

Résistance aux anticoagulants rodenticides chez les rongeurs sauvages en milieu urbain et rural - conséquences en matière de gestion

Virginie LATTARD



Unité 1233 RS2GP

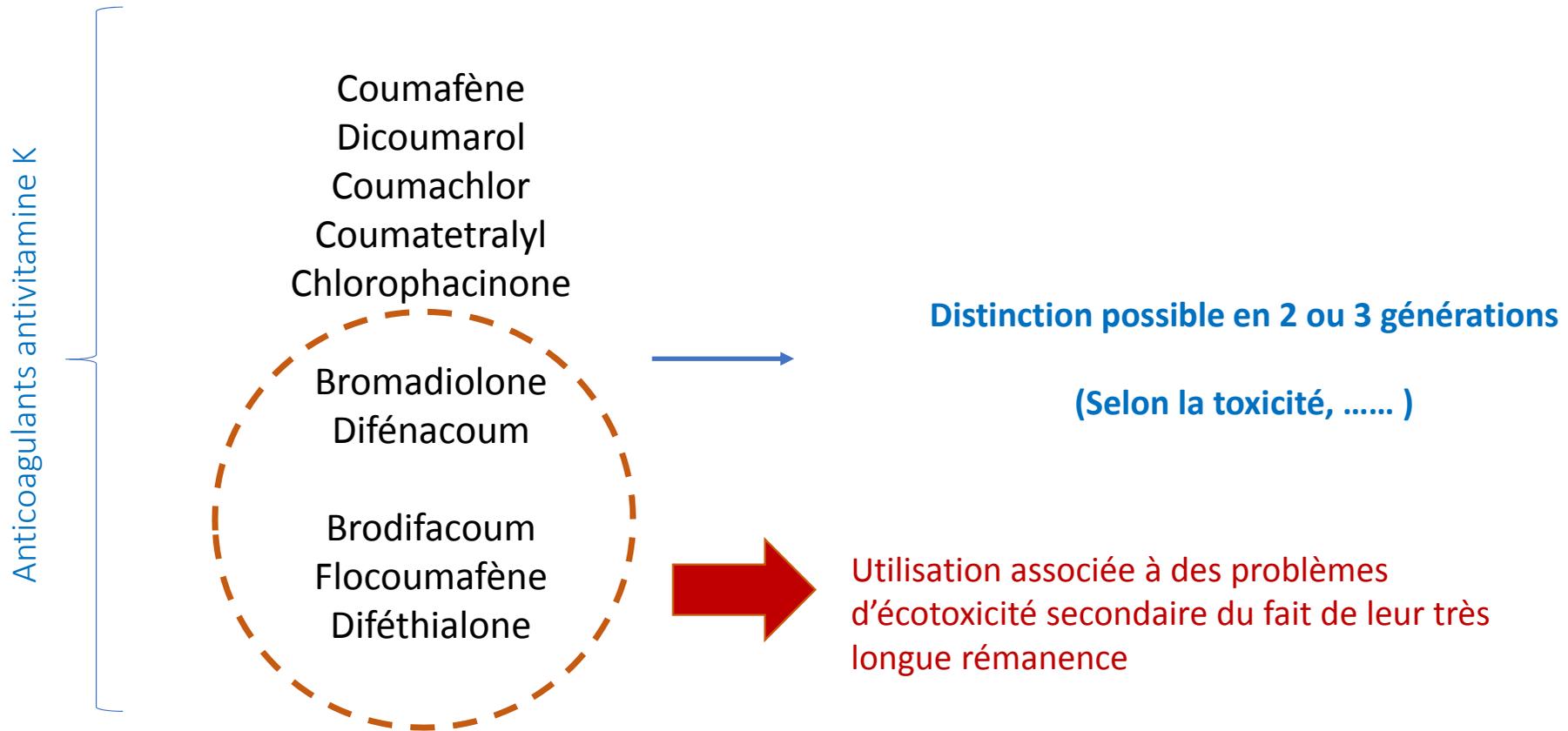
« Rongeurs Sauvages – Risques Sanitaires et Gestion des Populations »

La lutte chimique contre les rongeurs sauvages rats bruns/noirs, souris, et campagnols

Les solutions chimiques disponibles ou probablement à venir

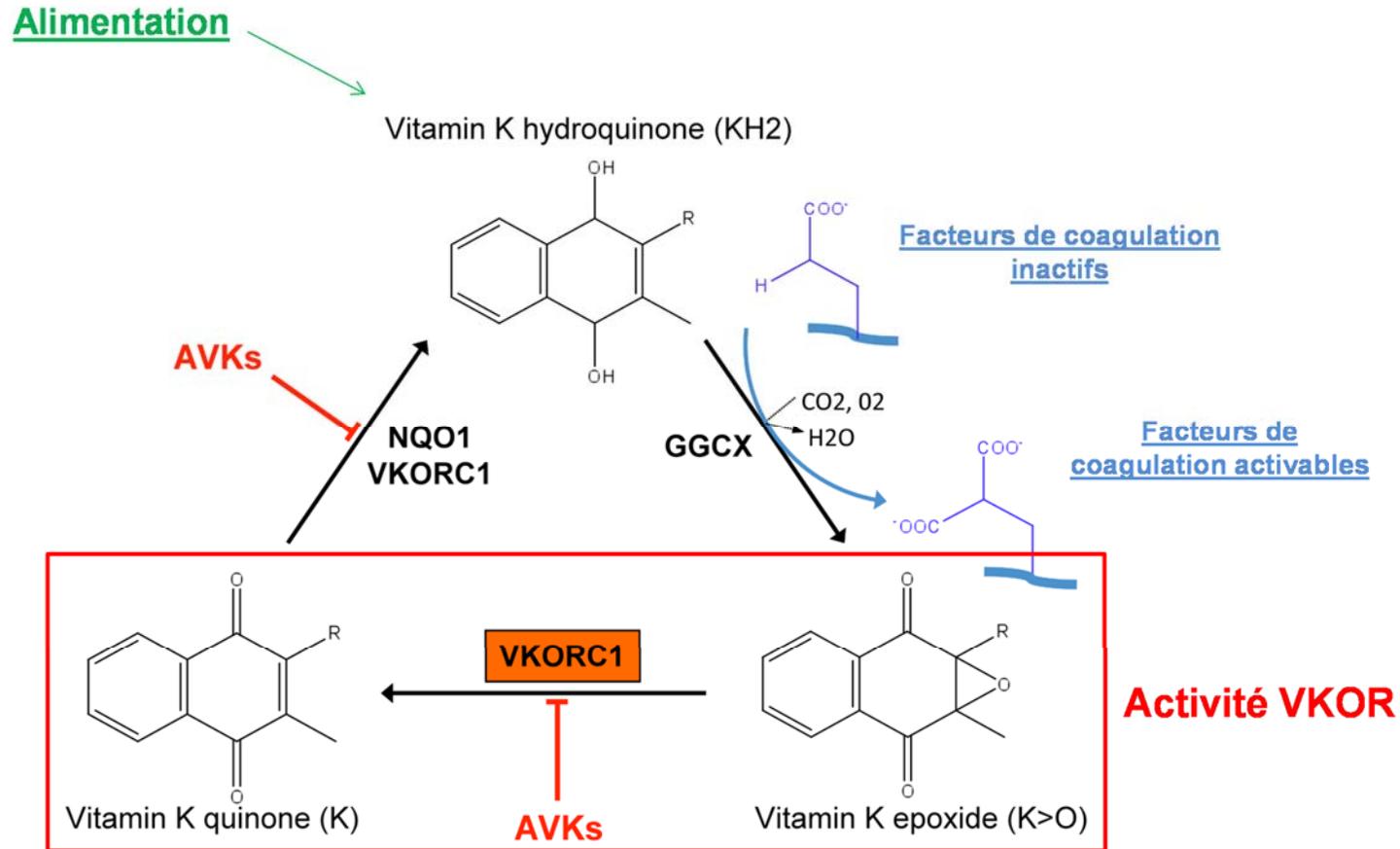
- Anticoagulants antivitamine K
- Chloralose (souris) – action dépendante de la température
- Vitamine D – toxicité primaire majeure
- Phosphore de zinc – toxicité primaire / effet répulsif / pb aversion alimentaire

