant (Figure 31) est éliminé. L'échantillon est évaporé à 40°C sous un flux d'air puis l'extrait sec est conservé au réfrigérateur jusqu'au moment de l'analyse.

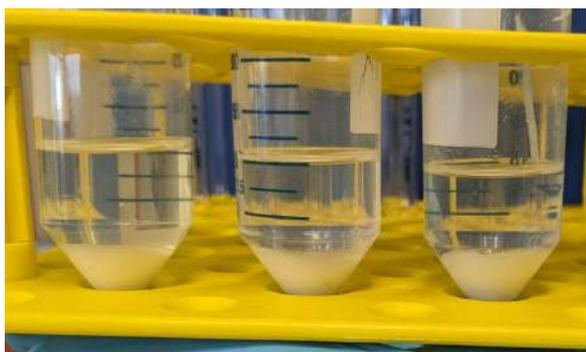


Figure 29 : culots formés suite à la centrifugation pour des échantillons de blancs (à gauche) et de jaunes (à droite) d'œufs (photographie personnelle)



Figure 30 : évaporation du surnageant à 40°C sous un flux d'air (photographie personnelle)

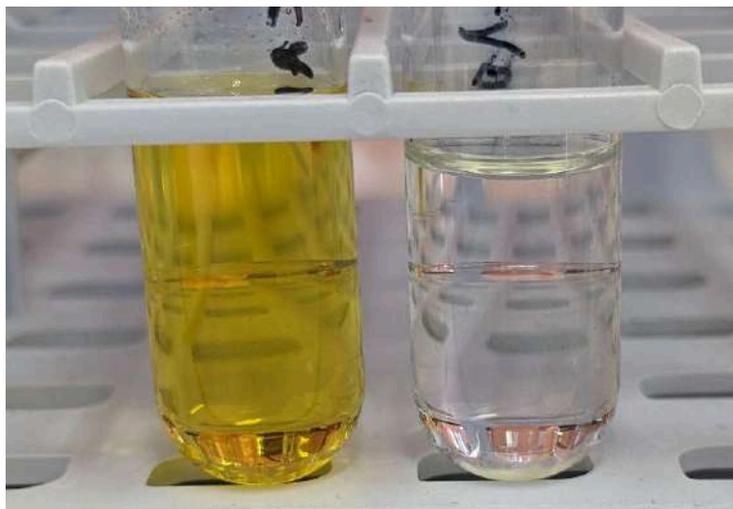


Figure 31 : les deux phases obtenues suite à l'étape de lavage à l'hexane (photographie personnelle)

Ce protocole d'extraction est très proche de celui utilisé pour les fèces mais nous y avons apporté quelques modifications. Nous avons centrifugé pendant 10 minutes au lieu de 5 afin d'obtenir un culot plus compact qui permet de transvaser plus facilement le surnageant. Suite à la centrifugation, l'ensemble du surnageant (contre 6 mL pour les fèces) est ici transvasé dans un tube à essai puisque le culot se tient bien.

b) Analyse des échantillons d'œufs

i) Calibrage de la méthode d'analyse pour la matrice œuf

Pour commencer, il faut vérifier que le protocole choisi soit bien adapté à l'extraction des AVK sur la matrice œuf et donc qu'ils soient bien détectés suite aux manipulations. Afin de pouvoir ensuite quantifier les AVK présents dans les échantillons d'œufs collectés par les particuliers, la réalisation d'une gamme d'étalonnage est également nécessaire.

Afin de réaliser une gamme de solutions d'anticoagulants antivitamine K de concentrations différentes, on pèse 1 mg d'AVK en poudre auquel on ajoute 1 mL de méthanol, on vortexe et on obtient alors une solution mère à 1000 ppm. On réalise ensuite une cascade de dilution en prenant un facteur 10 entre chaque dilution. On obtient alors 6 solutions : 1000 ppm, 100 ppm, 10 ppm, 1 ppm, 100 ppb et 10 ppb pour chacun des sept AVK suivants : coumatétralyl, chlorophacinone, difénacoum, bromadiolone, brodifacoum, diféthialone et flocoumafène.

Des échantillons de jaunes et de blancs d'œufs achetés dans le commerce sont supplémentés en AVK en utilisant la gamme de solutions réalisée précédemment. Pour cela, $1,00 \pm 0,02$ g de blanc ou de jaune d'œuf est pesé et placé dans un tube en polypropylène de 50 mL. Cet échantillon est supplémenté en y ajoutant les sept AVK précédemment cités selon une concentration et un volume préalablement calculés et regroupés dans le tableau suivant (Tableau IX).

L'extraction des AVK contenus dans les échantillons de concentrations connues sont réalisées selon un protocole identique à celui présenté dans la partie précédente. Ces échantillons sont ensuite analysés par chromatographie en phase liquide couplée à une spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS) dont le principe sera expliqué dans la partie suivante. Ces analyses permettent de calculer le rendement de l'extraction qui sera ensuite utilisé afin de déterminer la concentration réelle en AVK des échantillons prélevés par les propriétaires.

Tableau IX : supplémentation en AVK nécessaire afin d'obtenir une gamme d'échantillons de blancs et de jaunes d'œufs de concentrations connues

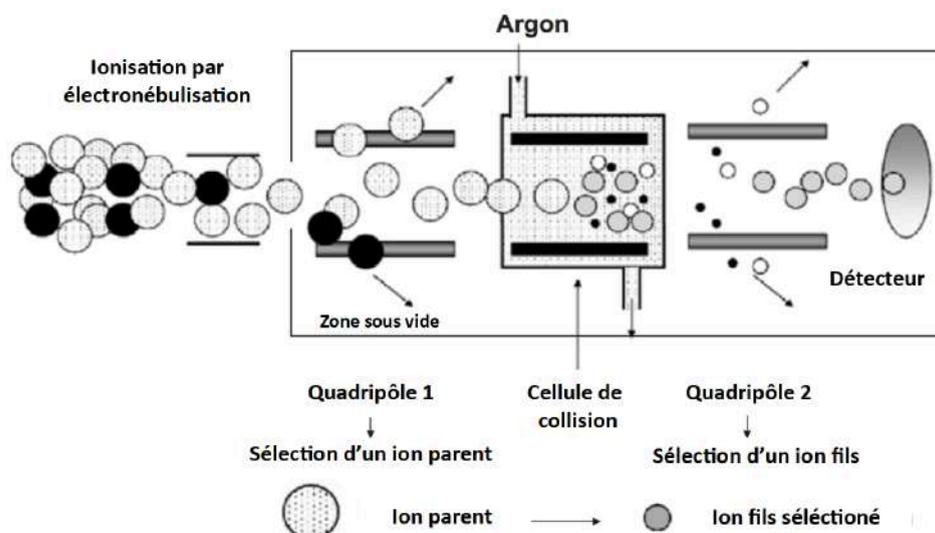
Nom de l'échantillon	Concentration souhaitée (en ppb)	Supplémentation nécessaire en AVK
BK-1 (témoin)	0	Aucune
BK-2 (témoin)	0	Aucune
CAL 1	1	100µL à 10 ppb
CAL 2	2	200µL à 10 ppb
CAL 10	10	100µL à 100 ppb
CAL 50	50	50µL à 1 ppm
CAL 100	100	100µL à 1 ppm
CAL 500	500	50µL à 10 ppm
CAL 1000	1000	100µL à 10 ppm
CAL 5000	5000	50µL à 100 ppm

ii) Analyse par chromatographie en phase liquide couplée à une spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS)

Tous les échantillons d'œufs de notre étude sont analysés par LC-MS/MS.

La chromatographie en phase liquide permet la séparation des molécules d'un échantillon qui est dilué dans un solvant appelé phase mobile. La séparation s'opère en fonction des interactions physico-chimiques des analytes avec les phases mobile et stationnaire.

La spectrométrie de masse permet l'identification et la quantification de composés chimiques sur la base de leurs masses moléculaires et de leurs schémas de fragmentation. Dans la spectrométrie de masse en tandem (MS/MS), 2 analyseurs quadripolaires sont combinés en série, séparés par une cellule de collision remplie d'un gaz inerte. Les 3 étapes de la spectrométrie de masse sont : la production d'ions, le transport et la sélection des ions en fonction de leur rapport masse/charge (m/z) et enfin leur détection (Figure 32 ; Vogeser et Parhofer 2007).



**Figure 32 : principe de fonctionnement de la spectrométrie de masse en tandem (MS/MS)
(Vogeser et Parhofer 2007)**

Le couplage de ces 2 techniques fonctionne de la manière suivante : les molécules contenues dans l'échantillon à analyser sont séparées par chromatographie en phase liquide puis ionisées par électronébulisation et les ions formés sont transférés dans le premier quadripôle. L'analyte cible ionisé intact est sélectionné en fonction de son rapport masse/charge et les autres ions sont filtrés. Les ions sélectionnés présentant un rapport m/z identique sont transférés dans la cellule de collision où ils entrent en collision avec les molécules de gaz présentes (souvent de l'argon ou de l'azote) et se fragmentent en ions "fils". Pour la plupart des substances à analyser, plusieurs ions "fils" caractéristiques sont générés et guidés vers le second quadripôle. Les réglages du second analyseur quadripolaire sont ajustés de manière à ce qu'un seul ion sélectionné passe, tandis que tous les autres sont filtrés. Ainsi, un ion "fils" défini issu d'un ion "parent" défini atteint finalement le détecteur (Vogeser et Parhofer 2007). L'intensité du signal obtenu permet ensuite de définir la concentration de la substance recherchée dans l'échantillon. La limite de quantification avec cette méthode d'analyse dans notre étude est de 5 ng/g.

