

Emergence de résistances à la bromadiolone chez les campagnols ?

P. Berny, J. Vein

Les rodenticides sont utilisés dans la lutte contre les rongeurs commensaux ou champêtres depuis les années 50. L'emploi massif de ces substances a conduit à la sélection de populations de rats et de souris résistantes aux anticoagulants. Quelle est l'origine de ces résistances ? Comment adapter la lutte contre le campagnol terrestre en cas de résistance ?

RÉSUMÉ

Divers mécanismes de résistance aux rodenticides (par modification de l'enzyme d'activation de la vitamine K, VKOR, ou modification du métabolisme des anticoagulants) coexistent chez les rats et la souris. Chez le campagnol, l'utilisation des anticoagulants est plus restreinte et seule une étude met en évidence de faibles modifications du fonctionnement de l'enzyme VKOR pouvant diminuer modérément la sensibilité des rongeurs aux anticoagulants. En cas de suspicion de résistance, il convient d'interrompre l'utilisation de rodenticides et d'utiliser d'autres modalités de lutte proposées dans le cadre de la lutte intégrée.

SUMMARY

Are voles becoming resistant to bromadiolone?

Since the 1950s, rodenticides have been used to combat rodents found in homes and fields. The massive deployment of anticoagulant pesticides has acted as a selective force on rat and mouse populations, leading to resistance. Several resistance mechanisms have been identified in rats and mice, including the modification of the enzyme that activates vitamin K-vitamin K epoxide reductase (VKOR)-or changes in how the anticoagulants are metabolized by the rodents. The use of anticoagulants against voles has been more restrained. A study has shown that small changes in the functioning of VKOR can moderately decrease rodent vulnerability to anticoagulants. When rodenticide resistance is suspected to occur, it would be more prudent to switch from using pesticides to using integrated control measures.

1. Utilisation des rodenticides et résistance des rongeurs

Depuis les années 50, le contrôle des populations de rongeurs commensaux a reposé massivement sur l'emploi des rodenticides **anticoagulants**. Cette famille de composés chimiques possède en effet de nombreux atouts qui en font des substances intéressantes :

- les anticoagulants agissent de façon différée dans le temps, après épuisement des facteurs de coagulation et des ressources en vitamine K de l'organisme, ce qui permet de contourner l'aversion alimentaire du rat d'égout (et sa capacité à lier l'exposition à un nouvel aliment et les troubles survenus quelques heures plus tard) ;

- les anticoagulants ont un antidote efficace : la vitamine K1 pour le traitement des expositions humaines ou animales.

Malheureusement pour eux, ces composés ont généralement une forte liposolubilité et une persistance hépatique qui conditionne leur durée d'action et surtout leurs effets sur la faune non-cible (prédateurs et nécrophage, voir COEURDASSIER *et al.*, 2014, cet ouvrage ; BERNY *et al.*, 2010).

L'emploi massif de ces composés a favorisé l'**émergence de souches de rongeurs résistants** après moins de 10 ans d'utilisation, notamment en Grande-Bretagne (BOYLE, 1960). Il est très vite apparu que cette résistance, ne pouvant être dépassée que par l'emploi de doses massives des anticoagulants (AVK) de première génération,

AUTEURS

USC1233-INRA-Vetagro Sup, Campus vétérinaire de Lyon, 1, av. Bourgelat, F-69280 Marcy-l'Etoile ; philippe.berny@vetagro-sup.fr

MOTS CLÉS : *Arvicola terrestris*, bromadiolone, campagnol terrestre, déprédateur, Franche-Comté, pesticide, prairie, variabilité génétique.

KEY-WORDS : *Arvicola terrestris*, bromadiolone, depredator, Franche-Comté, grassland, pesticide, water vole.

RÉFÉRENCE DE L'ARTICLE : Berny P., Vein J. (2014) : "Emergence de résistances à la bromadiolone chez les campagnols ?", *Fourrages*, 220, 337-342.

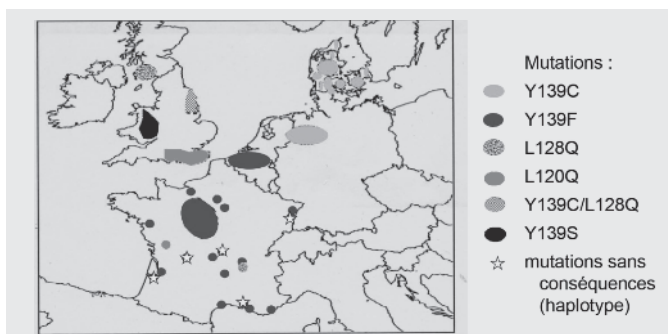


FIGURE 1 : Foyers de résistance du rat surmulot (*Rattus norvegicus*) aux anticoagulants en Europe et mutations correspondantes (d'après PELZ *et al.*, 2005).