Les anticoagulants à notre disposition



La lutte chimique contre les rongeurs sauvages rats, souris, campagnols

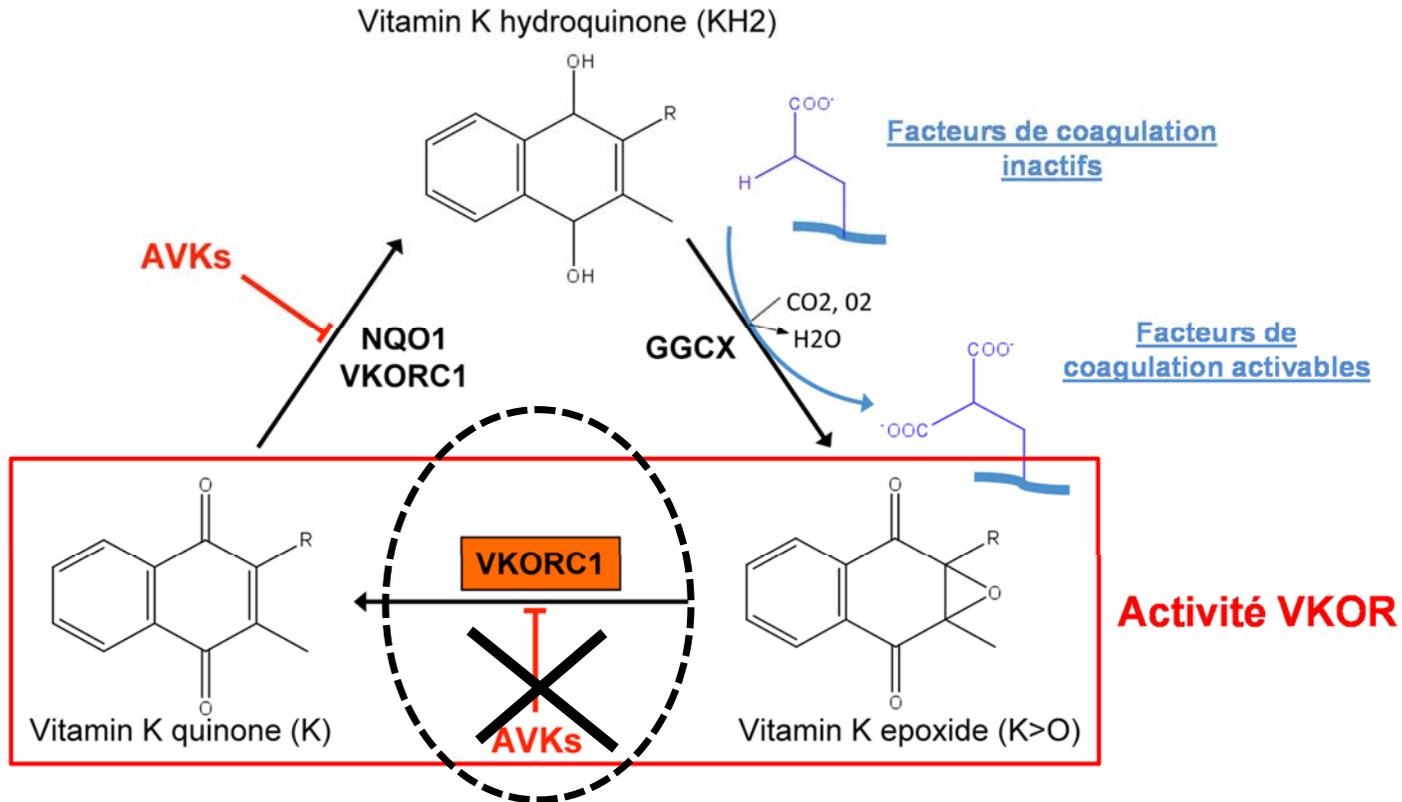
La cible des rodenticides anticoagulants : la VKORC1