C) Résultats

Le recrutement des cas a permis d'obtenir la participation de 9 propriétaires et l'obtention de 13 lots d'échantillons d'œufs issus d'une poule ou d'un groupe de poules. Cela représente au total 210 échantillons : 107 jaunes et 103 blancs.

Un tableau synthétique des échantillons reçus en fonction de la date de ponte et classés selon leur numéro de cas et de lot se trouve en annexe et permet d'avoir une meilleure vue d'ensemble puisque les échantillons n'ont pas toujours été prélevés aux dates recommandées en fonction des contraintes des propriétaires (Annexe 5).

1) Données épidémiologiques et cliniques des participants

a) Interlocuteur, motif d'appel et question de la consommation des œufs

Dans 6 cas sur 9, l'interlocuteur est un particulier, sinon c'est un vétérinaire.

Les motifs d'appels sont les suivants :

- Conduite à tenir (5/9)
- Risque pour les poules (5/9)
- Risque par rapport à la consommation des œufs (2/9)
- Demande d'informations sur le traitement (2/9)

Dans 8 cas sur 9, la question de la consommation des œufs a été abordée au cours de l'échange téléphonique. Dans ce cas, il a toujours été conseillé de respecter un délai minimal de 15 jours suite à l'exposition avant de reprendre la consommation des œufs (Tableau X).

Tableau X : données issues de l'analyse des fiches concernant les appels des participants à l'étude ou de leur vétérinaire : interlocuteur, motif d'appel et question de la consommation des œufs

		Interlocuteur	Motif de l'appel	Question de la consommation des œufs abordée au cours de l'appel	Délai d'attente recommandé pour consommer les œufs
Cas n°1	Lot 1	Vétérinaire	Demande d'informations sur le traitement	Oui	15 jours
Cas n°2	Lot 2	Particulier	Conduite à tenir	Oui	15 jours
	Lot 3				
Cas n°3	Lot 4	Particulier	Risque par rapport à la consommation des œufs	Oui	15 à 30 jours
Cas n°4	Lot 5	Particulier	Risque pour les poules	Oui	15 jours
			Risque par rapport à la consommation des œufs		
Cas n°5	Lot 6	Vétérinaire	Risque pour les poules	Oui	15 jours
Cas n°6	Lot 7	Particulier	Risque pour les poules	Oui	15 jours
			Conduite à tenir		
Cas n°7	Lot 8	Particulier	Risque pour les poules Conduite à tenir	Oui	15 jours
	Lot 9				
	Lot 10				
	Lot 11				
Cas n°8	Lot 12	Vétérinaire	Conduite à tenir Demande d'informations sur le traitement	Non	
Cas n°9	Lot 13	Particulier	Risque pour les poules Conduite à tenir	Oui	15 jours

b) Données épidémiologiques issues des cas recrutés pour l'étude

En moyenne, le nombre de poules exposées était de 3,8. L'exposition a été jugée certaine dans 8 cas mais jamais répétée. Dans 5 cas, l'appât responsable était du grain, sinon c'était un bloc. La molécule AVK a priori mise en cause était le brodifacoum dans 5 cas, la bromadiolone dans 3 cas et le coumatétralyl dans le dernier cas. La concentration en AVK de l'appât ainsi qu'une estimation plus ou moins précise de la dose ingérée sont également indiquées dans le tableau suivant lorsqu'elles ont été rapportées. Concernant l'imputabilité, 8 cas sont qualifiés de "douteux" et 1 de "probable" (Tableau XI).

Tableau XI : Données épidémiologiques issues de l'analyse des fiches concernant les appels des participants à l'étude ou de leur vétérinaire ainsi que des fiches de renseignements retournées en même temps que les échantillons d'œufs

		Nombre de poules potentiellement exposées	Exposition		Type d'appât utilisé
			Certaine	Répétée	
Cas n°1	Lot 1	1	O	N	Bloc
Cas n°2	Lot 2	2	O	N	Bloc
	Lot 3				
Cas n°3	Lot 4	6	N	N	Grain
Cas n°4	Lot 5	3	O	N	Grain
Cas n°5	Lot 6	2	O	N	Grain
Cas n°6	Lot 7	4	O	N	Bloc
Cas n°7	Lot 8	5	O	N	Grain
	Lot 9				
	Lot 10				
	Lot 11				
Cas n°8	Lot 12	4	O	N	Grain
Cas n°9	Lot 13	7	O	N	Bloc

		Molécule impliquée	Concentration	Dose ingérée	Imputabilité
Cas n°1	Lot 1	Brodifacoum	0,0040 %	Inconnue	71 (probable)
Cas n°2	Lot 2	Coumatétralyl	0,0027 %	Inconnue	40 (douteux)
	Lot 3				
Cas n°3	Lot 4	Bromadiolone	0,0025 %	Inconnue	40 (douteux)
Cas n°4	Lot 5	Bromadiolone	0,0050 %	Une petite poignée	55 (douteux)
Cas n°5	Lot 6	Brodifacoum	0,0050 %	10 g chacune soit 0,2 mg/kg environ	55 (douteux)
Cas n°6	Lot 7	Brodifacoum	Inconnue	Inconnue	55 (douteux)
Cas n°7	Lot 8	Brodifacoum	Inconnue	30 g pour les 5	40 (douteux)
	Lot 9				
	Lot 10				
	Lot 11				
Cas n°8	Lot 12	Brodifacoum	0,0010 %	30 g au maximum pour les 4	55 (douteux)
Cas n°9	Lot 13	Bromadiolone (incertain)	Inconnue	2 blocs au maximum	55 (douteux)

c) Données cliniques issues des cas recrutés pour l'étude

Des signes cliniques ont été rapportés par les propriétaires pour 4 cas (Tableau XII) :

- **Cas n°1** : Un abattement a été observé chez la poule environ 12 heures après l'ingestion d'AVK. Elle a reçu une ampoule de 5 mL de vitamine K1 per os à J1 (J0 étant le jour de l'intoxication). Le propriétaire a observé une amélioration de son état général à partir de J3.
- **Cas n°6** : Un traitement à base de vitamine K1 a été mis en place. La propriétaire a rapporté un abattement chez certaines de ses poules 2 semaines après l'exposition.

- **Cas n°7** : La plus jeune poule (pas encore pondeuse) est morte 3 à 4 jours suivant la l'exposition.
- **Cas n°9** : Le propriétaire a observé des fientes bleutées et sanguinolentes de J1 à J3.

Un traitement à base de vitamine K1 a été mis en place dans 3 cas sur 9 (Tableau XII).

Tableau XII : données cliniques issues de l'analyse des fiches concernant les appels des participants à l'étude ou de leur vétérinaire ainsi que des fiches de renseignements retournées en même temps que les échantillons d'œufs

		Observation de signes cliniques sur certaines poules	Signes cliniques observés	Intervalle entre l'ingestion et les signes cliniques	Mise en place d'un traitement à base de vitamine K1
Cas n°1	Lot 1	Oui	Abattement	12 h	Oui
Cas n°2	Lot 2	Non			Non
	Lot 3				
Cas n°3	Lot 4	Non			Non
Cas n°4	Lot 5	Non			Non
Cas n°5	Lot 6	Non			Non
Cas n°6	Lot 7	Oui	Abattement	2 semaines	Oui
Cas n°7	Lot 8	Oui	Mort d'une poule	3 ou 4 jours	Non
	Lot 9				
	Lot 10				
	Lot 11				
Cas n°8	Lot 12	Non			Oui
Cas n°9	Lot 13	Oui	Certaines fientes bleutées et sanguinolentes	24 h	Non