FIGURE 1 : Locations in Europe where anticoagulant resistance has been observed in the brown rat (*Rattus norvegicus*) and the different underlying mutations (after PELZ *et al.*, 2005).

avait un support génétique transmissible. Toutefois, si l'identification des premières souches de rats résistants date des années 60, il faut attendre 2004 pour identifier le gène support de l'enzyme concernée : vitamine K époxide réductase ou VKOR, gène *Vkorc1*.

Aujourd'hui, de nombreuses études font état de foyers de résistances chez les trois espèces de rongeurs commensaux (rat brun, rat noir, souris grise), à des degrés divers. Ainsi, la fréquence de la résistance apparaît comme très élevée chez le **surmulot** (*Rattus norvegicus*) en Europe, avec des foyers (parfois étendus) identifiés dans tous les pays européens qui ont fait la recherche (PELZ *et al.*, 2005 ; GRANDEMANGE *et al.*, 2009b ; BAERT *et al.*, 2012 ; figure 1). Plus récemment, les travaux se sont intéressés à la **souris** qui semble beaucoup plus résistante spontanément que le rat aux anticoagulants. L'analyse génétique de différentes populations de souris a permis de montrer que les souris du sud de l'Europe (Espagne notamment) se sont hybridées avec la souris algérienne (*Mus spretus*) et ont incorporé une séquence particulière du gène *Vkorc1* qui donne une plus grande résistance naturelle aux individus (SONG *et al.*, 2011). Toutefois, en l'absence de cette hybridation (situation classique de l'Europe du Nord, par exemple en Alle-

magne), des travaux récents identifient de nombreuses mutations chez la souris pouvant se traduire par un niveau de résistance plus ou moins important (PELZ *et al.*, 2011).

Enfin, en ce qui concerne le **rat noir**, beaucoup moins présent, les études sont plus rares. Des foyers de résistance sont identifiés au Japon (ISHIZUKA *et al.*, 2006 ; TANAKA *et al.*, 2012). D'autres espèces de rongeurs ont également fait l'objet de travaux décrivant des cas de résistance lors d'utilisation régulière d'anticoagulants. C'est le cas notamment chez le rat des rizières, *Rattus losea* (WANG *et al.*, 2008) et le rat palmiste, *Rattus tanezumi* (ANDRU *et al.*, 2013).

Actuellement, il n'y a **pas d'études ciblées sur les campagnols** (terrestres, des champs ou autres) **car l'usage des AVK en plein champ est généralement restreint** et très peu de pays les emploient régulièrement pour contrôler ces populations de rongeurs champêtres. À cet égard, **la France est un cas particulier** et l'utilisation régulière de bromadiolone en Franche-Comté ou en Auvergne notamment, pour le contrôle chimique des pullulations de ces rongeurs, a fait l'objet d'un travail spécifique, détaillé plus bas.

2. Les mécanismes de résistance des rongeurs

Aujourd'hui, il y a un consensus pour admettre que le principal mécanisme de résistance génétique repose sur la **modification du gène *Vkorc1* et de l'enzyme VKOR** qu'il code.

La figure 2 représente un modèle de la structure de cette enzyme, située dans les organites cellulaires (réticulum endoplasmique) au niveau des membranes lipidiques. Le site catalytique, indispensable à l'activation de la vitamine K, inclut les acides aminés cystéine aux positions 132 et 135. Un certain nombre de mutations décrites chez le rat et associées à la résistance de terrain sont représentées sur cette même figure. La mutation la plus fréquente en France est Y139F, dans laquelle une tyrosine est remplacée par une phénylalanine (LI *et al.*, 2010).

