

# RODENTICIDES

KODENTICIDES?

Cours de 5 année

# INTRODUCTION



*Souris*



*Rat*



*surmulet*

## DEFINITION

Substance active ou Préparation  
ayant la propriété de Tuer les Rongeurs  
nuisibles pour l'homme.



*campagnol*



*Ragondin*



*Taupe*

# INTRODUCTION

## ➤ **Rongeurs**

- Ordre des rodentiens
- Mammifères végétariens à dentures différentes
- Détruisent les cultures
- Provoquent des dégâts dans les habitations
- Vecteur d'épidémies (germes pathogènes, d'ectoparasites)
- Reproduction rapide: maturité sexuelle à 6 mois,  
10 petits par portée, 5 portées par an.

## ➤ **Rodenticides**

- Moyen de lutte:
  - Dans l'environnement domestique;
  - En milieu rural;
  - Dans l'industrie agroalimentaire.
- Nécessité à la fois économique et hygiénique

# INTRODUCTION



## Action non sélective

### Risque toxique pour les espèces non cibles:

- ⇒ Lagomorphes (lapin, lièvre) ++++
- ⇒ Carnivores domestiques +++
- ⇒ Espèce humaine



## Circonstances de l'intoxication

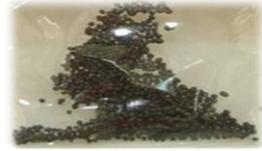
Accidentelle: chez l'enfant +++

Contamination du talc au Vietnam en 1981 (177 enfants DCD),  
Consommation de riz traité au brodifacoum (Sumatra).

Suicidaire ou criminelle: absorption massive chez l'adulte

Exposition professionnelle: synthèse, formulation,  
conditionnement

# INTRODUCTION



## Présentation: *(support attractif)*

- ✘ Poudres de piste: *poisons de piste*
- ✘ Concentrats huileux: 0,25 à 1%.
- ✘ Appâts prêts à l'emploi: *céréales enrobées (0,005 à 0,025%)*
- ✘ Fumigations.



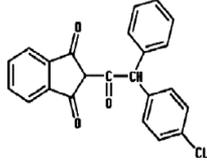
# Classification



Selon le mode d'action

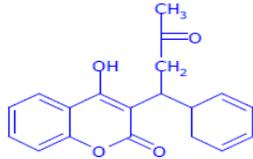
Antivitamines K

Indanedione



Chlorophacinone

OH-4 coumarine



Warfarine

Selon leur nature chimique

Convulsivants

Crimidine

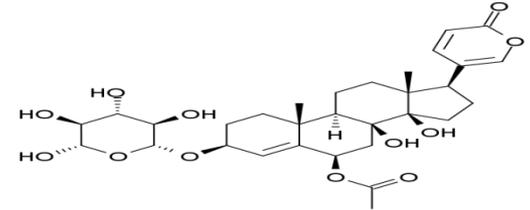
Strychnine

Alpha chloralose

Selon leur délai d'action

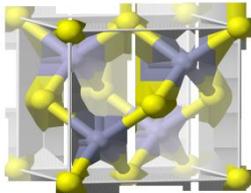
Cardiotoxiques

Scilliroside



Cytotoxiques

PHOSPHURE

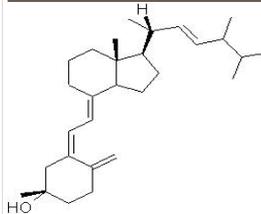


PHOSPHINE

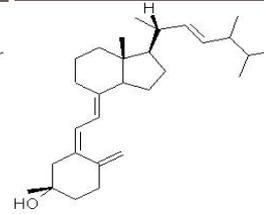


Hypercalcémiants

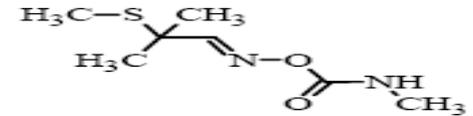
CALCIFÉROL



Cholocalciférol



**CARBAMATES**



*Aldicarb (Temik)*

Autres

THALLIUM

# Classification



Selon le mode d'action

Selon leur nature chimique

Selon leur délai d'action

Organiques

Naturels

Silliroside, Strychnine

Synthétiques

Anticoagulants, ANTU

Gazeux

Hydrogène phosphoré

anhydride sulfureux

Acide cyanhydrique

Minéraux

Arsenic

Phosphore et phosphures

Sels de thallium

# Classification



Selon le mode d'action

Selon leur nature chimique

Selon leur délai d'action

Aigue

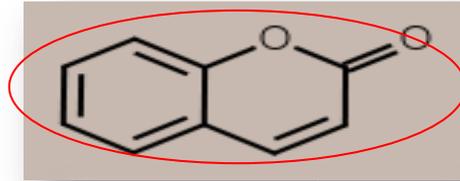
- Mort violente dès la 1<sup>ère</sup> ingestion
  - Refus de l'appât chez les survivants → effet non durable.
  - Très dangereux pour l'homme et les animaux domestiques
- Ex : les sels de thallium; scilliroside, phosphure de zinc;