2) Résultats de l'analyse des échantillons d'œufs

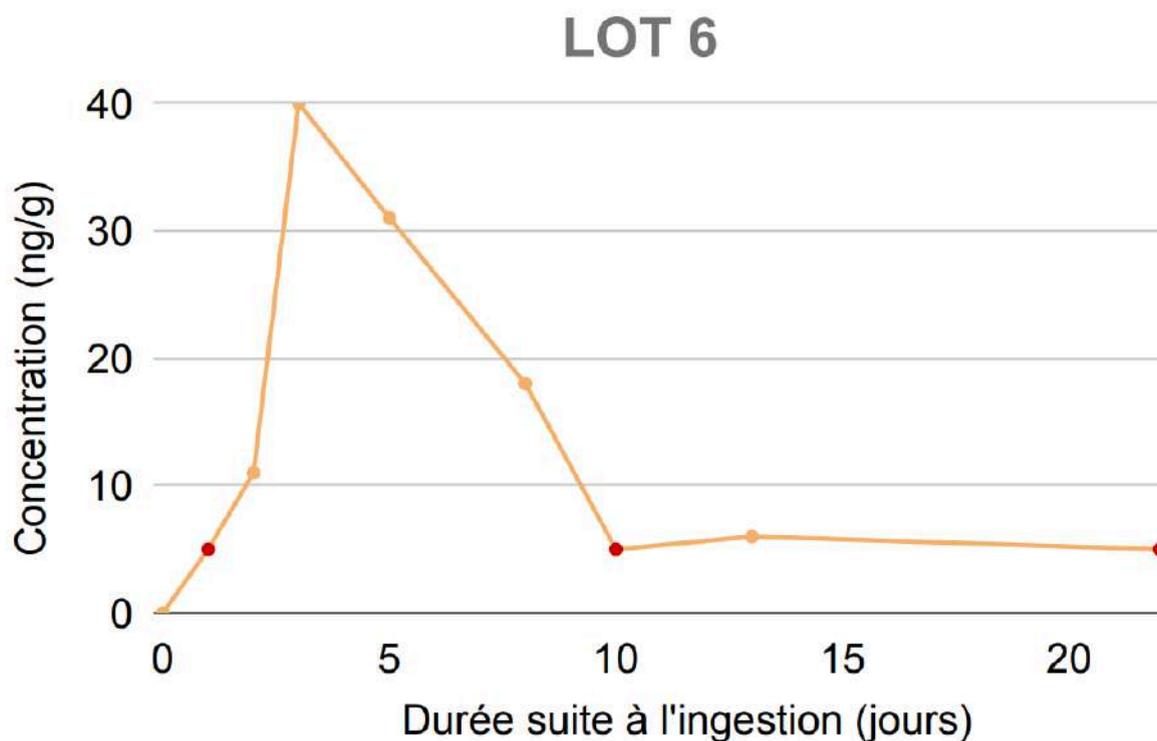
a) Analyse des échantillons de jaunes d'œufs

L'analyse des jaunes issus des œufs pondus dans les trois premiers jours suivants l'exposition des poules au RA montre la présence de résidus dans les jaunes d'œufs pour les lots 1, 6, 9, 10 et 13. Pour ces lots, l'ensemble des échantillons de jaunes fournis par les propriétaires sont analysés (Tableau XIII). Aucun résidu n'a été détecté dans les échantillons de jaunes des autres lots.

- **Lot n°1** : présence de résidus de diféthialone dans le jaune d'œuf à J14, J19 et J30.
- **Lot n°6** : présence de résidus de brodifacoum de J1 à J22, de diféthialone uniquement à J3 et de difénacoum de J5 à J22. Le brodifacoum est détecté dès J1 et sa concentration atteint un pic de 40 ng/g à J3 avant de diminuer jusqu'à J22. Il est détecté mais n'est pas quantifiable à J1, J10 et J22 (Figure 33).
- **Lot n°9** : présence de résidus de brodifacoum uniquement à J2.
- **Lot n°10** : présence de résidus de diféthialone à J3 et J5 et de difénacoum à J5.
- **Lot n°13** : des résidus de diféthialone sont détectés de J3 à J15.

Tableau XIII : concentration en AVK dans le jaune d'œuf en fonction du jour de ponte pour les lots chez lesquels des résidus sont détectés

N° de lot et origine des échantillons	Jour	Concentration en AVK (ng/g)		
		Brodifacoum	Diféthialone	Difénacoum
1 (une poule)	14	nd	5	nd
	19	nd	< LOQ	nd
	30	nd	< LOQ	nd
6 (mélange des jaunes de 2 poules)	1	< LOQ	nd	nd
	2	11	nd	nd
	3	40	< LOQ	nd
	5	31	nd	< LOQ
	8	18	nd	< LOQ
	10	< LOQ	nd	< LOQ
	13	6	nd	< LOQ
9 (une poule)	2	< LOQ	nd	nd
	10	nd	nd	nd
	21	nd	nd	nd
10 (une poule)	1	nd	nd	nd
	2	nd	nd	nd
	3	nd	5	nd
	5	nd	< LOQ	< LOQ
13 (mélange des jaunes de 7 poules)	1	nd	nd	nd
	2	nd	nd	nd
	3	nd	5	nd
	4	nd	< LOQ	nd
	5	nd	< LOQ	nd
	7	nd	< LOQ	nd
	10	nd	< LOQ	nd
	15	nd	< LOQ	nd



Légende :

- Concentration inférieure à la limite de quantification (LOQ = 5 ng/g)

Figure 33 : cinétique d'élimination des résidus de brodifacoum dans le jaune d'œuf du lot n°6

b) Analyse des échantillons de blancs d'œufs

Suite à ces premiers résultats, les échantillons de blancs ont été analysés pour le lot n°6. Aucun résidu n'a été détecté dans les échantillons de blanc d'œufs.

Partie IV : Discussion générale

A) Etude épidémiologique de l'exposition aux rodenticides anticoagulants toutes espèces confondues

Le nombre d'appels concernant les RA au CAPAE-Ouest est globalement en hausse au cours du temps et a notamment doublé depuis les années 2010 mais la proportion de ce type d'appels par rapport au nombre total d'appels est en baisse et a été divisée par deux sur la même période. La hausse du nombre d'appels pourrait s'expliquer par une augmentation du nombre d'animaux de compagnie depuis 2010 et par le fait que le service proposé par les centres antipoison animaux soit de plus en plus connu et utilisé. Concernant la diminution de la proportion d'appels reçus pour ce motif, nous pouvons émettre plusieurs hypothèses : l'une d'entre elles est une meilleure protection des appâts par l'utilisation notamment de boîtes fermées, seulement accessibles aux rongeurs qui diminuerait le nombre d'exposition aux RA des espèces non ciblées. Elle pourrait également s'expliquer par une augmentation et une diversification des motifs d'appels.

De 2010 à 2023, la grande majorité des appels reçus au CAPAE-Ouest dont le motif était une intoxication par des RA concernaient les carnivores domestiques (89,0 %). Cette proportion est relativement stable au cours du temps puisqu'elle était de 84,2 % sur la période 2004-2007 (Berny *et al.* 2010). Cette proportion s'explique par le fait que ces animaux de compagnie sont très représentés en France et qu'ils ont souvent accès à un extérieur où ils peuvent être exposés aux RA. Les chiens sont largement plus concernés que les chats avec respectivement 78,0 % et 11 % des appels ce qui pourrait être lié à leur comportement généralement plus glouton et moins méfiant que celui des chats. La proportion d'appel concernant une suspicion d'intoxication par des RA chez les volailles est également stable puisqu'elle est de 3,0 % entre 2010 et 2023 (2,4 % pour les poules de compagnie et 0,6 % pour les autres volailles) et qu'elle était de 3,3 % entre 2004 et 2007 selon l'étude précédente.

Nous avons pu mettre en évidence que le nombre d'appels concernant des AVK de deuxième génération était nettement plus important que pour ceux de première génération. Ceci est valable pour l'ensemble des espèces dont la poule. Ces données sont cohérentes puisque les AVK de deuxième génération, plus efficaces, ont progressivement remplacé ceux de première génération sur le marché des RA (DeClementi et Sobczak 2018).

B) Etude épidémiologique de l'exposition aux rodenticides anticoagulants chez la poule de compagnie

Parmi l'ensemble des appels reçus au CAPAE-Ouest pour des poules de compagnie entre 2010 et 2023, 38 % concernent des RA. En comparaison, cette proportion est de seulement 8 % chez le chien. Cette proportion importante chez la poule est due à plusieurs facteurs : les poulaillers attirent les rats ce qui nécessite la mise en place fréquente de raticides, ces appâts sont régulièrement déplacés par les rongeurs dans une zone accessible aux poules, le mode de vie en extérieur et souvent à l'intérieur d'un poulailler limite grandement le nombre de toxiques auxquels elle peut être exposée. C'est également ce qui peut expliquer que la proportion d'appels concernant l'exposition aux RA d'une ou plusieurs poules par rapport au nombre total d'appels reçus au CAPAE reste constante contrairement à l'étude "toutes espèces confondues".

La question de la consommation des œufs a été abordée dans 91,4 % des appels, principalement à l'initiative du propriétaire. Comme vu précédemment, la principale motivation des particuliers à posséder des volailles est la consommation d'œufs (Souvestre *et al.* 2021). Il semble donc cohérent que cette question concernant les éventuels risques pour leur santé soit abordée dans la grande majorité des cas lorsqu'ils suspectent l'exposition de leurs poules à un RA. Un délai de 15 jours avant de consommer de nouveau les œufs est alors préconisé dans la grande majorité des appels selon les consignes du CAPAE-Ouest. L'étude de 1998 sur la cinétique de déplétion des résidus de warfarine dans les œufs conseillait un délai d'attente de 9 jours (Kammerer *et al.* 1998) et une marge de prudence supplémentaire a été ajoutée par le CAPAE-Ouest afin de minimiser les risques. Ce délai sera discuté davantage dans la suite de la discussion en s'appuyant sur les résultats de notre étude.

Même si ces informations sont souvent non précisées sur les fiches de la base de données, il semble que le type d'exposition à des RA le plus fréquemment rencontré chez la poule de compagnie corresponde à l'ingestion accidentelle d'une faible quantité de RA contenant un AVK de deuxième génération sous forme de grains.