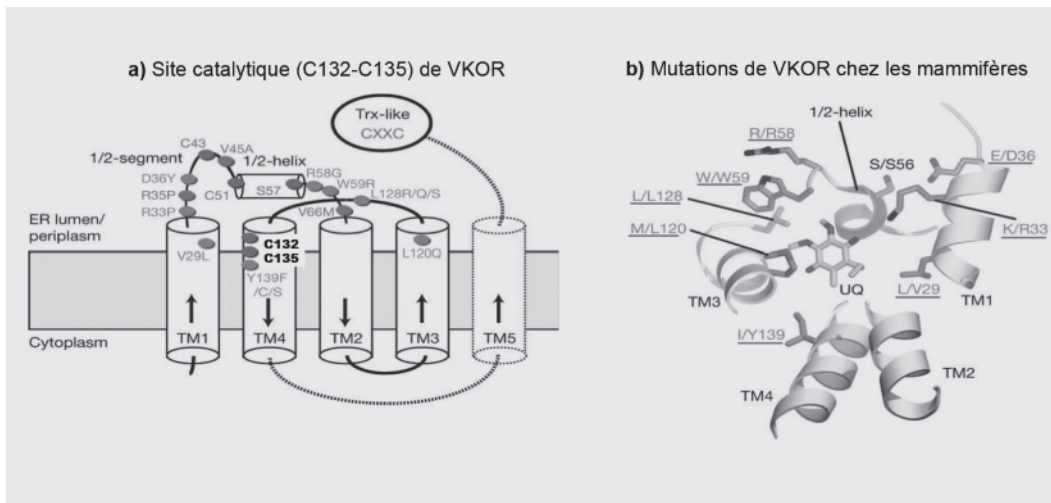


FIGURE 2 : Structure de l'enzyme VKOR indiquant a) le site catalytique (C132-C135) et b) les mutations identifiées (soulignées) chez les mammifères (d'après LI *et al.*, 2010).

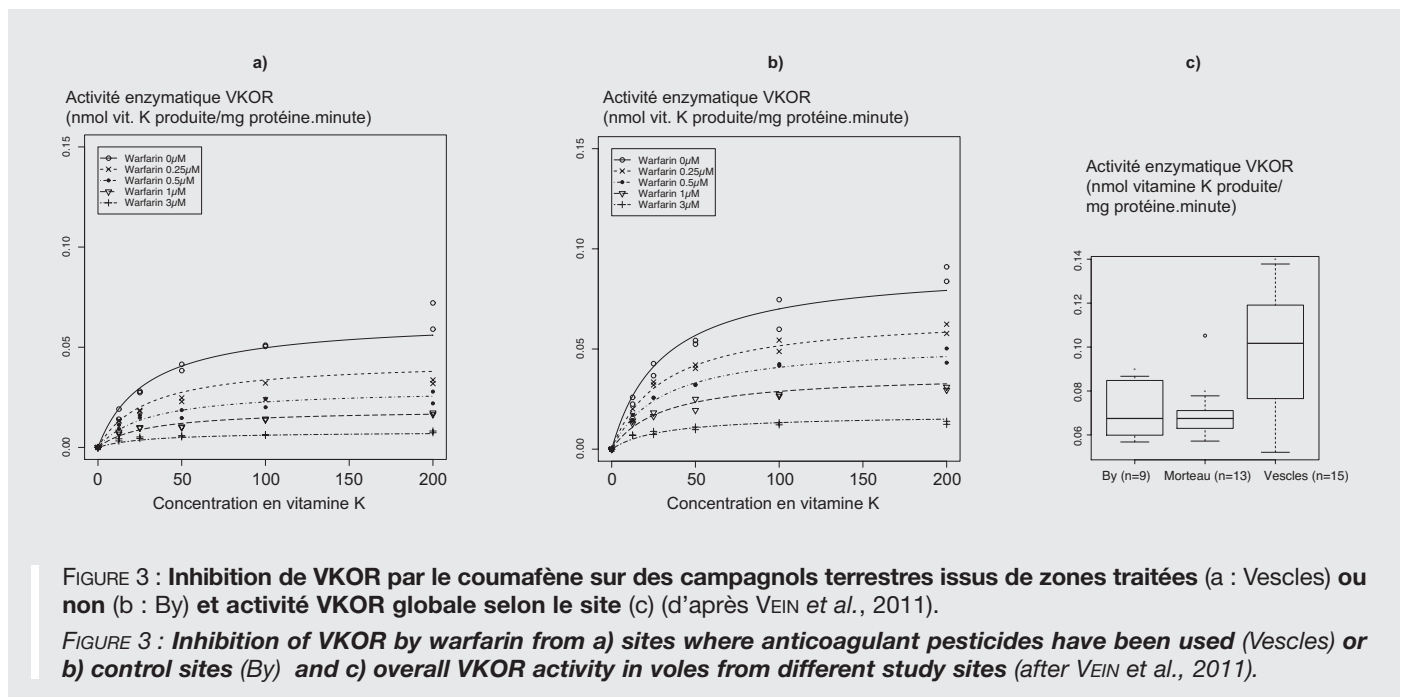
FIGURE 2 : Illustration of VKOR structure: a) the active site (C132-C135) and b) the mutations (underlined) that have been identified in mammals (after LI *et al.*, 2010).