La lutte chimique contre les rongeurs sauvages rats, souris, campagnols

Support de la résistance de cible aux rodenticides anticoagulants : la VKORC1

Alimentation

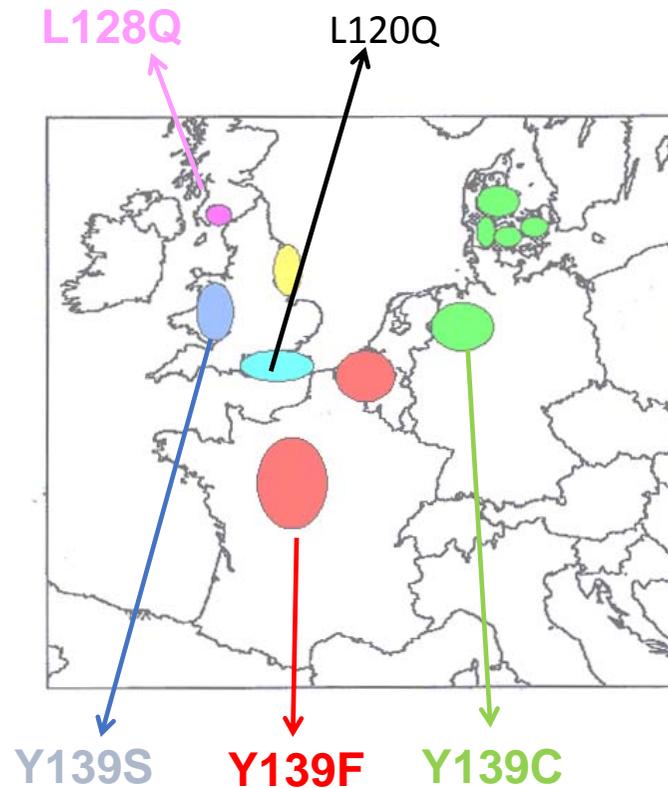


MUTATIONS IDENTIFIEES

Résistance de cible chez les rongeurs

Historiquement chez le rat brun, **une quinzaine de mutations** de *Vkorc1* décrites à travers le monde,

EN EUROPE : chez le rat brun, 5 mutations principales



Pour la souris, le rat noir et la campagnol terrestre ?????

Etude de la résistance de cible chez les rongeurs sauvages



CAUSALITE ?

- À l'échelle de la France métropolitaine (coll. PCO)
- A l'échelle des villes (coll. municipalité Paris, Lyon, Vienne (Autriche))
- A l'échelle d'un élevage
- A l'échelle des DROM – Martinique, Réunion (contexte leptospirosique)
- Afrique (Tunisie, Tchad, Cote d'Ivoire, Liban) – faible pression de sélection

Caractérisation des conséquences catalytiques des mutations du gène Vkorc1

- Expression protéines recombinantes en levures
- Mesure activité VKOR +/- AVK
- K_m , V_{max} , K_i ,

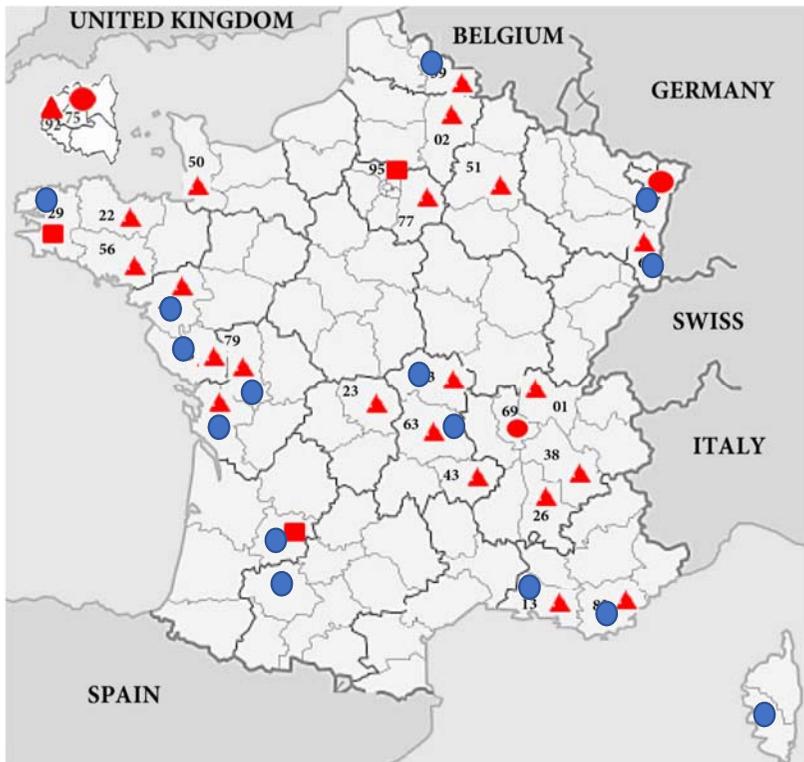
Facteurs de résistance = K_i VKORC1 WT / K_i VKORC1 mutée