Chroniques

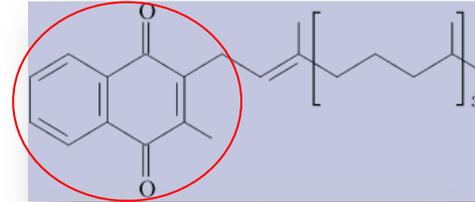
- N'agissent qu'après l'ingestion répétée mais la méfiance de l'animal n'est pas alertée.
  - La mort ne survient pas de façon violente et immédiate.
- Ex : Les anticoagulants, les hypercalcémiantes

# Les ANTIVITAMINES K

## Composés organiques de synthèse

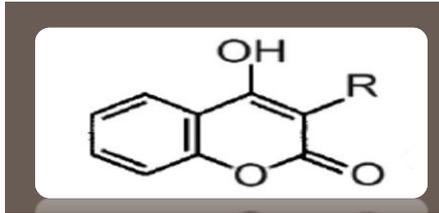


Coumarine

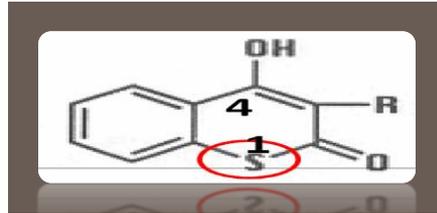


Vitamine K

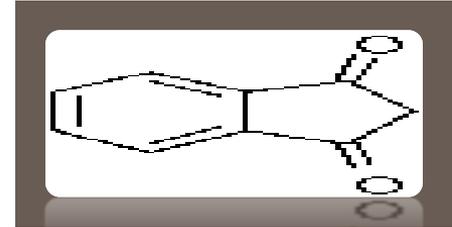
Noyau OH-4  
coumarine



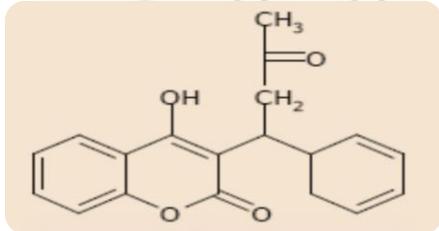
Noyau OH-4  
benzothiopyranone



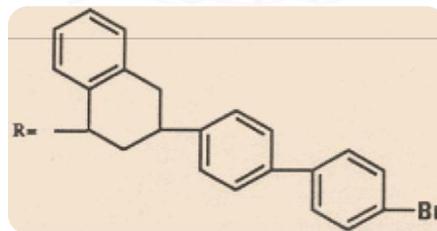
Noyau indanedione



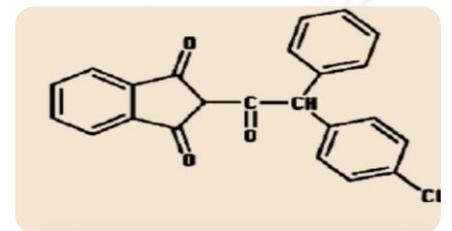
DÉFINITION



Coumafène



Diféthialone



Chlorophacinone

# Les ANTIVITAMINES K

## Ordre de toxicité

1ère génération	2ème génération	3ème génération :
Toxiques par ingestion répétée, fixation hépatique (7jours environ),	Toxiques par ingestion unique, fixation hépatique 2 - 3 semaines,	Toxiques par ingestion unique fixation hépatique > 3 semaines,
Toxicité modérée	Toxicité forte	Toxicité très forte
Coumafène, Chlorophacinone,	Bromadiolone, Difénacoum	Brodifacoum, Diféthialone

CLASSIFICATION

## Les ANTIVITAMINES K

Conditionnée par caractère: acide faible, liposoluble.

<b>Absorption</b>	<i>orale +++ Biodisponibilité voisine de 100% Pic plasmatique en 1 h</i>
<b>Distribution</b>	<i>Fixation protéines plasmatiques 98-99% Distribution tissulaire foie, rein +++ Traverse la BP</i>
<b>Métabolisme</b>	<i>Via la CYT P450 Réactions: Hydroxylations; glucurono, sulfoconjugaison. ⇒ Inactivation</i>
<b>Elimination</b>	<i>Possibilité de CEH Urine Demi-vie longue différente en fonction des générations</i>