Lorsqu'une mutation est identifiée, il faut ensuite démontrer qu'elle est impliquée dans la résistance. C'est un travail qui a été réalisé notamment sur des cellules recombinantes permettant de travailler sur l'activité de l'enzyme en cultures cellulaires, en ne sélectionnant que le gène incorporant la mutation d'intérêt. Un tel travail a été mené sur les principales mutations identifiées chez le rat (HODROGE *et al.*, 2011), confirmant ainsi les **conséquences classiques de ces mutations : une diminution de l'activité de base (moins transformation de la vitamine K) et moins sensibilité aux anticoagulants**. Parallèlement, des rats ont été croisés et sélectionnés sur la mutation Y139F (la mutation la plus fréquente en France) sur 8 générations, ne conservant ainsi que 1,5 % du matériel génétique de la souche sauvage, centré autour de la zone mutée du chromosome 1 porteur du gène *Vkorc1*. La comparaison des individus sélectionnés et de la souche sauvage montre une parfaite similitude des profils de résistance (à la fois en activité enzymatique et en sensibilité de terrain), ce qui permet de démontrer qu'une mutation ponctuelle de ce gène suffit à produire la résistance observée (GRANDEMANGE *et al.*, 2009a). Ce mécanisme de résistance est démontré chez le surmulot (PELZ *et al.*, 2005), chez la souris (LASSEUR *et al.*, 2006), (ENDEPOLS *et al.*, 2012b) et plus récemment chez le rat noir (TANAKA *et al.*, 2012).

Toutefois, ce mécanisme n'est pas le seul impliqué dans la résistance de terrain. Plusieurs travaux ont également montré que **la résistance pouvait être le fait de modifications métaboliques** se traduisant par une transformation et une élimination plus rapide des AVK testés. On évoque généralement le rôle des cytochromes P450, système enzymatique majeur de biotransformations hépatiques. L'existence de cette forme de résistance est attestée chez le rat noir depuis longtemps (ISHIZUKA *et al.*, 2006), mais aussi chez le surmulot en Europe (MARKUSSEN *et al.*, 2007 ; HEIBERG, 2009). Il faut cependant

souligner que la résistance apportée par ces modifications de métabolisme est limitée et très inférieure à celle observée après mutation du gène *Vkorc1*. Historiquement, ce mécanisme de résistance a été le premier suspecté chez la souris, notamment parce que la seule modification de *Vkorc1* ne semblait pas expliquer la résistance observée (LUND, 1972). Une description récente de souches de souris résistantes à la bromadiolone en Argentine pose clairement la question de l'existence d'un métabolisme accru. Cependant, les auteurs n'ont pas pris en compte le gène *Vkorc1*, ce qui limite la portée de leurs conclusions (GUIDOBONO *et al.*, 2010).

Sur le terrain, la résistance se manifeste par un manque d'efficacité (mesurée en termes de mortalité) malgré une consommation alimentaire correcte des appâts et une application en règle des rodenticides. Cette résistance affecte principalement les substances anciennes de première génération comme le coumafène (*warfarin*) et la chlorophacinone. Toutefois, de nombreux travaux expérimentaux ou de terrain ont permis de montrer que cette résistance se manifestait aussi à l'encontre de molécules de deuxième génération comme la bromadiolone ou le difénacoum. **Les substances les plus récentes** (diféthialone, brodifacoum, flocoumafène), uniquement autorisées pour des luttes contre les rongeurs commensaux à l'intérieur des bâtiments, **ne semblent pas affectées** (PELZ *et al.*, 2005 ; ENDEPOLS *et al.*, 2012a ; BUCKLE, 2013). Ainsi, on peut observer une efficacité réduite à 30-60 % pour des anticoagulants, ce qui conduit à changer de matière active ou à utiliser des quantités supérieures de produit, avec un risque accru pour la faune non-cible. Il est démontré que les anticoagulants ne s'accumulent pas forcément plus chez les rats résistants (ATTERBY *et al.*, 2005 ; VEIN *et al.*, 2013) mais la probabilité de survie lors d'exposition à ces rodenticides est supérieure et le risque d'exposition des prédateurs est donc également plus important. Il est donc légitime de s'interroger sur les traitements en plein champ



Groupe	K_m^*	V_m^*	K_i^*
Campagnol terrestre			
- By (témoin)	29,14 [24,00-35,19]*	0,064 [0,059-0,070]	0,42 [0,38-0,48]
- Vescles	30,42 [26,70-34,57]	0,091 [0,086-0,097]	0,70 [0,63-0,77]
Rat sensible	57,7	0,67	0,72
Rat résistant	19,5	0,29	29

* K_m : Constante de Michaelis ; V_m : Vitesse maximale ; K_i : constante d'inhibition ; intervalles de confiance à 95 %.
Unité : nmol vitamine K produite/mg protéine.minute

TABLEAU 1 : Constantes biochimiques chez des campagnols terrestres issus de zones traitées (Vescles) ou non (By) par les anticoagulants et chez le rat surmulot (d'après LASSEUR *et al.*, 2005).