Lorsque l'exposition à des RA est jugée certaine chez la poule de compagnie, des signes cliniques sont rapportés dans seulement 17 % des cas alors qu'une prise en charge thérapeutique est peu réalisée chez ces animaux. Ceci confirme la faible sensibilité des poules pour les AVK (Muktha Bai et Krishnakumari 1986). Lorsqu'ils sont précisés, le délai d'apparition des signes cliniques et leur nature (mort, hémorragies, abattement) sont similaires à ceux observés chez les mammifères. Cependant, nous pouvons nous questionner sur la fiabilité de ces données puisque ces symptômes rapportés peuvent rarement être reliés avec certitude à l'ingestion de RA même lorsque celle-ci est très probable.

Il faut tout de même noter que cette étude rétrospective élaborée à partir des fiches de la base de données du CAPAE-Ouest présente des biais. En effet, les fiches ont été complétées par de nombreux répondants différents qui n'ont pas forcément demandé et/ou noté les informations du cas de façon exhaustive. De plus, le répondant a obtenu ces données par l'intermédiaire d'un propriétaire dont les informations fournies sont souvent imprécises et/ou manquantes (dose ingérée, molécule impliquée, symptômes observés etc). Tout cela explique donc le nombre important de réponses "non précisées" dans de nombreuses catégories de cette étude rétrospective.

C) Des résidus d'anticoagulants antivitamine K principalement absents ou retrouvés en faible quantité dans les œufs

Pour huit lots d'échantillons de jaunes d'œufs sur les 13 lots collectés, aucun résidu d'AVK n'est mis en évidence alors que l'exposition au toxique était jugée "certaine" par le propriétaire. Cependant, la quantité de RA ingérée par les poules est souvent difficile à estimer et assez faible ce qui peut expliquer que les résidus ne soient pas détectés dans ces œufs d'autant plus que l'élimination des AVK dans les œufs est estimée à moins d'1 % de la dose ingérée (Eadsforth *et al.* 1993). Des prélèvements ont été effectués sur des mélanges d'œufs issus de plusieurs poules ce qui pourrait également diminuer la concentration totale en AVK et rendre les résidus indétectables dans le cas où seulement une poule aurait ingéré une faible quantité de raticide. Une autre hypothèse est que l'exposition serait jugée "certaine" par des propriétaires lorsque le RA est présent dans l'enclos des poules sans forcément qu'une ingestion soit objectivée.

Des résidus d'AVK ont été mis en évidence dans des jaunes d'œufs pour cinq lots et nous pouvons soulever plusieurs points :

- Les concentrations sont faibles (\leq LOQ) sauf pour le brodifacoum retrouvé dans les œufs du lot n°6 où la concentration atteint 40 ng/g à J3. Les résultats pour ce lot seront discutés plus en détail dans la partie suivante. La persistance hépatique des AVK de deuxième génération est très importante. La demi-vie hépatique du brodifacoum chez le rat est par exemple estimée entre 113 et 350 jours alors que celle de la warfarine est comprise entre 26 et 67 jours (Tableau I). L'élimination lente des AVK de deuxième génération peut expliquer les faibles concentrations retrouvées dans de nombreux échantillons de cette étude.
- Pour deux de ces lots, plusieurs AVK ont été retrouvés simultanément (brodifacoum/diféthialone/difénacoum pour le lot n°6 et diféthialone/difénacoum pour le lot n°10). Les propriétaires concernés ont affirmé que les poules avaient *a priori* eu accès à un seul type de RA. Cependant, l'élimination des AVK de seconde génération étant très lente, certains résidus retrouvés dans les jaunes pourraient

correspondre à une ingestion de RA datant de plusieurs mois voire années. Une autre hypothèse serait des contaminations croisées entre les échantillons de jaunes au moment des manipulations et notamment de la pesée.

L'élimination partielle des AVK dans les œufs avait été démontrée pour la warfarine (Siddiqui et Fry 1963) et pour le flocoumafène (Eadsforth *et al.* 1993) mais jamais pour le brodifacoum, la diféthialone et le difénacoum.

Aucun résidu n'a été détecté au sein des échantillons de blancs analysés au cours de cette étude. Kammerer *et al* ont montré que suite à l'ingestion de warfarine, le pic de concentration mesuré dans le blanc était plus faible que celui mesuré dans le jaune. De plus, le pic de concentration des résidus était observé dans le blanc dès J1 puis la warfarine n'était plus détectable dès J5. L'élimination de la warfarine est donc plus importante dans le jaune que le blanc. Les AVK de deuxième génération ont une lipophilie plus élevée que ceux de première génération, nous pouvons donc supposer que leur élimination dans le blanc, dont la teneur en lipides est plus faible que dans le jaune, est encore plus faible que pour ceux de première génération.

D) Passage du brodifacoum dans les œufs et risque pour la santé humaine : analyse du cas n°5

Les jaunes d'œufs du cas n°5 (lot n°6) présentent les concentrations en AVK les plus importantes de l'étude et la cinétique d'élimination du brodifacoum dans le jaune d'œuf mérite d'être analysée plus en détails.

1) Mise en évidence de l'élimination partielle du brodifacoum dans les œufs

Ce cas correspond à l'exposition certaine et non répétée de deux poules rousses d'environ quatre ans à un RA sous forme de grains. Le raticide utilisé contient du brodifacoum à 0,005 %. Les poules auraient ingéré 10 g d'appât chacune soit une dose d'environ 0,2 mg/kg (le poids des poules étant estimé à 2,5 kg). Aucun traitement n'a été mis en place, aucun signe clinique n'a été observé et les œufs ont été écartés pendant 15 jours.

Les échantillons ont été prélevés sur un mélange d'œufs des deux poules lorsque deux œufs étaient pondus le même jour ou sur un seul œuf en cas de ponte d'une seule des deux poules. Ils ont ensuite été analysés par LC-MS/MS pour J1, J2, J3, J5, J8, J10, J13 et J22.

Les résultats indiquent la présence de résidus de brodifacoum de J1 à J22, sa concentration atteint un pic de 40 ng/g à J3 avant de diminuer jusqu'à J22. Il est détecté mais n'est pas quantifiable à J1, J10 et J22. Ceci confirme donc l'ingestion de RA à base de brodifacoum rapportée par le propriétaire. De faibles concentration de diféthialone et de difénacoum ont également été retrouvées sur quelques échantillons et pourraient provenir d'expositions antérieures ou de contaminations croisées au moment de la pesée des échantillons de jaunes.

Dans ce cas précis, suite à une ingestion unique, le brodifacoum est détecté dans le jaune dès le jour suivant l'ingestion, sa concentration atteint un maximum autour du 3ème jour et il est toujours détecté au 22ème jour. Ces résultats sont cohérents avec ceux de l'étude sur la cinétique d'élimination des résidus de warfarine dans les œufs (Kammerer *et al.* 1998) qui rapportait également une détection dès J1 dans le jaune, un pic de concentration autour de J5 et des résidus toujours détectés au 14ème et dernier jour d'analyse.

2) Résidus de brodifacoum dans les œufs et risque pour le consommateur

Il existe peu de données sur la toxicité du brodifacoum chez l'homme et il ne possède pas de dose thérapeutique. Afin d'estimer le risque en cas d'ingestion d'œufs contaminés, une extrapolation peut être faite à partir de données de toxicité évaluées chez une autre espèce comme le rat. Les méthodes d'estimation utilisées dans la suite de cette partie sont issues d'une étude sur les résidus de chlorophacinone dans le lait de brebis (Moriceau *et al.* 2020).

- Application d'un facteur de sécurité de 1000 à partir de la DL50 du brodifacoum chez le rat :

Nous prendrons ici la fourchette basse de la DL50 du brodifacoum chez le rat, c'est-à-dire 0,35 mg/kg (Nakayama *et al.* 2019), afin de minimiser les risques pour le consommateur. La dose à partir de laquelle nous pourrions considérer le risque comme inacceptable serait alors de 0,00035 mg/kg soit 0,02 mg de brodifacoum pour un adulte moyen de 60 kg (0,0035 mg pour un enfant de 10 kg). Hors, la concentration maximale de brodifacoum retrouvée dans le jaune d'œuf était de 40 ng/g le 3ème jour suivant l'ingestion. Si nous utilisons cette concentration mesurée dans le jaune d'œuf afin d'évaluer le risque pour la santé du consommateur, cela signifie qu'un adulte moyen devrait ingérer au moins 500 g de jaunes d'œufs contaminés c'est à dire 25 œufs (87,5 g de jaunes d'œufs soit 4 à 5 œufs pour un enfant de 10 kg) (en estimant à 20 g le poids moyen d'un jaune).

- Application d'un facteur de sécurité à partir de la DSENO du brodifacoum après une exposition orale répétée chez le rat :

→ Facteur de sécurité de 300

La DSENO du brodifacoum après une exposition orale répétée chez le rat est estimée à 0,001 mg/kg/jour pendant 90 jours (Standing committee on biocidal products. 2010). En utilisant cette méthode, il serait recommandé à un adulte moyen de ne pas ingérer plus de 200 ng de brodifacoum par jour (33 ng de brodifacoum par jour pour un enfant de 10 kg) ce qui correspondrait à une consommation quotidienne maximale de 5 g de jaune d'œuf soit $\frac{1}{4}$ d'œuf (0,8 g de jaune d'œuf soit $\frac{1}{25}$ d'œuf par jour pour un enfant de 10 kg).