CINÉTIQUE

# Les ANTIVITAMINES K

**Analogie structurale avec la vitamine K**

**Inactivation enzymatique**  
*(epoxyde réductase, quinone hydroxylase)*

**Inhibition de synthèse des facteurs**  
Vitamine K dépendant

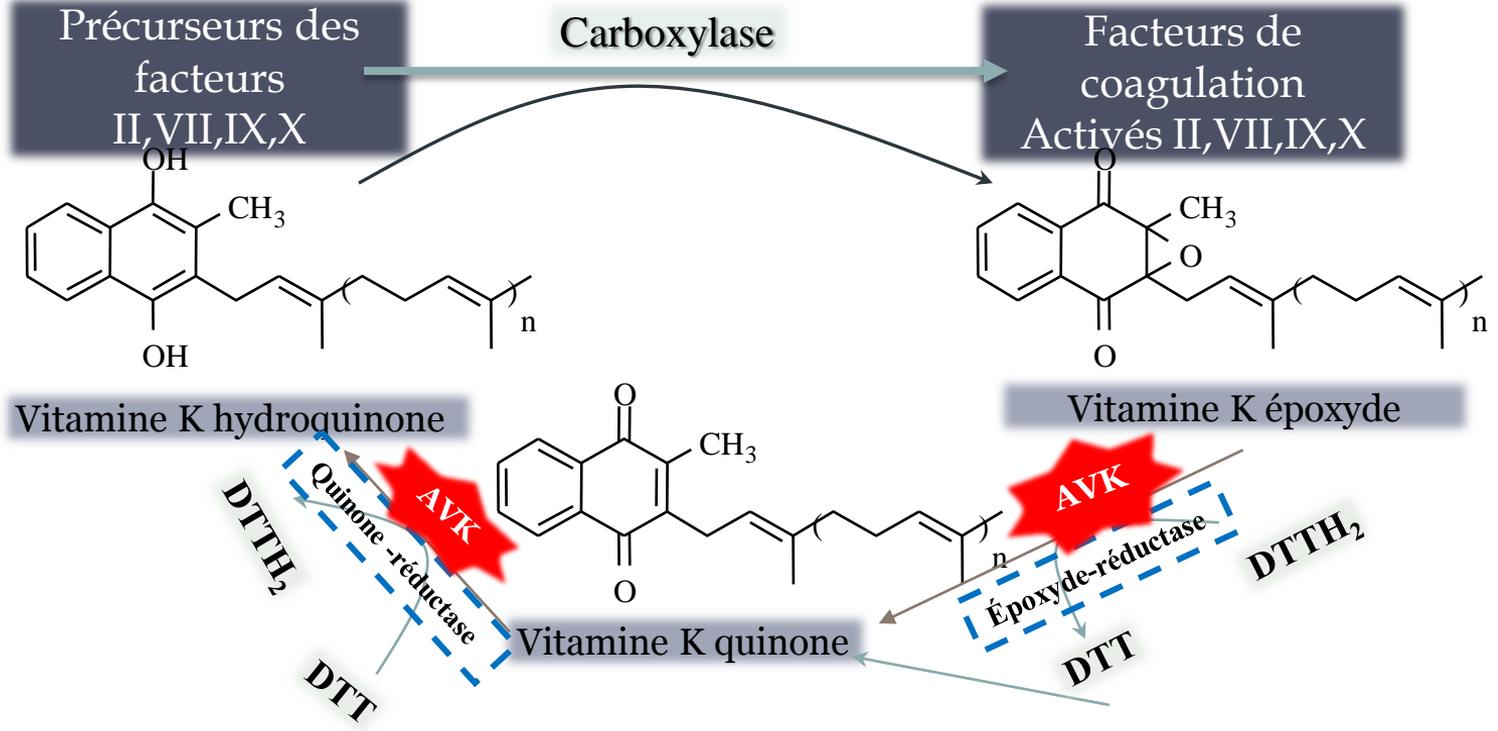
**Troubles de l'hémostase secondaire**

**TOXICODYNAMIE**

# Les ANTIVITAMINES K



TOXICODYNAMIE



Cycle de la vitamine K et mode d'action des AVK

# Les ANTIVITAMINES K

**Analogie structurale avec la vitamine K**

**Inactivation enzymatique**  
(*epoxyde réductase, quinone hydroxylase*)

**Inhibition de synthèse des facteurs**  
Vitamine K dépendant *PPSB*

**Troubles de l'hémostase secondaire**

- *Carence en 1 facteur suffit à empêcher l'hémostase II.*
- *Action retardée sur l'hémostase car :*
  - ⇒ *Les facteurs de coagulation sont présents et activés à tout instant*
  - ⇒ *La vit K1 est disponible sous forme active pendant environ 24h.*