TABLE 1 : Enzyme kinetics for water voles taken from control sites (By) or sites where anticoagulant pesticides have been used (Vescles) for brown rats (after LASSEUR *et al.*, 2005).

de populations de campagnols terrestres, proies importantes dans les réseaux trophiques, en particulier lors des périodes de pullulation (CŒURDASSIER *et al.*, 2011).

3. La résistance est-elle observée chez les campagnols ?

Un travail *in situ* a été mené en Franche-Comté. L'objectif était de disposer d'échantillons hépatiques frais issus de campagnols terrestres provenant de zones avec des intensités de traitement variables. Pour cela, le travail de terrain a porté sur **3 parcelles** situées à By, Morteau et Vescles (Doubs). Ces parcelles ont été sélectionnées **avec des fréquences de traitement allant de 0** (By, témoin) **à 1** (Morteau) **voire 2** (Vescles) **traitements annuels au cours des 4-5 années précédant l'étude**. Le piégeage a été mené en dehors des périodes de traitement et tous les animaux ont été testés pour s'assurer de l'absence de résidus de bromadiolone susceptibles d'interférer avec le fonctionnement de l'enzyme VKOR.

Le travail enzymatique mené sur les 3 lots a permis de caractériser l'activité de VKOR et sa sensibilité aux AVK. La figure 3 représente l'activité en fonction des zones de collecte ainsi que l'inhibition enzymatique par le coumafène. On observe une différence significative entre les animaux provenant de Vescles et les autres. Il est également noté une plus grande hétérogénéité des individus issus de Vescles. Une analyse plus fine des résultats individuels identifie deux sous-groupes à Vescles : l'un proche des rongeurs de Morteau, l'autre avec une activité beaucoup plus élevée. De façon très nette, la réponse des individus de By (témoins) ou de Vescles au coumafène testé comme substance modèle est significativement différente : les campagnols issus de Vescles tolèrent des teneurs en coumafène plus élevées que les témoins. Le tableau 1 résume les paramètres biochimiques de l'activité de l'enzyme VKOR.

On peut donc évoquer **une différence de catabolisme entre les campagnols prélevés sur des zones peu traitées par comparaison avec ceux piégés en zones traitées**. La différence reste cependant très faible et sans comparaison avec la résistance du rat. Le gène des campagnols terrestres a été identifié et séquencé complètement. **Aucune mutation** comparable à celles observées chez le rat ou la souris **n'a été détectée dans les zones traitées**. Cependant, quelques modifications introniques¹ (haplotype avec 4 mutations) sont observées sur 5 individus, qui ont une activité enzymatique et une constante d'inhibition beaucoup plus élevées que les autres (ce qui pourrait expliquer le 2^e sous-groupe de Vescles). Des modifications introniques sont décrites aussi chez l'homme. En association avec des modifications d'un gène promoteur, elles peuvent expliquer une différence d'activité de 37 % par rapport à des patients classiques (LOROT et BEAUNE, 2006). On peut imaginer un schéma similaire chez le campagnol. Enfin, il faut noter que l'activité de base de VKOR chez des campagnols de Vescles est plus importante, ce qui sous-entend une meilleure « réserve » de production de vitamine K lors d'une exposition aux AVK.

Il semble donc bien que **des traitements réguliers**, comme c'est le cas sur la parcelle test, **peuvent sélectionner des individus moins sensibles aux AVK** (VEIN *et al.*, 2011). La baisse de sensibilité observée reste néanmoins faible par comparaison avec les rongeurs commensaux. Il est probable que la pression exercée par les AVK ne soit pas suffisamment importante : en effet, les traitements contre rats et souris en zone habitée sont souvent réalisés en permanence alors que les campagnols ne font l'objet que d'une voire 2 applications de rodenticide par an. Pour en avoir la certitude, il conviendrait, maintenant que le gène *Vkorc1* est caractérisé chez le campagnol, de tester l'existence éventuelle de mutations sur une plus grande superficie. Nous n'avons pas non plus traité le cas de la résistance métabolique (*i.e.* une dégradation accélérée des AVK par le foie) mais aucune donnée n'est disponible sur ce sujet chez le campagnol. Si cette hypothèse reste plausible, il faut aussi rappeler que la résistance métabolique est de moindre amplitude que celle liée à VKOR, qui a été testée au moins sur des campagnols terrestres.