Introgression de la mutation dans un génome d'animaux de laboratoire

- Etude du phénotype de résistance
- Comparaison avec le phénotype initial

1- Etude en France métropolitaine

Etude de la résistance de cible chez la souris domestique en France



Mus musculus

266 échantillons reçus de PCO

27 départements en France

65 sites

Rattus rattus

219 échantillons reçus de PCO

15 départements en France

36 sites

Rattus norvegicus

180 échantillons reçus de PCO

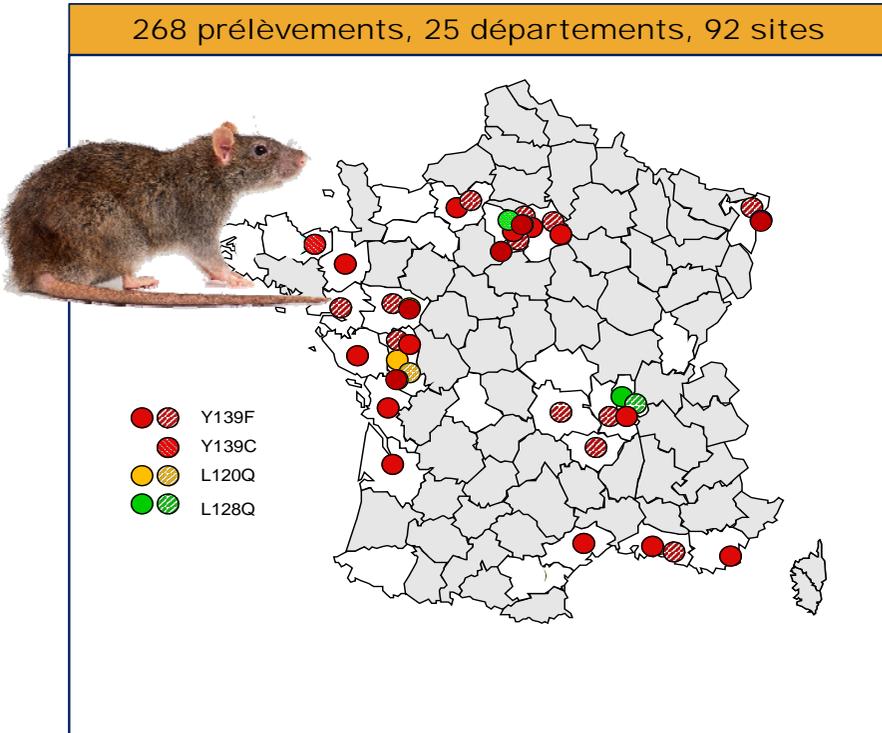
18 départements en France

51 sites

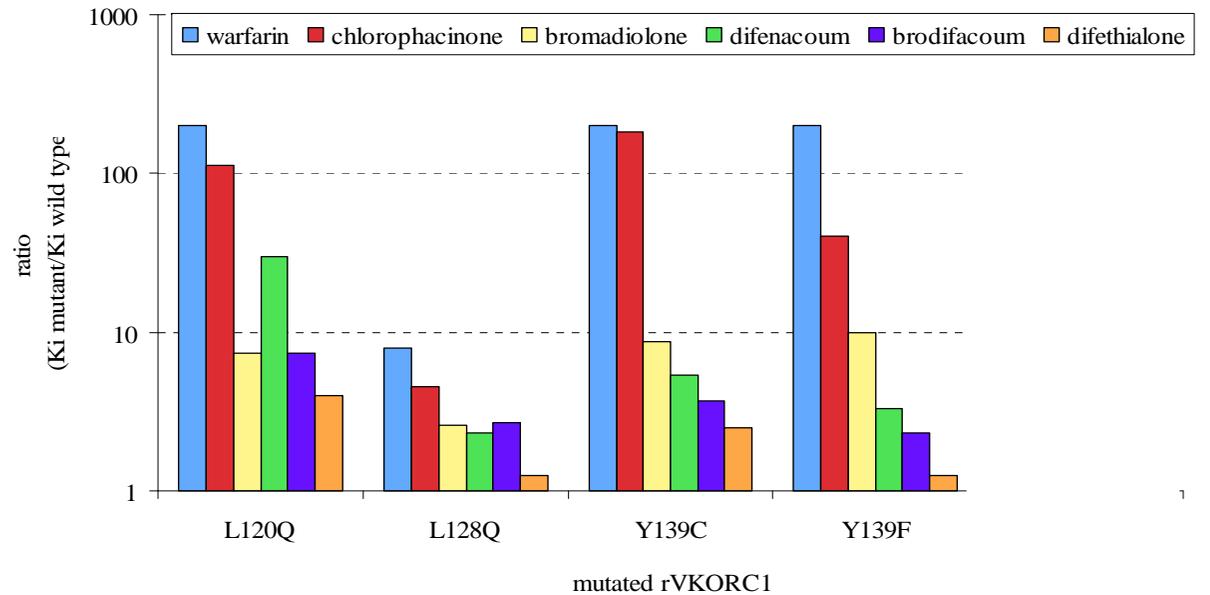
(Étude ultérieure en 2010)

Résistance de cible chez le rat brun en France

Distribution en France des mutations du gène *Vkorc1* chez le rat brun *Rattus norvegicus* (2010)



Facteurs de résistance induites par les mutations du gène *Vkorc1* chez le rat brun *Rattus norvegicus*