**Toxicodynamie**



# Les ANTIVITAMINES K



SYMPTOMATOLOGIE

## Signes cliniques

*Délai d'apparition:  $\geq 48$  h (épuisement facteurs coagulation).*

*Syndrome **HÉMORRAGIQUE** sans tropisme défini:*

*purpura, Hémorragies diffuses, Hématomes*

*Dyspnée (hémothorax) gravissime (« mort subite »)*

*Convulsions*

## Diagnostic

*Anamnèse/clinique*

*↑ conjointe TQ et TCK sans altération hémostasie I*

*Dosage AVK (HPLC, CPG, fluorométrie, spectrométrie)*

## Toxicité chronique

*Non irritants*

*Non cancérigènes*

**Térogène**

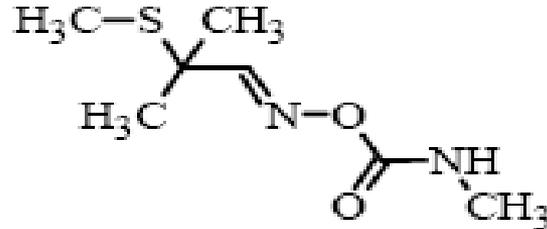
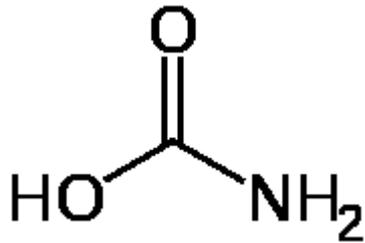
*-DL50 (rat) de la warfarine : 20 à 100 mg/kg.*

*-DL50 des dérivés de 2e génération : 0,3 à 20 mg/kg.*

## Les carbamates

Ce vaste groupe regroupe les dérivés de l'acide carbamique, comprenant un grand nombre de fongicides et d'herbicides.

Produits uniquement synthétiques (sauf physostigmine qui est une phytotoxine naturelle)



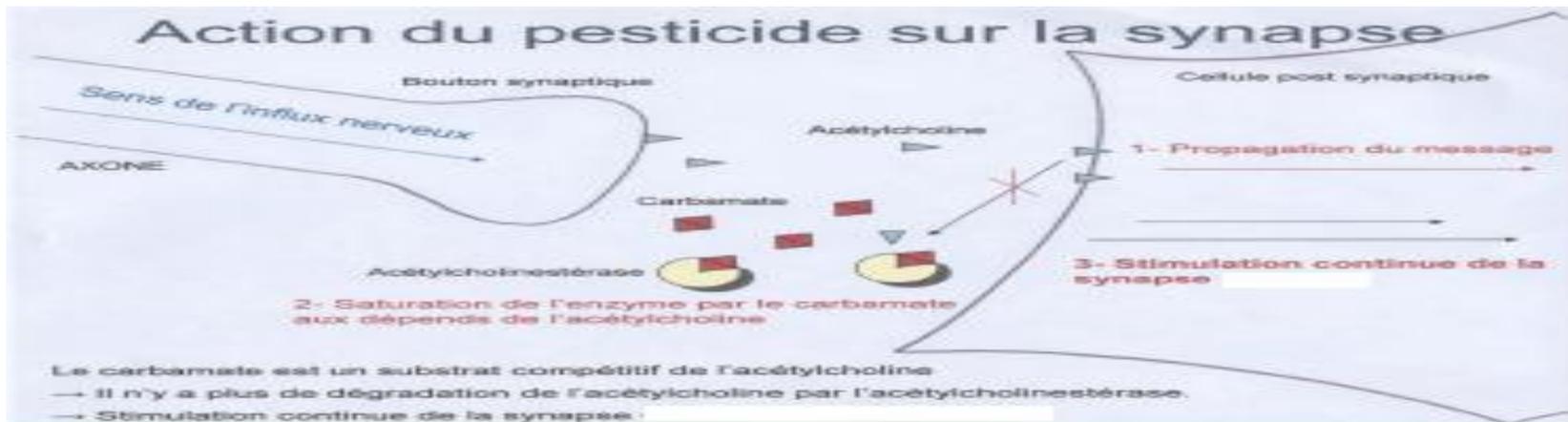
Aldicarb (Temik)

## Les carbamates

Les carbamates réagissent avec les estérases par lesquelles ils sont hydrolysés, Le mécanisme de l'inhibition résulte de la fixation des carbamates sur une sérine du site catalytique, donnant naissance à une enzyme carbamylée stable par rapport à l'enzyme acétylé formé naturellement.

La réactivation de l'enzyme carbamylée est cependant plus rapide et donc l'inhibition de l'acétylcholinestérase est transitoire.

Mode d'action



# Les carbamates



SYMPTOMATOLOGIE

<b>Manifestations muscariniques (atteinte du système autonome parasympathique)</b>	
Pupilles	Myosis
Pulmonaire	Bronchoconstriction, bronchorrhée, dyspnée, cyanose, oedème pulmonaire
Gastro-intestinale	Anorexie, vomissements, diarrhée, crampes, ténésme
Glandes sudoripares	Diaphorèse
Glandes salivaires	Hypersalivation
Glandes lacrymales	Larmoiement
Cardio-vasculaires	Bradycardie, hypotension
Corps ciliaires	Vision trouble
Vessie	Rétention urinaire
<b>Manifestations nicotiques</b>	
Muscles striés	(atteinte du système somatique) Fasciculations musculaires, crampes, faiblesse et paralysie musculaires, aréflexie
Ganglions sympathiques	(atteinte du système autonome sympathique) Hypertension, tachycardie, mydriase, pâleur
<b>Manifestations du système nerveux central</b>	
Agitation, trémulations, confusion, somnolence, coma, convulsions, dépression des centres respiratoire et cardiovasculaire	