Cependant, la question reste posée de la **persistance dans les galeries de blé traité** (SAGE *et al.*, 2007), qui peut être le support d'une exposition plus faible mais prolongée qui serait beaucoup plus favorable à la sélection d'individus résistants.

4. Quel avenir pour l'utilisation des rodenticides lorsqu'il y a suspicion de résistance ?

Lorsque la résistance est suspectée ou avérée, il convient de **modifier la stratégie de lutte**. En ce qui concerne les campagnols, de nombreux travaux ont montré

¹ : intronique : partie non codante d'un gène, mais qui participe à la régulation de son activité

la pertinence de l'utilisation de plusieurs types d'approches pour le contrôle des pullulations, sur le long terme (voir les autres chapitres de l'ouvrage). On peut revenir sur quelques éléments de réflexion cependant.

Faut-il **changer de matière active** ? Il a été un moment suggéré d'employer un autre anticoagulant que la bromadiolone. **Cette stratégie ne semble pas pertinente** car les molécules ont le même mécanisme d'action et la résistance est croisée, ce qui signifie qu'on pourra éventuellement observer une résistance à la seconde substance dans une certaine mesure. Seules les molécules les plus récentes (brodifacoum, diféthialone) ne semblent pas connaître de populations résistantes. Toutefois, leur toxicité environnementale plus marquée ne milite évidemment pas pour leur emploi (ERICKSON et URBAN, 2002) et, de plus, elles ne disposent d'aucune homologation. Compte tenu des données disponibles aujourd'hui sur la résistance du campagnol terrestre, la concentration des appâts et la consommation répétée sont de nature à dépasser cette faible résistance. D'autres substances chimiques ont été proposées comme le cholécalférol (dérivé de la vitamine D), le sélénite de sodium ou la cellulose (JOKIC *et al.*, 2010). Les résultats sont très variables chez *Microtus arvalis* et dépendent pour beaucoup de l'appétence des appâts proposés et de la durée de consommation. Enfin, le phosphore d'aluminium ALPH₃ est régulièrement employé dans la lutte contre les taupes et les campagnols. Sa très grande toxicité pour l'homme soulève régulièrement des craintes quant à son utilisation large et c'est un des pesticides incriminés dans les cas d'intoxication humaine les plus sévères (PERRY *et al.*, 2014).

La résistance est-elle définitive ? Comme souvent, il semble que la résistance des rongeurs aux AVK soit régulièrement associée à un « coût biologique » qui freine le développement des populations résistantes en l'absence de traitement aux AVK. On a pu montrer ainsi que les rats résistants ont de moindres performances reproductrices que les rats sensibles (HEIBERG *et al.*, 2006 ; JACOB *et al.*, 2011), au moins pour certaines souches. Ce coût biologique serait, au moins pour ces souches, directement lié au fonctionnement altéré de VKOR, qui se traduit par une subcarence fonctionnelle en vitamine K chez les rats mutés. Dès lors, il est logique de penser que l'arrêt des traitements permet de revenir à une moindre fréquence de résistance lorsque le coût biologique existe. Pour certaines souches, cependant, le coût biologique n'a pas été identifié (MATAGRIN *et al.*, 2013).

A ce stade, il est raisonnable d'envisager de **suspendre l'utilisation de rodenticide de la famille des AVK** lorsqu'une suspicion éventuelle de résistance est posée. La forte persistance des appâts sous forme de blé dans les galeries (SAGE *et al.*, 2007) est, de ce point de vue, un facteur de risque supplémentaire, en maintenant une pression de sélection à bas niveau favorable à l'élimination des individus les plus sensibles et à la sélection des plus résistants. On peut craindre qu'une utilisation plus importante sur le terrain (par exemple une extension vers d'autres campagnols) puisse favoriser la présence plus fréquente d'appâts à base d'anticoagulants potentielle-

ment consommés par d'autres rongeurs et, à terme, plus de résistance sur les populations de campagnols champêtres. L'utilisation d'alternatives (dont des alternatives non chimiques) est le meilleur moyen de prévenir la sélection et le maintien de souches résistantes.