→ Facteur de sécurité de 100

En prenant le facteur de sécurité habituel généralement utilisé pour calculer la DJA, c'est à dire 100, il serait recommandé à un adulte moyen de ne pas ingérer plus de 15 g de jaune d'œuf contaminé soit $\frac{3}{4}$ d'un œuf par jour maximum (2,5 g soit $\frac{1}{8}$ d'un œuf pour un enfant de 10 kg).

- Estimation d'un temps d'attente pour ce cas particulier :

Un Français consomme en moyenne 235 œufs par an soit environ 0,6 œuf par jour (FranceAgriMer 2021) ce qui revient à une consommation quotidienne moyenne de 12 g de jaune d'œuf. En prenant la dose de 200 ng/jour comme référence pour la DJA (DSENO à laquelle on applique un facteur de sécurité de 300), la « limite maximale de résidus » serait de 16,7 ng/g. Selon les données de notre étude, cette concentration serait atteinte entre le 8ème et le 10ème jour suivant l'ingestion.

Répetons maintenant le même raisonnement en prenant pour référence les Français consommant le plus d'œufs. Selon l'étude "INCA 3" (Anses 2017), la tranche d'âge 65-79 ans est celle qui mange le plus d'œufs, en moyenne 16,1 g par jour avec un écart type de 31,4 g. En considérant que la consommation journalière moyenne d'œufs suit une loi normale de paramètres 16,1 (espérance) et 986 (variance), nous pouvons estimer que 5 % des personnes de cette tranche d'âge consomment plus de 68 g d'œufs par jour. Ceci correspond à une consommation annuelle de 24 820 g c'est à dire 496 œufs par an en estimant à 50 g le poids moyen d'un œuf sans sa coquille, soit environ 1,4 œufs par jour, cela revient à une consommation quotidienne moyenne de 28 g de jaune d'œuf. En prenant la dose de 200 ng/jour comme référence pour la DJA, la « limite maximale de résidus » serait de 7,1 ng/g. Selon les données de notre étude, cette concentration serait également atteinte entre le 8ème et le 10ème jour suivant l'ingestion.

Même si nous n'avons pas connaissance des valeurs exactes de concentrations en brodifacoum dans le jaune entre le 8ème et le 10ème jour, la cinétique de déplétion laisse supposer que la « limite maximale de résidus » de 16,7 ng/g calculée en prenant un consommateur d'œuf moyen serait atteinte au bout de huit ou neuf jours tandis que celle de 7,1 ng/g, calculée en prenant comme référence les plus gros consommateurs d'œufs serait plutôt atteinte entre le 9ème et le 10ème jour post-ingestion.

Ces estimations pour le brodifacoum (AVK de deuxième génération) sont cohérentes avec le temps d'attente de neuf jours estimé dans l'étude sur la cinétique d'élimination des résidus de warfarine (AVK de première génération) dans les œufs (Kammerer *et al.* 1998).

Ce résultat est tout de même à nuancer puisqu'ils se base sur un unique cas d'exposition au brodifacoum où la dose ingérée est une estimation du propriétaire. De plus, dans notre étude, les particuliers effectuent eux-même les manipulations de récolte d'échantillons et quand ils ne sont pas capables de distinguer les œufs pondus par une poule en particulier, ils effectuent les prélèvements sur des mélanges de jaunes et de blancs de l'ensemble des poules ayant pondu un jour donné. Pour un jour de récolte, toutes les poules ne seront pas forcément représentées ce qui peut fausser les résultats si elles n'ont pas toutes ingérées la même quantité de RA.

Cette estimation du temps d'attente pour le brodifacoum entre huit et dix jours est donc intéressante mais reste très imprécise et n'est pas suffisante à elle seule pour affiner la recommandation de 15 jours émise par le CAPAE-Ouest pour pouvoir consommer de nouveau les œufs des poules exposés à des RA.

E) Perspectives

Des études complémentaires permettraient d'affiner ces résultats sur la cinétique d'élimination des RA dans les œufs. Une étude similaire à celle-ci pourrait être conduite en recrutant des cas sur une période plus étendue afin d'obtenir un nombre de cas plus important et notamment plusieurs cas par AVK afin d'avoir des résultats plus précis. Nous pourrions aussi envisager une étude similaire à celle de 1998 sur la warfarine mais en utilisant d'autres molécules AVK, notamment de deuxième génération. Ce type d'étude est plus contraignant et le protocole devrait être validé par un comité d'éthique puisqu'il consiste à faire ingérer à des poules des AVK à différentes concentrations.

Conclusion

D'après les données du CAPAE-Ouest, la poule pourrait être la troisième espèce la plus concernée par l'exposition aux RA avec une hausse des appels reçus pour ce motif. Le plus souvent, elle correspond à l'ingestion accidentelle d'une faible quantité de RA sous forme de grains contenant un AVK de 2ème génération qui entraînera rarement l'apparition de signes cliniques et la prise en charge médicale. Il est en revanche conseillé aux propriétaires de ne pas consommer les œufs pondus les 15 jours suivant l'exposition puisqu'une partie des RA est éliminée dans les œufs. L'étude prospective de la cinétique de déplétion des résidus dans les œufs a permis de mettre en évidence pour la première fois le passage de brodifacoum, de diféthialone et de difénacoum dans le jaune. La cinétique d'élimination du brodifacoum dans le jaune d'œuf est cohérente avec les résultats des études précédentes sur d'autres AVK mais ne permet pas de recommander un nouveau « temps d'attente » à respecter avant de consommer de nouveau les œufs puisqu'un seul cas a pu être étudié ici.

Bibliographie

- Anses. 2017. « Étude individuelle nationale des consommations alimentaires 3 (INCA 3) ».
- Berny, P., Velardo, J., Pulce, C., D'amico, A., Kammerer, M., Lasseur, R., 2010. Prevalence of Anticoagulant Rodenticide Poisoning in Humans and Animals in France and Substances Involved. *Clinical Toxicology (Philadelphia, Pa.)* 48 (9): 935-41.
<https://doi.org/10.3109/15563650.2010.533678>.
- Brugère-Picoux, J., 2015. Manuel de pathologie aviaire.
- Buckle, A., Smith, R., 2015. Rodent pests and their control.
<https://doi.org/10.1079/9781845938178.0000>.
- Burt, S., Lipman, S., 2021. « What Do They Know? Comparing Public Knowledge and Opinions about Rodent Management to the Expectations of Pest Controllers ». *Animals : an Open Access Journal from MDPI* 11 (12): 3429.
<https://doi.org/10.3390/ani11123429>.
- Damin-Pernik, M., Espana, B., Lefebvre, S., Fourel, I., Caruel, H., Benoit, E., Lattard, V., 2017. Management of Rodent Populations by Anticoagulant Rodenticides: Toward Third-Generation Anticoagulant Rodenticides. *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals* 45 (2): 160-65.
<https://doi.org/10.1124/dmd.116.073791>.
- Danziger, J., 2008. Vitamin K-Dependent Proteins, Warfarin, and Vascular Calcification. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 3 (5): 1504-10.
<https://doi.org/10.2215/CJN.00770208>.
- DeClementi, C., Sobczak, B., 2018. Common Rodenticide Toxicoses in Small Animals. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* 48 (6): 1027-38.
<https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2018.06.006>.
- Doolittle, R.F., 2009. Step-by-Step Evolution of Vertebrate Blood Coagulation. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology* 74:35-40.
<https://doi.org/10.1101/sqb.2009.74.001>.
- Dumat, C., Fournier, A., Souvestre, M., Guerin, J.L., Dupouy, D., Feidt, C., Mélazzini-Déjean, A., 2018. Les poulaillers familiaux urbains : opportunités et limites de la convergence des usages dans un contexte interdisciplinaire de transition écologique. *VertigO - la revue électronique en sciences de l'environnement*, n° Hors-série 31 (septembre).
<https://doi.org/10.4000/vertigo.21077>.
- Eadsforth, C., Gray, A., Huckle, K., Inglesfield, C., 1993. The dietary toxicity of flocoumafen to hens: Elimination and accumulation following repeated oral administration. *Pesticide Science* 38 (1): 17.