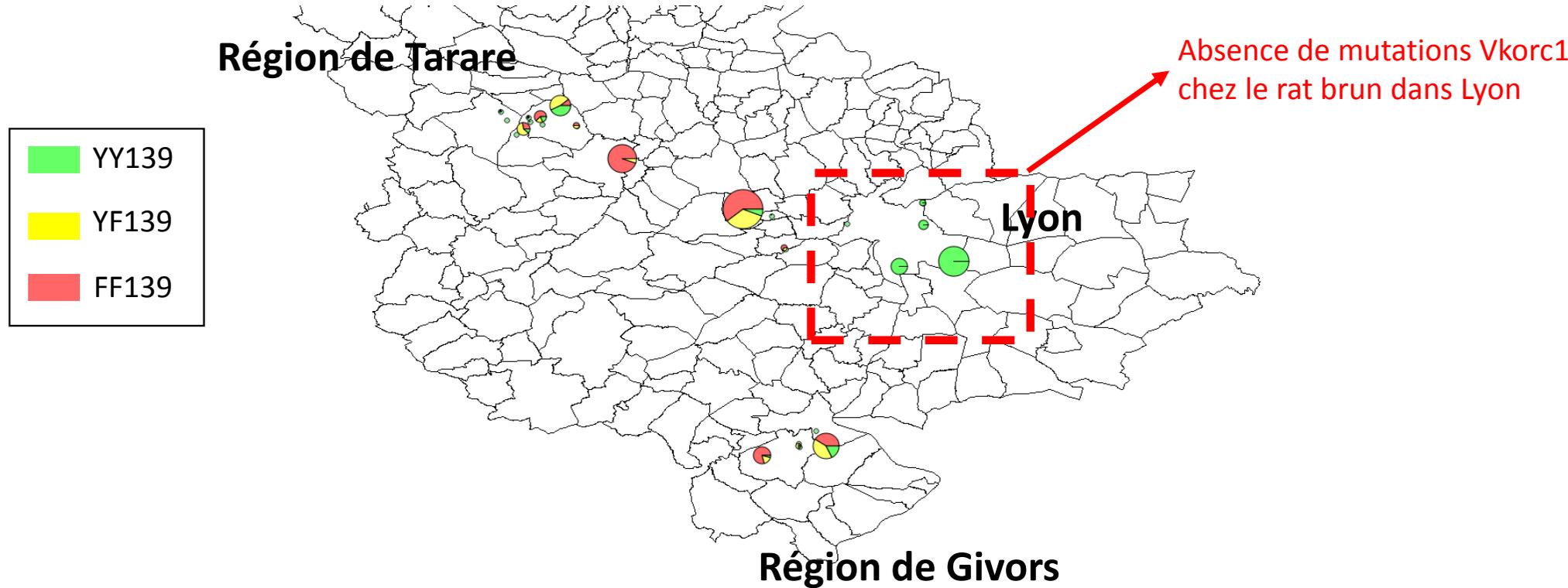


En 2010, fréquence allélique Y139F en France de **21%**

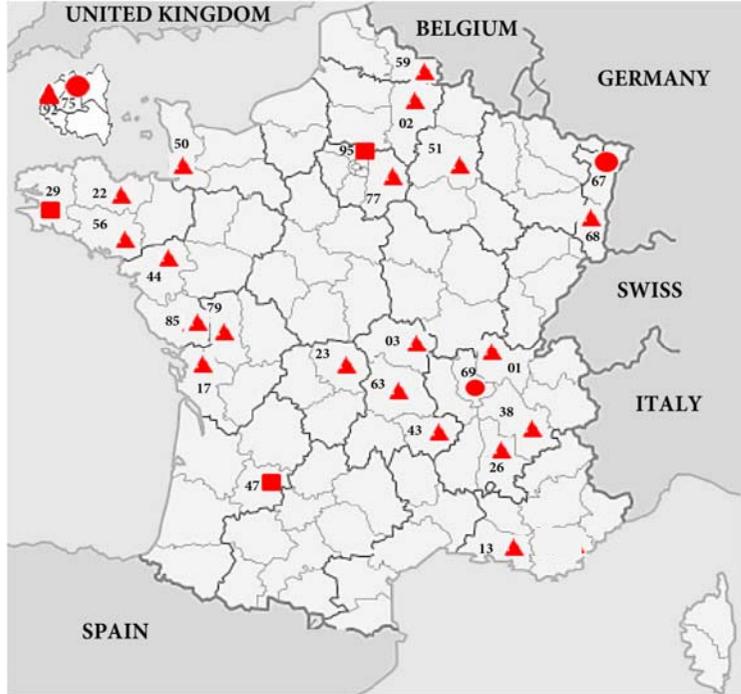
En 2014-15, fréquence allélique de **60%** (180 rats, 18 départements, 51 sites)

Résistance de cible chez le rat brun à Lyon et en région Ouest Lyonnaise

Allèles de résistance dans le Rhône



Etude de la résistance de cible chez la souris domestique en France



266 échantillons
reçus de PCO

avec des
mutations de
Vkorc1

sans mutation de
Vkorc1

France : 65%

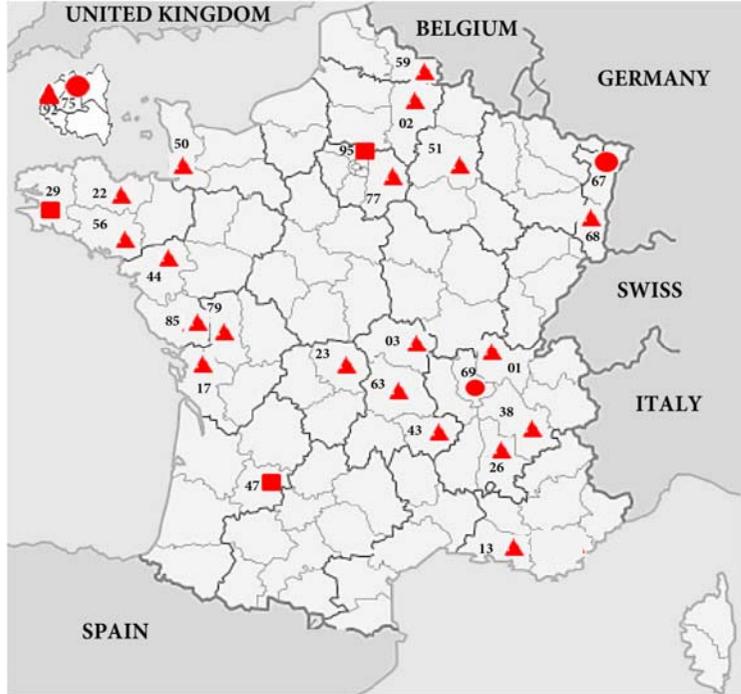
35%

Allemagne : 90.6%

9.4%

(Pelz et al, 2010)

Etude de la résistance de cible chez la souris domestique en France



266 échantillons
reçus de PCO

avec des
mutations de
Vkorc1

sans mutation de
Vkorc1

80% homozygotes
20% hétérozygotes

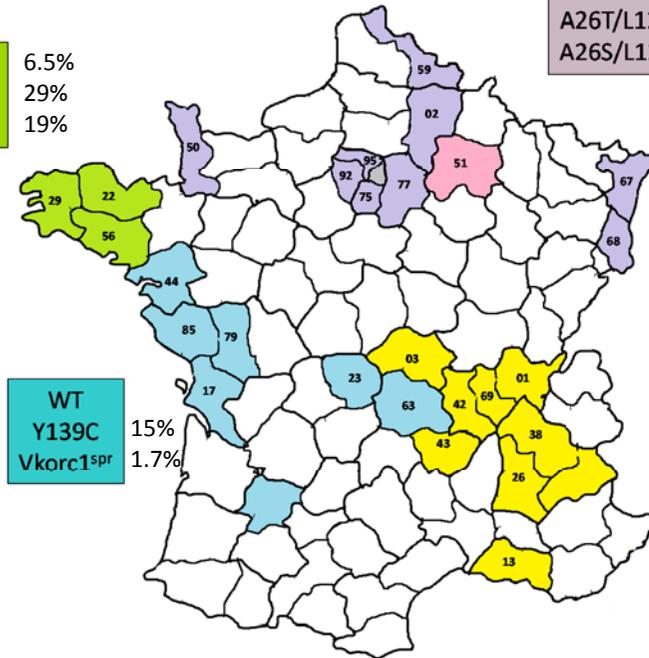
Etude de la résistance de cible chez la souris domestique en France