Accepté pour publication,
le 4 novembre 2014.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ANDRU J., COSSON J.F., CALIMAN J.P., BENOIT E. (2013) : "Coumatetralyl résistance of *Rattus tanezumi* infesting oil palm plantations in Indonesia", *Ecotoxicology*, 22(2), 377-386.
- ATTERBY H., KERINS G., MACNICOLL A. (2005) : "Whole-carcass residues of the rodenticide difenacoum in anticoagulant-resistant and-susceptible rat strains (*Rattus norvegicus*)", *Environmental Toxicology and Chemistry*, 24(2), 318-323.
- BAERT K., STUYCK J., BREYNE P., MAES D., CASAER J. (2012) : "Distribution of anticoagulant resistance in the brown rat in Belgium", *Belgian J. of Zoology*, 142(1), 39-48.
- 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*, 48(9), 935-941.
- BOYLE C.M. (1960) : "Case of apparent resistance of *Rattus norvegicus* Berkenhout to anticoagulant poisons", *Nature*, 188, 517.
- BUCKLE A. (2013) : "Anticoagulant resistance in the United Kingdom and a new guideline for the management of resistant infestations of Norway rats (*Rattus norvegicus* Berk.)", *Pest Manage. Sci.*, 69(3), 334-341.
- CŒURDASSIER M., POIRSON C., PAUL J.-P., RIEFFEL D., MICHELAT D., REYMOND D. *et al.* (2011) : "The diet of migrant Red Kites *Milvus milvus* during a Water Vole *Arvicola terrestris* outbreak in eastern France and the associated risk of secondary poisoning by the rodenticide bromadiolone", *Ibis*, 154, 136-146.
- ENDEPOL S., KLEMMANN N., JACOB J., BUCKLE A. P. (2012a) : "Resistance tests and field trials with bromadiolone for the control of Norway rats (*Rattus norvegicus*) on farms in Westphalia, Germany", *Pest Manage. Sci.*, 68, 3, 348-354.
- ENDEPOL S., KLEMMANN N., SONG Y., KOHN M. H. (2012b) : "Vkorc1 variation in house mice during warfarin and difenacoum field trials", *Pest Manage. Sci.*, 69(3), 409-413.
- ERICKSON W., URBAN D. (2002) : *Comparative Rodenticide Risk Assessment*, USEPA, Washington.
- GRANDEMANGE A., KOHN M., LASSEUR R., LONGIN-SAUVAGEON C., BERNY P., BENOIT E. (2009a) : "Consequences of the Y139F Vkorc1 mutation on resistance to AVKs: in-vivo investigation in a 7th generation of congenic Y139F strain of rats", *Pharmacogenetics and Genomics*, 19(10), 742.
- GRANDEMANGE A., LASSEUR R., LONGIN C. (2009b) : "Distribution of VKORC1 single nucleotide polymorphism in wild *Rattus norvegicus* in France", *Pest Manage. Sci.*, 66(3), 270-276.
- GUIDOBONO J.S., LEÓN V., GÓMEZ VILLAFÁÑE I.E., BUSCH M. (2010) : "Bromadiolone susceptibility in wild and laboratory *Mus musculus* L.(house mice) in Buenos Aires, Argentina", *Pest Manage. Sci.*, 66, 2, 162-167.
- HEIBERG A.C. (2009) : "Anticoagulant resistance: a relevant issue in sewer rat (*Rattus norvegicus*) control?", *Pest Manage. Sci.*, 65, 4, 444-449.
- HEIBERG A.C., LEIRS H., SIEGISMUND H.R. (2006) : "Reproductive success of bromadiolone-resistant rats in absence of anticoagulant pressure", *Pest Manage. Sci.*, 62(9), 862-871.