## Les carbamates



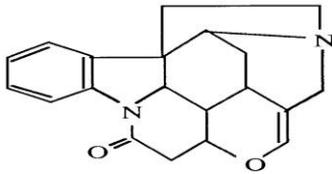
Toxicologie

	Solide (orale)	Liquide (orale)	Solide(dermique)	Liquide (dermique)
Aldicarb (DL50)	5 mg/kg	20 mg/kg	10 mg/kg	40 mg/kg
Carbaryl (DL50)	500 mg/kg	2000 mg/kg	1000 mg/kg	4000 mg/kg

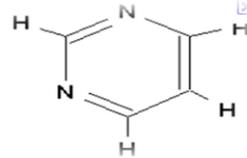


STRYCHNINE

Alcaloïde

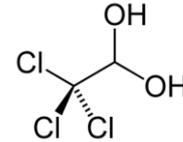
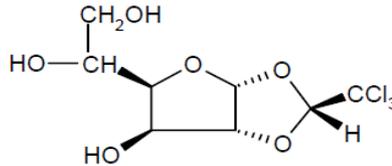


Alcaloïde très toxique  
extrait de la noix  
vomique



CRIMIDINE

D chloré de la  
pyrimidine



A- CHLORALOSE

**Glucochloral**

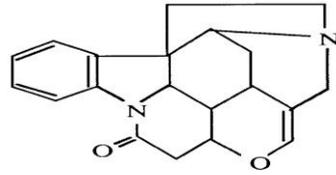
glucose +hydrate de chloral.



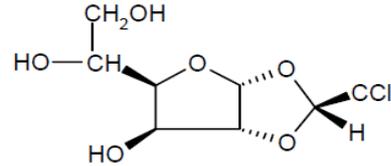
sous forme de poudre ou  
d'appâts dont les  
concentrations varient de  
10 à 100 %.



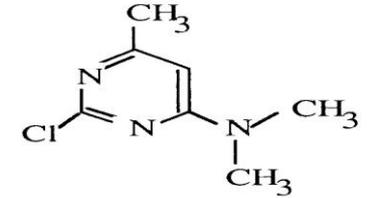
CINÉTIQUE



STRYCHNINE



CRIMIDINE



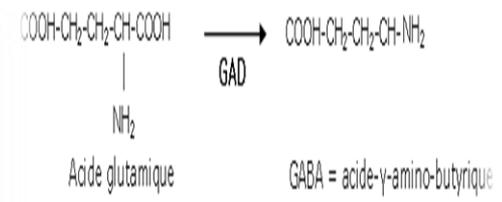
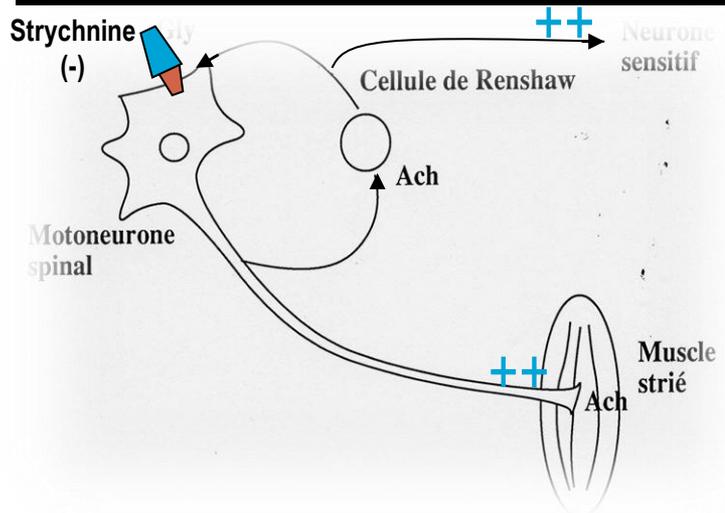
A- CHLORALOSE

	STRYCHNINE	CRIMIDINE	A- CHLORALOSE
<b>Absorption</b>	Intestinale		
<b>Distribution</b>	foie, rein		Tissus adipeux; SNC BP (+), lait (+)
<b>Métabolisme</b>	Oxydation		<ul style="list-style-type: none"> <li>Hydrolyse: chloral</li> <li>Réduction</li> <li>Glucuronoconjugaison</li> </ul>
<b>Elimination</b>	Urinaire: Mb oxydés		Urinaire



Mode d'action

	STRYCHNINE	CRIMIDINE	A- CHLORALOSE
	Stimulation du SNC	Stimulation du SNC	Dépresseur du SNC
Action centrale (SNC)	(-) Rc la glycine (AntC) (-) Rc GABA ⇒ hyperexcitabilité NM.	Analogie structurale Vit B6 ⇒ (-) MB Glu ⇒ ↓ GABA	