A26T	4.3%
L128S	38%
Y139C	9%
Vkorc1 ^{spr}	8.5%
A26T/L128S	19%
A26S/L128S	2.4%

W59G	6.5%
L124M	29%
W59G/L124M	19%

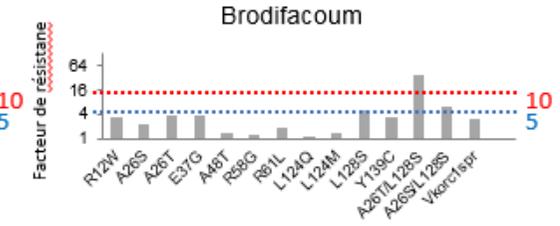
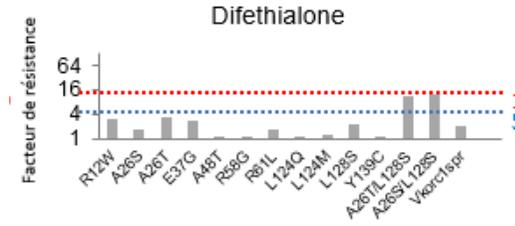
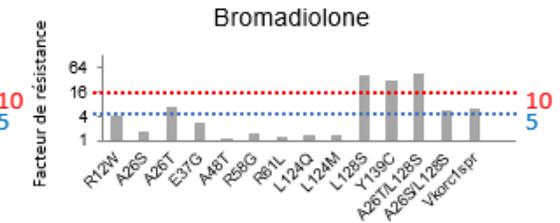
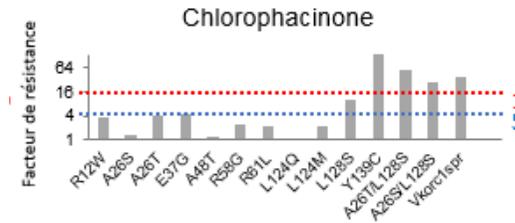
W59G	33%
L128S	17%
W59G/L128S	17%



WT	15%
Y139C	1.7%
Vkorc1 ^{spr}	1.7%

A26S	1%
L128S	6.5%
Y139C	18.6%
Vkorc1 ^{spr}	43%

Facteurs de résistance



Double-mutants résistants même aux molécules de 2nd génération – faible fréquence allélique sur la France mais localement pouvant être forte..... Quelle évolution future avec la pression de sélection permanente ?



Etude de la résistance de cible chez la souris domestique en France

Dans une ferme de bovins charollais de la Loire : agriculteur atteint de leptospirose, 80% d'avortements dans l'élevage, séropositivité des vaches

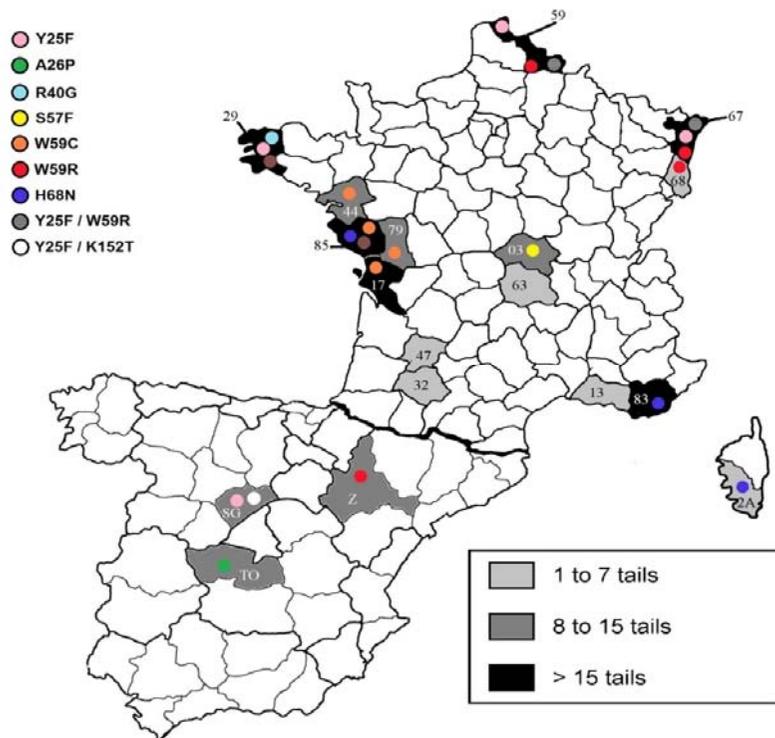
Mice	Sex	Leptospires carriage		VKORC1 mutations			Resistance to AVK
		Species	Serogroup	Exon 1	Exon 2	Exon 3	
S1	Male	L. Interrogans & Kirschneri	Grippotyphosa*	WT	WT	Y139C***	+++
S2	Male	L. kirschneri	Icterohaemorrhagiae	WT	WT	Y139C***	+++
S3	Male	X	X	WT	WT	WT	-
S4	Female	X	X	R12W/A26S/E37E**	WT	WT	+
S5	Female	L. kirschneri	Grippotyphosa*	R12W/A26S/E37E/A48T** *	R61L***	WT	+++
S6	Male	X	X	WT	WT	WT	-
S7	Female	X	X	WT	WT	WT	-
S8	Female	X	X	WT	WT	WT	-
S9	Female	L. interrogans	Failed analyses	WT	WT	Y139C***	+++
S10	Male	L. biflexa	ND	WT	WT	WT	-
S11	Male	L. kirschneri	Icterohaemorrhagiae	WT	WT	WT	-
S12	Female	L. biflexa	ND	R12W/A26S/A48T**	R61L**	WT	+ to +++



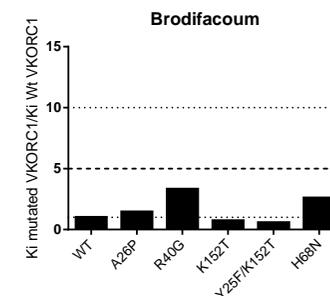
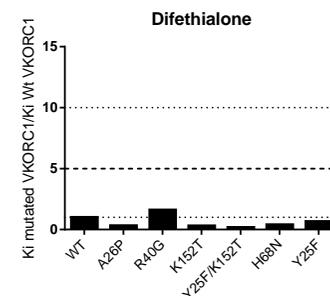
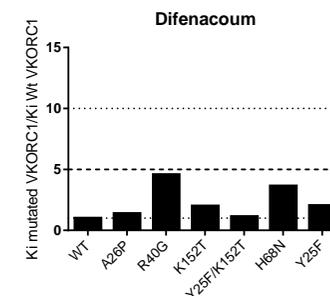
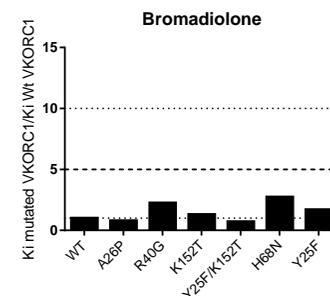
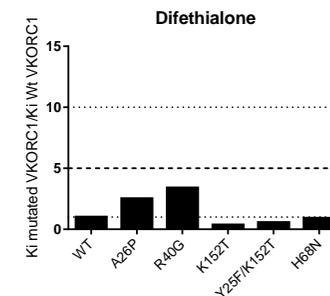
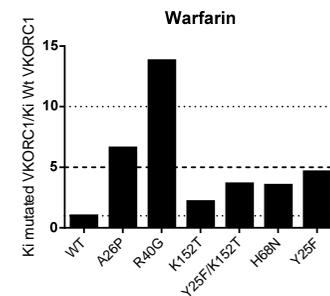
Conséquences en matière de gestion : nécessité d'utiliser les rodenticides les plus toxiques et les plus écotoxiques pour la faune domestique et sauvage