- Fourel, I., Damin-Pernik, M., Benoit, E., 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. *Journal of Chromatography. B, Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences* 1041-1042 (janvier): 120-32. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2016.12.028>.
- FranceAgriMer. 2021. Fiche filière œuf. Consultable à l'adresse : https://www.franceagrimer.fr/content/download/70370/document/FICHE_FILIERE_OEUF_2023.pdf
- Greenacre, C., 2015. Reproductive Diseases of the Backyard Hen. *Journal of Exotic Pet Medicine* 24 (2): 164-71. <https://doi.org/10.1053/j.jepm.2015.04.004>.
- Hammed, A., 2014. Résistance de cible aux antivitamines KR : analyse des conséquences catalytiques de différentes mutations de VKORC1 et, : étude du rôle d'une nouvelle enzyme, la VKORC1L1 ». Ph. D. thesis, Université Claude Bernard - Lyon I. <https://theses.hal.science/tel-01558369>.
- Hardy, C.M., Hinds, L.A., Kerr, P.J., Lloyd, M.L., Redwood, A.J., Shellam, G.R., Strive, T., 2006. Biological control of vertebrate pests using virally vectored immunocontraception. *Journal of Reproductive Immunology* 71 (2): 102-11. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2006.04.006>.
- Hellemans, J., Vorlat, M., Verstraete, M., 1963. Survival time of prothrombin and factors VII, IX and X after completely synthesis blocking doses of coumarin derivatives. *British Journal of Haematology* 9 (octobre):506-12. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1963.tb05475.x>.
- Ingram, B., Turbyfill, J., Bledsoe, P., Jaiswal, A., Stafford, D., 2013. Assessment of the contribution of NAD(P)H-dependent quinone oxidoreductase 1 (NQO1) to the reduction of vitamin K in wild-type and NQO1-deficient mice. *Biochemical Journal* 456 (1): 47-54. <https://doi.org/10.1042/BJ20130639>.
- Johnson, A.L., 2000. CHAPTER 22 - Reproduction in the Female. In *Sturkie's Avian Physiology (Fifth Edition)*, édité par G. Causey Whittow, 569-96. San Diego: Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-012747605-6/50023-7>.
- Kammerer, M., Pouliquen, H., Pinault, L., Loyau, M., 1998. Residues Depletion in Egg after Warfarin Ingestion by Laying Hens. *Veterinary and Human Toxicology* 40 (5): 273-75.
- King, N., Tran, M.H., 2015. Long-Acting Anticoagulant Rodenticide (Superwarfarin) Poisoning: A Review of Its Historical Development, Epidemiology, and Clinical Management. *Transfusion Medicine Reviews* 29 (4): 250-58. <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2015.06.002>.

- Larson, G., Burger, J., 2013. A Population Genetics View of Animal Domestication. *Trends in Genetics: TIG* 29 (4): 197-205. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2013.01.003>.
- Lasne, D., Jude, B., Susen, S., 2006. From Normal to Pathological Hemostasis. *Canadian Journal of Anaesthesia* 53 (6 Suppl): S2-11. <https://doi.org/10.1007/BF03022247>.
- Lasseur, R., Longin-Sauvageon, C., Videmann, B., Billeret, M., Berny, P., Benoit, E., 2006. Warfarin Resistance in a French Strain of Rats. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology* 19 (6): 379-85. <https://doi.org/10.1002/jbt.20104>.
- Lawal, R.A., Hanotte, O., 2021. Domestic Chicken Diversity: Origin, Distribution, and Adaptation. *Animal Genetics* 52 (4): 385-94. <https://doi.org/10.1111/age.13091>.
- Lawal, R.A., Martin, S., Vanmechelen, K., Vereijken, A., Silva, P., Mahmoud Al-Atiyat, R., Aljumaah, R.S., et al. 2020. The Wild Species Genome Ancestry of Domestic Chickens. *BMC Biology* 18 (1): 13. <https://doi.org/10.1186/s12915-020-0738-1>.
- Le Point Vétérinaire. s. d. « Fiche pense-bête poules pondeuses ». Le Point Vétérinaire. Consultable à l'adresse : https://www.lepointveterinaire.fr/upload/media/fiches_pense_bete/Poule_pondeuse.pdf
- Lefebvre, S., Fourel, I., Queffelec, S., Vodovar, D., Mégarbane, B., Benoit, E., Siguret, V., Lattard, V., et al. 2017. 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*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.69955>.
- Moriceau, M.A., Lefebvre, S., Fourel, I., Benoit, E., Buronfosse-Roque, F., Orabi, P., Rattner, B., et Lattard, V., 2022. Exposure of predatory and scavenging birds to anticoagulant rodenticides in France: Exploration of data from French surveillance programs. *Science of The Total Environment* 810 (mars):151291. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.151291>.
- Moriceau, M.A., Lefebvre, S., Fourel, I., Benoit, E., Rattner, B., et Lattard, V., 2020. Accidental chlorophacinone exposure of lactating ewes: Clinical follow-up and human health dietary implications. *Food and Chemical Toxicology* 143 (septembre):111518. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111518>.
- Mount, M.E., 1988. Diagnosis and Therapy of Anticoagulant Rodenticide Intoxications. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* 18 (1): 115-30. [https://doi.org/10.1016/s0195-5616\(88\)50012-8](https://doi.org/10.1016/s0195-5616(88)50012-8).
- Muktha Bai, K., Krishnakumari, M.K., 1986. Acute Oral Toxicity of Warfarin to Poultry, *Gallus Domesticus*: A Non-Target Species. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* 37 (4): 544-49. <https://doi.org/10.1007/BF01607802>.

- Murphy, M., 2002. Rodenticides. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 32 (2): 469-84. [https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(01\)00003-1](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(01)00003-1).
- Nakayama, S., Morita, A., Ikenaka, Y., Kawai, Y., Watanabe, K., Ishii, C., Mizukawa, H., et al. 2020. Avian Interspecific Differences in VKOR Activity and Inhibition: Insights from Amino Acid Sequence and mRNA Expression Ratio of VKORC1 and VKORC1L1. *Comparative Biochemistry and Physiology. Toxicology & Pharmacology: CBP* 228 (février):108635. <https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2019.108635>.
- Nakayama, S., Morita, A., Ikenaka, Y., Mizukawa, H., et Ishizuka, M., 2019. A Review: Poisoning by Anticoagulant Rodenticides in Non-Target Animals Globally. *The Journal of Veterinary Medical Science* 81 (2): 298-313. <https://doi.org/10.1292/jvms.17-0717>.
- Palta, S., Saroa, R., et Palta, A., 2014. Overview of the Coagulation System. *Indian Journal of Anaesthesia* 58 (5): 515-23. <https://doi.org/10.4103/0019-5049.144643>.
- Perry-Gal, L., Erlich, A., Gilboa, A., et Bar-Oz, G., 2015. Earliest Economic Exploitation of Chicken Outside East Asia: Evidence from the Hellenistic Southern Levant. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 112 (32): 9849-54. <https://doi.org/10.1073/pnas.1504236112>.
- Pouliquen, H., Fauconnet, V., Morvan, M.L. et Pinault, L., 1997. Determination of Warfarin in the Yolk and the White of Hens' Eggs by Reversed-Phase High-Performance Liquid Chromatography . *Journal of Chromatography. B, Biomedical Sciences and Applications* 702 (1-2): 143-48. [https://doi.org/10.1016/s0378-4347\(97\)00382-4](https://doi.org/10.1016/s0378-4347(97)00382-4).
- Produits biocides | Ministère de la Transition écologique et de la Cohésion des territoires.
s. d. Consultable à l'adresse :
<https://www.ecologie.gouv.fr/politiques-publiques/produits-biocides>.
- Rached, A., Moriceau, M.A., Serfaty, X., Lefebvre, S., et Lattard, V., 2020. Biomarkers Potency to Monitor Non-Target Fauna Poisoning by Anticoagulant Rodenticides. *Frontiers in Veterinary Science* 7 (décembre). <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.616276>.
- Rattner, B., Horak, K., Lazarus, R., Eisenreich, K., Meteyer, K., Volker, S., Campton, C., Eisemann, J., et Johnston, J., 2012. Assessment of Toxicity and Potential Risk of the Anticoagulant Rodenticide Diphacinone Using Eastern Screech-Owls (*Megascops asio*). *Ecotoxicology* 21 (3): 832-46. <https://doi.org/10.1007/s10646-011-0844-5>.
- Rattner, B., Volker, S., Lankton, J., Bean, T., Lazarus, R., Horak, K., 2020. Brodifacoum Toxicity in American Kestrels (*Falco sparverius*) with Evidence of Increased Hazard on Subsequent Anticoagulant Rodenticide Exposure. *Environmental Toxicology and Chemistry* 39 (2): 468-81. <https://doi.org/10.1002/etc.4629>.
- Rattner, B., et Mastrota, F., 2018. Anticoagulant Rodenticide Toxicity to Non-target Wildlife Under Controlled Exposure Conditions. *USDA Wildlife Services - Staff Publications*,

janvier. Consultable à l'adresse :
https://digitalcommons.unl.edu/icwdm_usdanwrc/2103.

Résumé des caractéristiques du produit : coumadine. s. d. Consultable à l'adresse :
<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0192712.htm>.

Résumé des caractéristiques du produit : vitamine K1 Injectable TVM - Med'Vet. s. d.
Consultable à l'adresse :
<https://med-vet.fr/produits/medicament/vitamine-k1-injectable-tvm/efcd9d87-235f-4199-a25b-7dabece3e160>.

Simone, R., Pelz, H.J., Menzel, S., MacNicoll, A., León, V., Song, K.J., Jäkel, T., Oldenburg, J., et Müller, C., 2009. Novel mutations in the VKORC1 gene of wild rats and mice – a response to 50 years of selection pressure by warfarin? *BMC Genetics* 10 (février):4.
<https://doi.org/10.1186/1471-2156-10-4>.

Russell, J., et Holmes, N., 2015. Tropical island conservation: Rat eradication for species recovery. *Biological Conservation, Special Issue on Tropical Island Conservation: Rat Eradication for Species Recovery*, 185 (mai):1-7.
<https://doi.org/10.1016/j.biocon.2015.01.009>.