# Les Convulsivants

Etude clinique



Toxicité

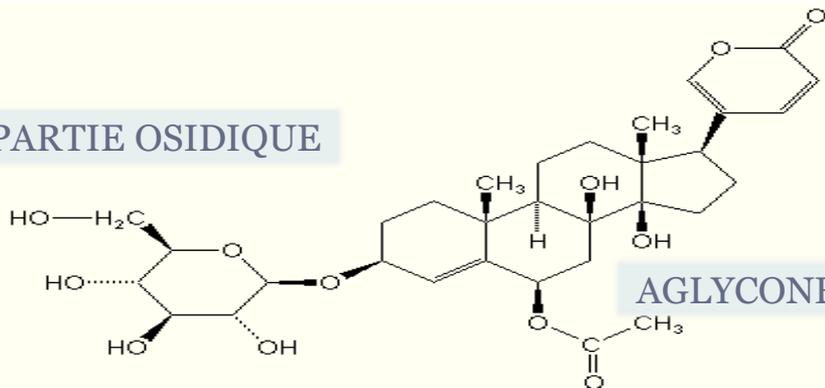
	STRYCHNINE	CRIMIDINE	A- CHLORALOSE
	Stimulation du SNC	Stimulation du SNC	Dépresseur du SNC
Symptomatologie de l'intoxication	Hypertonie, hyperesthésie <45 min	Modification comportement Salivation modérée <1h	Ébriété Sédation
	Crises toniques, hyperesthésie Hyperthermie	Crises toniques coma, puis crises tonico-cloniques Hyperthermie	coma Convulsions généralisées
	asphyxie, mort	Coma, asphyxie, mort	Hypersécrétion bronchique, Dépression respiratoire
	<24 h	12 - 48 h	Myoclonies
	Dtox	D tox 20 mg. DL 30 mg ~ 100 mg	

## Les Cardiotoxiques: SCILLIROSIDE

- Glucoside extrait du bulbe de la scille rouge (*Scilla maritima*) apparenté chimiquement et pharmacologiquement aux digitaliques cardiotoniques.
- Propriétés convulsivantes et cardiotoxiques
- Très efficace chez les rongeurs (DL<sub>50</sub> = 0.4 mg/kg chez le rat et de 0.17 mg/kg chez la souris)
- Structure comportant une partie aglycone responsable de l'activité et une partie osidique.



PARTIE OSIDIQUE



- Raticide sélectif
- Très stable

### ➤ PEU TOXIQUE POUR L'HOMME :

Action émétisante

→ Mauvaise absorption digestive

### ➤ Analogie structurale avec les **DIGITALIQUES:** **TOXICITÉ CARDIAQUE**

#### • Effet sur le système cardio vasculaire:



- Inhibition pompe Na/K
- ↑ Calcium intra cellulaire
- Hyperexcitabilité myocardique

#### • Effet sur le système nerveux



- Parasympathomimétique
- Stimulation du centre bulbaire du vomissement ⇒ Vomissements importants



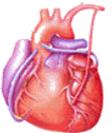
Tableau clinique rapide ≈ « intoxication digitalique »

### Phase initiale

- Vomissements, diarrhée
- Troubles nerveux : Troubles neurosensoriels, convulsions tonocloniques, ataxie, tremblements, mydriase.

### Phase cardiaque

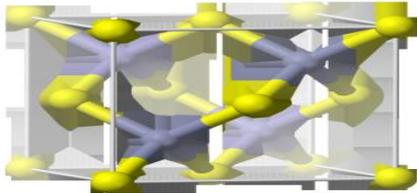
- Troubles de la conduction et de l'automatisme
  - Bradycardie sinusale (para sympathomimétique)
  - Bloc Auriculo Ventriculaire
  - Tachycardie ventriculaire ou fibrillation
- Mort après 6 à 48h



# Les Cytotoxiques :

PHOSPHORE

Rouge/Blanc



PHOSPHURE

de Zn, d'Al et de Mg



PHOSPHINE

$\text{PH}_3$



Structure

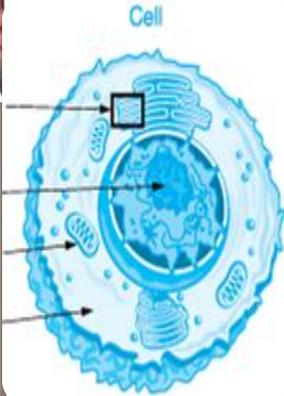
# Les Cytotoxiques :

## PHOSPHORE

Lésions du RE et désagrégation des polyribosomes (hépatocyte)

↓ de  $\Sigma$  protéique (VLDL) nécessaire au transport des TG  
⇒ Accumulation des TG dans le foie  
⇒ **Stéatose** et **Fibrose**

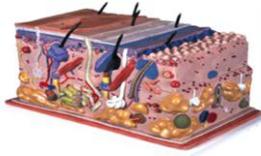
Mécanisme d'action



## Les Cytotoxiques :

Toxicité AIGUE

PHOSPHORE



Brûlures suivies d'une intoxication systémique responsable de nécrose hépatique et rénale.