Résistance de cible chez le rat noir *Rattus rattus*

Distribution en France des mutations du gène *Vkorc1* chez le rat noir *Rattus rattus*



Facteurs de résistance



21 prélèvements, 15 départements français + 3 zones administratives espagnols, 40 sites

Comparaison résistance de cible chez les rongeurs en France

Rats bruns en France



Une mutation largement prédominante (60%) conférant des niveaux de résistance très forts à une grande partie des rodenticides anticoagulants à l'exception des 3^{ème} générations



Augmentation prévisible de la fréquence

Souris en France



7 mutations retrouvés (fréquence allélique ~ 20%) dont 3 conférant des niveaux de résistance très forts à une grande partie des rodenticides anticoagulants à l'exception des 3^{ème} générations



Recombinaison entre les mutations
Émergence de double mutants résistants à toutes les molécules
Augmentation de la fréquence

Rats noirs en France



9 mutations retrouvés (fréquence allélique pouvant atteindre 20%) mais résistance associée très faible quel que soit le rodenticide anticoagulant utilisé



????

2- Les études dans des contextes de gestion différents de la France métropolitaine

- Mastomys en Guinée pour prévenir la transmission de la maladie de Lassa (Collaboration avec Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine – pas de gestion chimique)
- Rongeurs au Tchad, en Tunisie et au Liban (Programme Hubert Curien) – peu de mutations et nature des mutations différentes de celles retrouvées en Europe – faible gestion chimique
- Rongeurs en Martinique – forte gestion chimique

Utilisation des rodenticides en Martinique

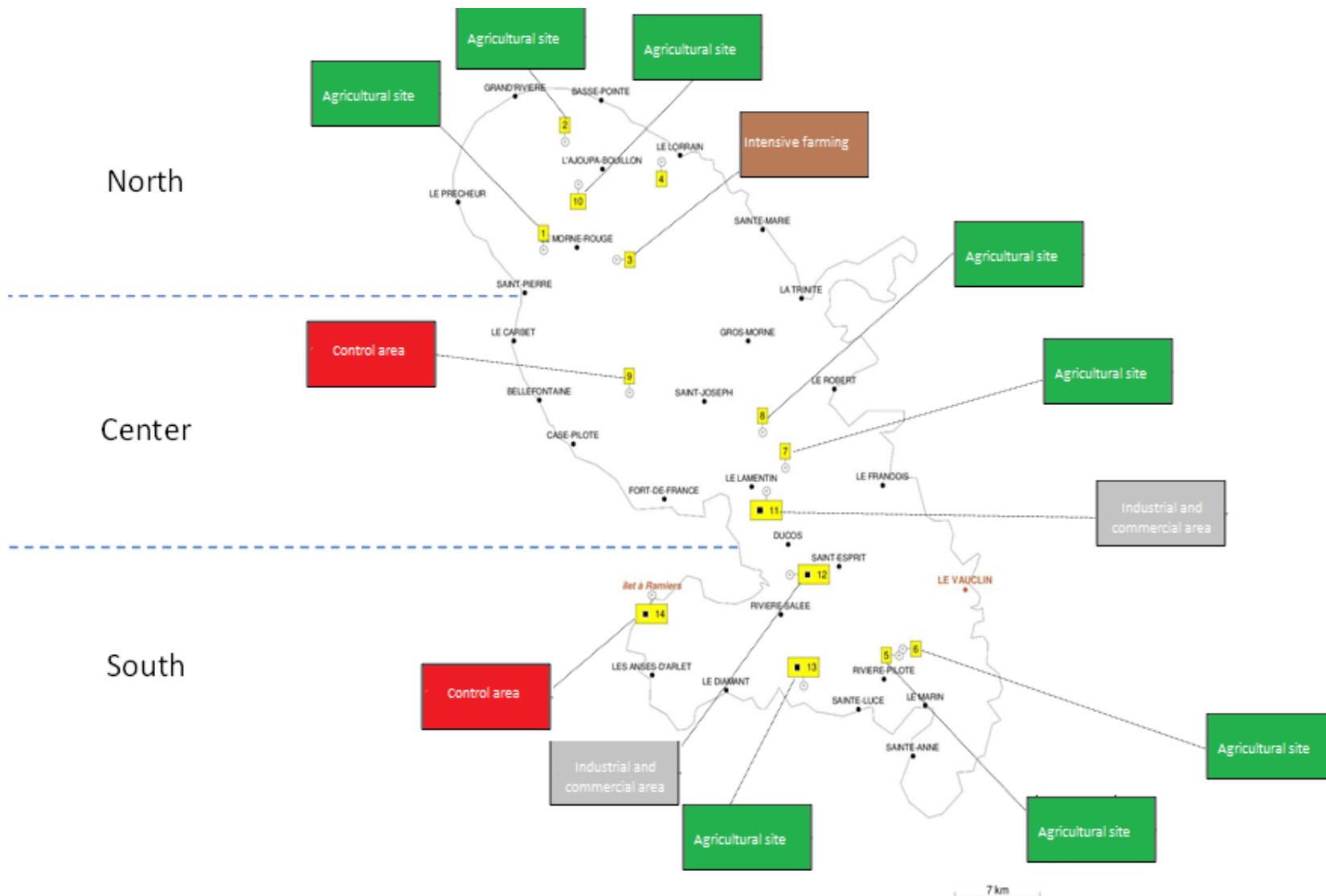
Loi européenne : distinction Biocide / Produits de protection des plantes

En France : le seul PPP : bromadiolone

Mais en Martinique du fait de la nécessité de maîtrise de la leptospirose, arrêté préfectoral prévoyant l'usage potentiel de tous les rodenticides en PPP

Nécessité d'une étude de résistance pour optimiser l'efficacité des campagnes de gestion des rongeurs