Saengtienchai, A., Ikenaka, Y., Watanabe, K., Ishida, T., et Ishizuka, M., 2011. Comparative Metabolism of Warfarin in Rats and Chickens. *Poultry Science* 90 (12): 2775-81.
<https://doi.org/10.3382/ps.2010-01257>.

Sauveur, B., 1988. *Reproduction des volailles et production d'œufs*. Editions Quae.
Consultable à l'adresse :
https://books.google.fr/books?id=7lvYc9EPTq0C&pg=PA13&hl=fr&source=gbs_toc_r&cad=2#v=onepage&q&f=false

Shimshoni, J.A., Soback, S., Cuneah, O., Shlosberg, A., et Britzi, M., 2013. New Validated Multiresidue Analysis of Six 4-Hydroxy-Coumarin Anticoagulant Rodenticides in Hen Eggs. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation: Official Publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc* 25 (6): 736-43.
<https://doi.org/10.1177/1040638713501510>.

Siddiqui, S.M., et Fry, J., 1963. Studies with Warfarin on the Incidence of Blood Spots and in Relation to Prothrombin Time, Egg Quality and Mortality in Laying Hens. *Poultry Science* 42 (5): 1125-30. <https://doi.org/10.3382/ps.0421125>.

Souvestre, M., Delpont, M., Guinat, C., Dumat, C., Guichard, L., Manis, L., Duret, H., Guérin, J.L., et Le Loc'h, G., 2021. Backyard Poultry Flocks in France: A Diversity of Owners and Biosecurity Practices. *Preventive Veterinary Medicine* 197 (décembre):105511.
<https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2021.105511>.

- Standing committee on biocidal products. 2010. Inclusion of active substances in Annex I to Directive 98/8/EC, Assessment Report, Brodifacoum. Consultable à l'adresse : <https://echa.europa.eu/documents/10162/581b315d-16e6-c4b4-85c1-9e68de106b6d>
- Stopforth, A., 1970. A Study of Coagulation Mechanisms in Domestic Chickens. *Journal of Comparative Pathology* 80 (4): 525-33. [https://doi.org/10.1016/0021-9975\(70\)90049-6](https://doi.org/10.1016/0021-9975(70)90049-6).
- Thomson, A.E., Squires, E.J., et Gentry, P.A., 2002. Assessment of Factor V, VII and X Activities, the Key Coagulant Proteins of the Tissue Factor Pathway in Poultry Plasma. *British Poultry Science* 43 (2): 313-21. <https://doi.org/10.1080/00071660120121553>.
- Truchetet, D., Couval, G., Michelin, Y., et Giraudoux, P., 2014. Exploring the factors that affect water vole (*Arvicola terrestris*) outbreaks in grasslands. *Fourrages* 2014 (décembre):279-84.
- Vandenbroucke, V., Bousquet-Melou, A., De Backer, P., et Croubels, S., 2008. Pharmacokinetics of Eight Anticoagulant Rodenticides in Mice after Single Oral Administration. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 31 (5): 437-45. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2008.00979.x>.
- Vogeser, M., et Parhofer, K.G., 2007. Liquid Chromatography Tandem-Mass Spectrometry (LC-MS/MS)-Technique and Applications in Endocrinology ». *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes: Official Journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association* 115 (9): 559-70. <https://doi.org/10.1055/s-2007-981458>.
- Waddell, L., Poppenga, R., et Drobatz, K., 2013. Anticoagulant Rodenticide Screening in Dogs: 123 Cases (1996-2003). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 242 (4): 516-21. <https://doi.org/10.2460/javma.242.4.516>.
- Watanabe, K., Saengtienchai, A., Tanaka, K., Ikenaka, Y., et Ishizuka, M., 2010. Comparison of Warfarin Sensitivity between Rat and Bird Species. *Comparative Biochemistry and Physiology. Toxicology & Pharmacology: CBP* 152 (1): 114-19. <https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2010.03.006>.
- Watanabe, K., Kawata, M., Ikenaka, Y., Nakayama, S., Ishii, C., Darwish, W., Saengtienchai, A., Mizukawa, H., et Ishizuka, M., 2015. Cytochrome P450-Mediated Warfarin Metabolic Ability Is Not a Critical Determinant of Warfarin Sensitivity in Avian Species: In Vitro Assays in Several Birds and in Vivo Assays in Chicken. *Environmental Toxicology and Chemistry* 34 (10): 2328-34. <https://doi.org/10.1002/etc.3062>.
- Watt, B., Proudfoot, A., Bradberry, S., et Allister Vale, J., 2005. Anticoagulant Rodenticides. *Toxicological Reviews* 24 (4): 259-69. <https://doi.org/10.2165/00139709-200524040-00005>.

Will, B.H., Usui, Y., et Suttie, J.W.,1992. Comparative Metabolism and Requirement of Vitamin K in Chicks and Rats. *The Journal of Nutrition* 122 (12): 2354-60. <https://doi.org/10.1093/jn/122.12.2354>.

Witmer, G., 2018. Perspectives on Existing and Potential New Alternatives to Anticoagulant Rodenticides and the Implications for Integrated Pest Management. In *Anticoagulant Rodenticides and Wildlife*, édité par Van Den Brink, N., Elliott, J., Shore, R., et Rattner, B., 5:357-78. *Emerging Topics in Ecotoxicology*. Cham: Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-64377-9_13.

Annexes

Annexe 1 : fiche explicative sur la conduite à tenir en cas d'appel concernant une suspicion d'intoxication aux AVK chez la poule de compagnie



Réponse téléphonique : intoxication aux raticides anticoagulants chez la poule de compagnie

Nous avons fréquemment au CAPAE la question du passage des raticides anticoagulants dans les œufs suite à l'exposition accidentelle des poules domestiques. Ces personnes souhaitent en général connaître la durée au cours de laquelle ils doivent écarter les œufs afin d'éviter tout risque de contamination humaine.

Mon sujet de thèse consiste alors à suivre au cours du temps la concentration en résidus dans les œufs de poules contaminés afin de tenter d'apporter une réponse plus précise que l'actuel "temps d'attente" non réglementaire de 14j qu'il est conseillé de respecter .

Pour cela nous avons besoin de votre aide afin d'informer les personnes de l'existence d'une étude en cours à laquelle ils peuvent contribuer :

1) Résumer le but de l'étude

2) Expliquer le protocole en insistant sur le fait que cela ne leur coûtera rien

- envoi d'un kit de prélèvement fourni par le CAPAE
- le particulier récolte des échantillons d'œufs contaminés pendant plusieurs jours (petites quantités de blanc et de jaune à mettre dans des tubes puis à congeler)
- l'ensemble des échantillons sont envoyés dans une enveloppe pré-payée

3) Préciser qu'ils n'auront pas de résultats individuels pour leur(s) poule(s) mais qu'ils contribuent à faire avancer la science !

Leur participation permettra d'aider les personnes qui se posent la même question à obtenir une réponse plus précise.

Ils seront bien sûr informés des résultats de cette étude

S'ils acceptent de participer et/ou s'ils veulent plus d'informations :

- Prendre leur n° de téléphone
- Les prévenir qu'ils seront bientôt recontactés
- En attendant l'arrivée du kit de prélèvement, les œufs pondus suite à l'intoxication doivent être conservés au réfrigérateur en notant dessus la date de ponte avec un marqueur
- Me prévenir pour que je puisse les contacter : corentin.langbour@oniris-nantes.fr
07 80 05 25 91
Corentin Langbour sur messenger

Annexe 2 : annonce publiée sur Vetofocus

THÈSE SUR L'INTOXICATION AUX RODENTICIDES AVK CHEZ LA POULE DE COMPAGNIE



Annonce déposée le : 07/05/2023

Date d'expiration : 30/06/2024

Par : Corentin LANGBOUR

Email : corentin.langbour@gmail.com

Téléphone : 07 80 05 25 91

Statut : Etudiant

Nous avons fréquemment au CAPAE (centre antipoison) la question du passage des raticides anticoagulants (AVK) dans les œufs suite à l'exposition accidentelle des poules domestiques. Ces personnes souhaitent en général connaître la durée au cours de laquelle ils doivent écarter les œufs afin d'éviter tout risque de contamination humaine.

Mon sujet de thèse consiste alors à suivre au cours du temps la cinétique d'élimination des raticides anticoagulants dans les œufs de poules contaminés afin de tenter d'apporter une réponse plus précise que l'actuel "temps d'attente" empirique de 15j qu'il est conseillé de respecter.

Pour cela nous avons besoin de votre aide afin d'informer les propriétaires de l'existence d'une étude GRATUITE en cours à laquelle ils peuvent contribuer.

Si vous êtes confrontés à la moindre suspicion d'ingestion d'appât de cette nature vous pouvez donc rediriger les propriétaires vers le centre antipoison de Nantes (02 40 68 77 40) afin que nous puissions les recontacter pour leur expliquer le principe de l'étude ainsi que le protocole de récolte d'échantillons d'œufs.

Je mets à disposition le protocole de récolte d'œufs pour ceux qui souhaitent en savoir plus.

Je vous remercie par avance.