1/2H après : des symptômes d'irritation gastro-intestinale sévère  
Cette première phase qui dure environ 24 heures peut être suivie d'une période de latence durant qq heures à qq jrs:  
Douleurs abdominales, nausées, vomissements, hématomèse, oligurie, confusion mentale, convulsions, coma et mort.

TOXICITÉ

## Les Cytotoxiques :

Toxicité CHRONIQUE

PHOSPHORE



- Asthénie, Douleurs abdominales.
- Nécrose osseuse (des maxillaires )
- Une atteinte hépatorénale.

TOXICITÉ

# Les Cytotoxiques :

Toxicité CHRONIQUE

PHOSPHURE

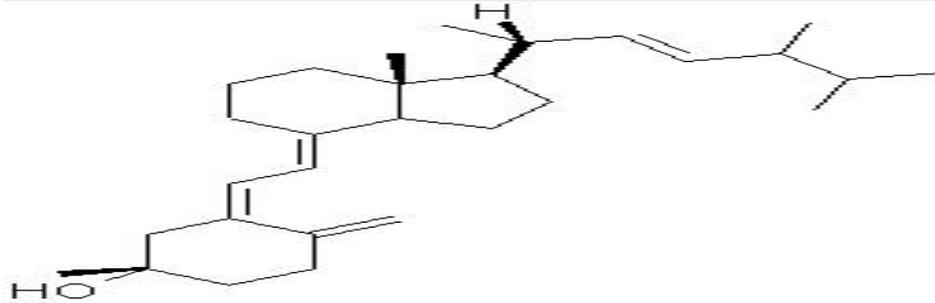


- ☞ Mis au contact de l'eau ou d'acides dilués, les phosphures libèrent le gaz toxique hydrogène phosphoré «  $\text{PH}_3$  »
- ☞ Risque d'oedème pulmonaire et de choc cardiogénique

TOXICITÉ

# Les HYPERCALCÉMIANTS:

## Cholecalciférol (VitD3)



STRUCTURE

## Les HYPERCALCÉMIANTS:

### Dose PHYSIOLOGIQUE

- ☞ Elle permet l'absorption de **calcium** par l'intestin,
- ☞ la réabsorption du **calcium** et du **phosphore** par les reins.
- ☞ Elle fixe le Ca sur l'os

### Dose TOXIQUE

- ☞ Libération du CALCIUM de ses sites de stockage entraînant:

### HYPERCALCÉMIE

- Risque cardiaque
- Calcifications des tissus mous.

- ☞ Toxicité directe par dégénérescence osseuse.

# Les HYPERCALCÉMIANTS:

Délai : 1 à 3 jours après ingestion

## ☞ NEUROMUSCULAIRES

excitabilité musculaire : coma (convulsions)



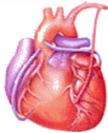
## ☞ DIGESTIFS

Vomissements, constipation, diarrhée  
Hémorragies digestives (calcifications)



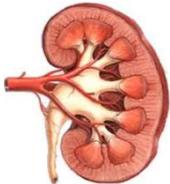
## ☞ CARDIO-RESPIRATOIRES

Ca = troubles conduction  
Fibrillation Ventriculaire  
Hémorragies pulmonaires, calcification, mort