Site d'étude : 14 sites différents répartis de façon homogène

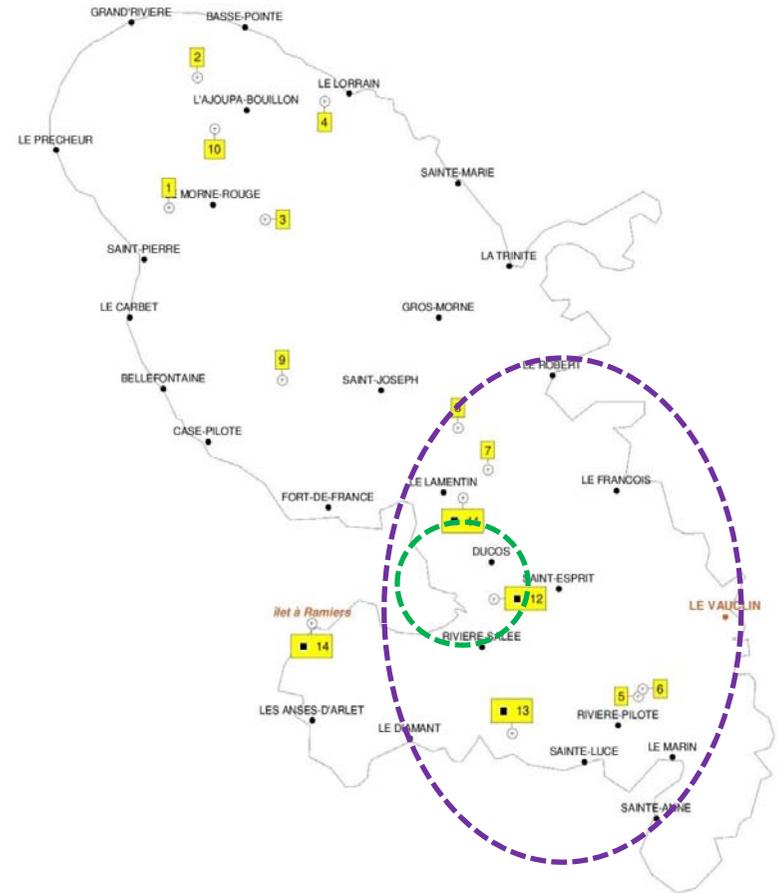
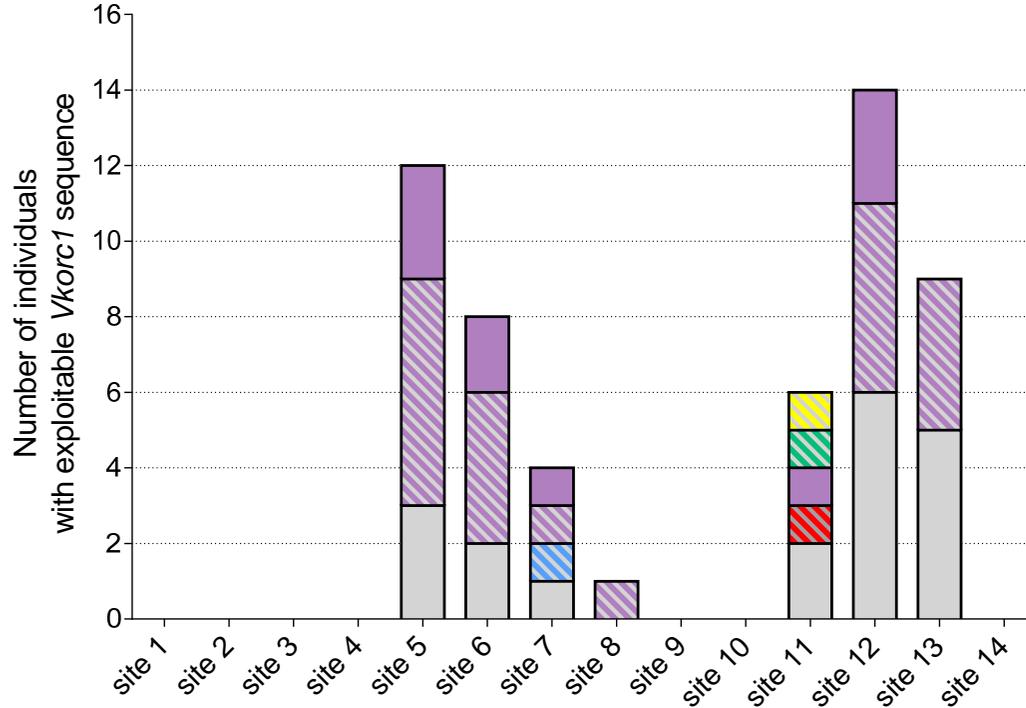
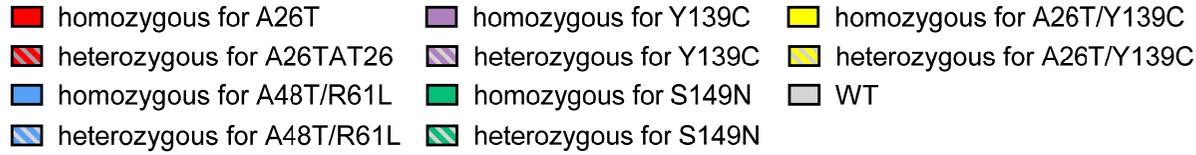


Mutations Vkorc1 chez les rongeurs en Martinique

Species	Nucleotide mutation	Protein mutation	Type of mutation	Exon	Allelic frequency in rodents sampling
Mus musculus	G76A	A26T	Missense	1	0.9
	G142A/G976T	A48T/R61L	Missense	1/2	1.9
	A2223G	Y139C	Missense	3	39.6
	G76A/A2223G	A26T/Y139C	Missense	1/3	0.9
	G2253A	S149N	Missense	3	0.9
Rattus rattus	C1009A	H68N	Missense	2	2.6
	G1997A	A115T	Missense	3	0.9
	T2039A	Y129N	Missense	3	0.9
Rattus norvegicus	C1140T	H68H	Silent	2	93.3

Conséquences en matière de gestion ????

Souris domestique en Martinique



Mutations Vkorc1 détectées sur tous les sites où des souris ont été capturées
 Mutation Y139C = fréquence allélique 40%

Merci de votre attention.

QUESTIONS ?