- HODROGE A., LONGIN-SAUVAGEON C., FOUREL I., BENOIT E., LATTARD V. (2011): "Biochemical characterization of spontaneous mutants of rat VKORC1 involved in the resistance to antivitamin K anticoagulants", *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 515, 1-2, 14-20.
- ISHIZUKA M., OKAJIMA F., TANIKAWA T., MIN H., TANAKA K. D., SAKAMOTO K. Q., FUJITA S. (2006): "Elevated Warfarin Metabolism in Warfarin-Resistant Roof Rats (*Rattus rattus*) in Tokyo", *Drug Metabolism and Disposition*, 35, 1, 62-66.
- JACOB J., ENDEPOL S., PELZ H.J., KAMPLING E., COOPER T.G., YEUNG C.H. et al. (2011): "Vitamin K requirement and reproduction in bromadiolone-resistant Norway rats", *Pest Manage. Sci.*, 68, 3, 378-385.
- JOKIC G., VUKSA P., VUKSA M. (2010): "Comparative efficacy of conventional and new rodenticides against *Microtus arvalis* (Pallas, 1778) in wheat and alfalfa crops", *Crop Protection*, 1-5. doi:10.1016/
- LASSEUR R., LONGIN-SAUVAGEON C., VIDEMANN B. (2005): "Warfarin resistance in a French strain of rats", *J. Biochem. Mol. Toxicol.* 19, 6, 379-385.
- LASSEUR R., GRANDEMANGE A., LONGIN-SAUVAGEON C. (2006): "Heterogeneity of the coumarin anticoagulant targeted vitamin K epoxide reduction system", *J. of Biochemical and Molecular Toxicology*, 20, 5, 221-229.
- LI WK., SCHULMAN S., DUTTON RJ., BOYD D. BECKWITH J., RAPOPORT TA. (2010): "Structure of a bacterial homologue of vitamin K epoxide reductase", *Nature*, 463, 7280, 507-512.
- LORIOT M.A., BEAUNE P. (2006): "Vitamin K epoxide reductase: Fresh blood for oral anticoagulant therapies", *La Revue de Médecine Interne, Société Nationale Française de Médecine Interne*, 27(12), 979-982.
- LUND M. (1972): "Rodent resistance to the anticoagulant rodenticides, with particular reference to Denmark", *Bulletin of the World Health Organization*, 47, 5, 611-618.
- MARKUSSEN M., HEIBERG A., ALSBO C., NIELSEN P., KAUPPINEN S., KRISTENSEN M. (2007): "Involvement of hepatic xenobiotic related genes in bromadiolone resistance in wild Norway rats, *Rattus norvegicus* (Berk.)", *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 88(3), 284-295.
- MATAGRIN B., HODROGE A., MONTAGUT-ROMANS A., ANDRU J., FOUREL I., BESSE S. et al. (2013): "New insights into the catalytic mechanism of vitamin K epoxide reductase (VKORC1) - The catalytic properties of the major mutations of rVKORC1 explain the biological cost associated to mutations", *FEBS Open Bio*, 3, 144-150.
- PELZ H., ROST S., HUNERBERG M., FREGIN A., HEIBERG A. (2005): "The Genetic Basis of Resistance to Anticoagulants in Rodents", *Genetics*, 170, 4, 1839-1847.
- PELZ H.J., ROST S., MÜLLER E., ESTHER A., ULRICH R.G., MULLER C.R. (2011): "Distribution and frequency of VKORC1 sequence variants conferring resistance to anticoagulants in *Mus musculus*", *Pest Manage. Sci.*, 68(2), 254-259.
- PERRY L., ADAMS R.D. et al. (2014): "National toxicovigilance for pesticide exposures resulting in health care contact - An example from the UK's national Poison Information Service", *Clinical Toxicology*, 52(5), 549-555.
- SAGE M., CŒURDASSIER M., DEFAUT R., LUCOT É. (2007): "How environment and vole behaviour may impact rodenticide bromadiolone persistence in wheat baits after field control of *Arvicola terrestris*", *Environmental Pollution*, 148, 1, 372-379.
- SONG Y., ENDEPOL S., KLEMMANN N., RICHTER D., MATUSCHKA F.-R., SHIH C.H. et al. (2011): "Adaptive Introgression of Anticoagulant Rodent Poison Resistance by Hybridization between Old World Mice", *Current Biology*, 21(15), 1296-1301.
- TANAKA K. D., KAWAI Y. K., IKENAKA Y., HARUNARI T., TANIKAWA T., FUJITA S., ISHIZUKA M. (2012): "A Novel Mutation in VKORC1 and Its Effect on Enzymatic Activity in Japanese Warfarin-Resistant Rats", *The J. of Veterinary Medical Sci.*, 75, 2, 135-139.
- VEIN J., GRANDEMANGE A., COSSON J.F., BENOIT E., BERNY P. J. (2011): "Are water vole resistant to anticoagulant rodenticides following field treatments?", *Ecotoxicology*, 20, 6, 1432-1441.
- VEIN J., VEY D., FOUREL I., BERNY P. (2013): "Bioaccumulation of chlorophacinone in strains of rats resistant to anticoagulants", *Pest Manage. Sci.*, 69, 3, 397-402.
- WANG J., FENG Z., YAO D., SUI J., ZHONG W., LI M., DAI J. (2008): "Warfarin resistance in *Rattus losea* in Guangdong Province, China", *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 91(2), 90-95.



Association Française pour la Production Fourragère

La revue *Fourrages*

est éditée par l'Association Française pour la Production Fourragère

www.afpf-asso.org



AFPF – Centre Inra – Bât 9 – RD 10 – 78026 Versailles Cedex – France

Tél. : +33.01.30.21.99.59 – Fax : +33.01.30.83.34.49 – Mail : afpf.versailles@gmail.com

Association Française pour la Production Fourragère