Corentin

Document(s) :

[Protocole de récolte des échantillons.pdf](#)

Annexe 3 : fiche de renseignements à compléter par le propriétaire



Fiche de renseignements à compléter et à renvoyer avec les échantillons

Nous avons fréquemment au centre antipoison animal la question du passage des raticides anticoagulants dans les œufs suite à l'exposition accidentelle des poules domestiques. Cette question concerne en général la durée au cours de laquelle les œufs doivent être écartés afin d'éviter tout risque de contamination humaine.

Mon sujet de thèse consiste alors à suivre au cours du temps la concentration en résidus dans les œufs de poules contaminés afin de tenter d'apporter une réponse plus précise à cette question.

Et pour cela nous avons besoin de vous ! Vous allez permettre de faire avancer la science !
Même si vous n'obtiendrez pas de résultats individuels pour vos poules, votre participation permettra d'aider les personnes qui se posent la même question que vous à obtenir une réponse plus précise.

A la fin de l'étude vous serez bien sûr informés des résultats si vous le souhaitez.

Vos poules ↘ ↙

Nombre de poules	
Race(s)	
Âge(s)	
Alimentation donnée	
Éventuelles pathologies / antécédents médicaux	

Pontes régulières : oui non

Fréquence de ponte :

L'intoxication ↘↘

Date de l'intoxication : / /

Nombre de poules concernées :

Appât utilisé : bloc grain

Exposition certaine : oui non

Exposition répétée : oui non

Nom commercial du raticide	
Nom de la molécule <small>(écrit en tout petit sur la boîte en général)</small>	
Concentration	

Suivi clinique ↘↘

Avez-vous observé des signes cliniques ? oui non

Si oui :

Toutes les poules sont-elles concernées ? oui non

Signes observés :

Combien de temps suite à l'ingestion ?

Mise en place d'un traitement vitamine K1 : oui non

Éventuelles remarques supplémentaires :

--

J'accepte l'utilisation de mes œufs dans le cadre d'une étude non invasive et à but non lucratif

Date et signature :

Annexe 4 : protocole de récolte des échantillons



Protocole de récolte des échantillons



Votre kit de prélèvement vous est envoyé dans une enveloppe à bulles à **conserver**, puisqu'elle vous sera utile afin de nous expédier vos échantillons.

Ce kit contient :

- 22 tubes Eppendorf
- un sac hermétique dans lequel rassembler les tubes avant envoi
- un timbre et une étiquette avec nos coordonnées à coller sur l'enveloppe utilisée pour le renvoi des échantillons (enveloppe-bulle)
- une fiche de renseignements à compléter**

Le jour de l'intoxication est appelé **J0**, vous devrez collecter les œufs pondus tous les jours pendant une semaine (de J1 à J7) puis ceux pondus à J10, J15, J21 et J30. Vous pouvez vous aider du tableau en page suivante afin de déterminer les jours de collecte d'échantillons.

Pour chaque œuf collecté vous devrez suivre les étapes suivantes :

Séparer le blanc du jaune en les mettant dans deux récipients différents

Mélanger un peu le blanc afin d'homogénéiser

Prélever un peu de blanc (à l'aide d'une petite cuillère, d'une pipette...)

Remplir un tube Eppendorf avec le blanc puis le fermer

Indiquer le n° du jour sur le tube à l'aide d'un marqueur (ex: J1 pour le premier jour de prélèvement), ainsi que, si possible, le numéro de la poule qui l'a pondu

Mélanger un peu le jaune afin d'homogénéiser

Prélever un peu de jaune

Remplir un tube Eppendorf avec le jaune puis le fermer

Indiquer le n° du jour sur le tube à l'aide d'un marqueur (ex: J1 pour le premier jour de prélèvement), ainsi que, si possible, le numéro de la poule qui l'a pondu

Placer les deux tubes au congélateur

J30 : félicitations, les prélèvements sont terminés, vous pouvez maintenant sortir tous les tubes du congélateur et les placer dans l'enveloppe que vous avez reçue avec le kit de prélèvement.

Il ne vous reste plus qu'à nous envoyer les échantillons et la fiche de renseignements complétée !

Jour	Date	Collecte réalisée
J0 - jour de l'ingestion		///////
J1		
J2		
J3		
J4		
J5		
J6		
J7		
J10		
J15		
J21		
J30		

Tableau à compléter pour vous aider à déterminer les jours de collecte

Annexe 5 : tableau de synthèse des échantillons reçus

	Cas 1		Cas 2				Cas 3		Cas 4		Cas 5		Cas 6	
	Une seule poule		Poule 1		Poule 2		Mélange (6 poules)		Mélange (3 poules)		Mélange (2 poules)		Mélange (4 poules)	
	Lot 1		Lot 2		Lot 3		Lot 4		Lot 5		Lot 6		Lot 7	
	Jaune	Blanc	Jaune	Blanc	Jaune	Blanc	Jaune	Blanc	Jaune	Blanc	Jaune	Blanc	Jaune	Blanc
J0														
J1														
J2														
J3														
J4														
J5														
J6														
J7														
J8														
J9														
J10														
J11														
J12														
J13														

J14	■	■	■	■	■	■							
J15			■	■	■	■	■	■	■			■	■
J16					■	■							
J17													
J18													
J19	■	■					■	■					
J20													
J21	■	■	■	■	■	■						■	■
J22	■	■								■	■		
J23	■	■											
J24							■	■					
J25													
J26													
J27													
J28													
J29													
J30	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		■	■

Total échantillon	14	20	16	20	18	18	22
-------------------	----	----	----	----	----	----	----

	Cas 7								Cas 8		Cas 9	
	Poule 1		Poule 2		Poule 3		Poule 4		Mélange (4 poules)		Mélange (7 poules)	
	Lot 8		Lot 9		Lot 10		Lot 11		Lot 12		Lot 13	
	Jaune	Blanc	Jaune	Blanc	Jaune	Blanc	Jaune	Blanc	Jaune	Blanc	Jaune	Blanc
J0												
J1												
J2												
J3												
J4												
J5												
J6												
J7												
J8												
J9												
J10												
J11												
J12												
J13												
J14												
J15												
J16												

J17												
J18												
J19												
J20												
J21												
J22												
J23												
J24												
J25												
J26												
J27												
J28												
J29												
J30												

Total échantillon	6	8	9	17	20	22	210
-------------------	---	---	---	----	----	----	-----

Légende

Jours en gras : jours de collecte demandés dans le protocole de récolte des échantillons

 Echantillon reçu

Corentin LANGBOUR

**INTOXICATION AUX RODENTICIDES ANTICOAGULANTS CHEZ LA POULE DE COMPAGNIE :
ANALYSE RÉTROSPECTIVE DES APPELS REÇUS AU CENTRE ANTIPOISON ANIMAL DE L'OUEST
ENTRE 2010 ET 2023 ET SUIVI PROSPECTIF DE LA CINÉTIQUE DE DÉPLÉTION DES RÉSIDUS DANS
LES ŒUFS**

**ANTICOAGULANT RODENTICIDE POISONING IN DOMESTIC HENS : RETROSPECTIVE ANALYSIS OF
CALLS RECEIVED AT CAPAE-OUEST BETWEEN 2010 AND 2023 AND PROSPECTIVE MONITORING
OF RESIDUE DEPLETION KINETICS IN EGGS**

Thèse d'État de Doctorat Vétérinaire : Nantes, le 21 octobre 2024

RESUME :

La question du passage des rodenticides anticoagulants dans les œufs suite à l'exposition de poules à ces toxiques revient régulièrement dans les centres antipoison animaux. Les particuliers et les vétérinaires recherchent des données concernant la toxicité des anticoagulants antivitamine K sur les poules et notamment s'il existe un risque à consommer de tels œufs. Cette étude avait pour objectif l'étude prospective de la cinétique de déplétion des résidus dans les œufs pour les anticoagulants antivitamine K de deuxième génération notamment et la recommandation d'une durée à respecter avant de pouvoir consommer de nouveau des œufs contaminés. Les échantillons d'œufs ont été prélevés par des propriétaires de poules ayant contacté le CAPAE-Ouest pour une exposition aux rodenticides anticoagulants puis ils ont été analysés par LC-MS/MS. Le passage de brodifacoum, de diféthialone et de difénacoum dans le jaune d'œuf a été mis en évidence pour la première fois. L'analyse plus détaillée de la cinétique d'élimination du brodifacoum dans le jaune d'œuf nous a pas permis d'estimer le risque pour le consommateur et un "temps d'attente" à respecter avant de consommer de nouveau les œufs pour un cas très précis uniquement. Un second objectif de ce travail était la caractérisation épidémiologique des cas d'exposition aux RA chez la poule de compagnie à partir des données issues des appels reçus au CAPAE-Ouest de 2010 à 2023. Ces cas correspondent le plus souvent à l'ingestion accidentelle d'une faible quantité de RA sous forme de grains contenant un AVK de deuxième génération qui entraînera rarement l'apparition de signes cliniques et la prise en charge médicale.

MOTS CLES :

- Rodenticide
- Anticoagulant
- Poule de compagnie
- Œuf
- Intoxication
- Résidu
- Centre AntiPoison Animal et Environnemental de l'Ouest

DATE DE SOUTENANCE : 21 octobre 2024