## ☞ RÉNAUX

Déshydratation ( Ca = dilution urine, non compensée)  
Calcification => IRA

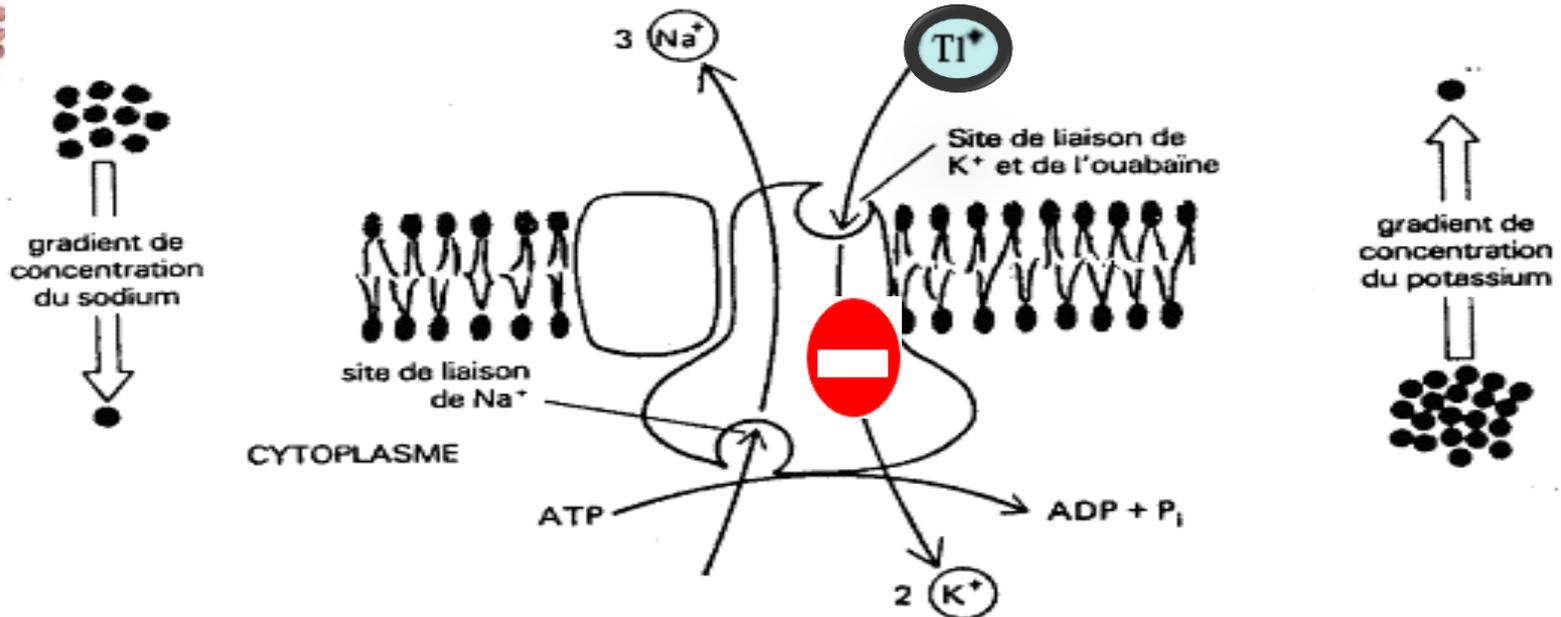


CLINIQUE

# THALLIUM

L'ion  $Tl^+$  peut remplacer le  $K^+$  dans tout les systèmes cellulaires comme la pompe  $Na^+/K^+ATPase$  et provoque ainsi une **altération du métabolisme intra et extra cellulaire des ions**

Mécanisme d'action



## Toxicité AIGUE

### Triade

**1. Troubles digestifs :(12-24h):** NVDDa

**2. Poly neuropathie : (1-5j):**

- **Périphérique** : paresthésie ,hyperesthésie, neuropathie optique.
- **Centrale** : céphalées , irritabilité ,agitation et agressivité et plus rarement , délire, hallucinations, convulsion et coma

**3. Alopécie** : la chute de cheveux commence 10 j après l'ingestion et évolue vers une alopécie complète en 3 à 4 S

## Toxicité CHRONIQUE

### Signes peu spécifiques

- ☞ Douleurs dans les membres, dans le dos.
- ☞ Poussées de température,
- ☞ Troubles mentaux,
- ☞ Hypertension,
- ☞ Albuminurie,
- ☞ Constipation

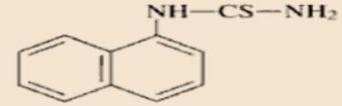
Clinique

# ANTU

## Toxicité AIGUE

- ☞ Toux;
- ☞ Dyspnée, cyanose:
- ☞ Œdème pulmonaire (altération de la perméabilité de l'endothélium capillaire pulmonaire par la production d'H<sub>2</sub>S endogène à partir d'ANTU)

ANTU ( $\alpha$ -NAPHTYL THIOURÉE)



## Toxicité CHRONIQUE

- ☞ La découverte d'un cancer de la vessie chez deux travailleurs utilisant ce corps suggère que l'ANTU est cancérogène

Clinique

## EVACUATEUR

### *Lavage gastrique*

Lavage gastrique : si ingestion récente (<4h)

- ☞ **Les anticoagulants**
- ☞ **Le chloralose**
- ☞ **Phosphore** LG par une solution à permanganate de K
- ☞ **Strychnine et crimidine** LG Contre Indiqué car il peut déclencher des accès de contractures

### *Charbon activé*

- ☞ **Anticoagulants**
- ☞ **convulsivants**
- ☞ **Strychnine et crimidine** administré après traitement des convulsions.
- ☞ **Chloralose**
- ☞ **Les cardiotoxiques**
- ☞ **Le scilliroside**

# TRAITEMENT des intoxications

Evacuateur

SYMPTOMATIQUE

<i>Anticoagulants</i>	<b>Suivi TQ</b> à 48 et 96 h environ (si augmentation à 48h) <b>Restauration volémie</b> si nécessaire: Transfusion sang <b>Restauration hémostase</b>
<i>Strychnine et crimidine</i>	<b>Benzodiazépine en IV:</b> diazépam (10 à 20 mg), clonazepam (1 mg) <b>Correction de l' acidose, troubles hydro électrolytique</b> <b>Vitamine B6 seule</b> (crimidine) 20-25 mg/kg IV
<i>Chloralose</i>	<b>Réchauffer le malade</b> Traitement des <b>convulsions</b> Lutte contre <b>hypersécrétion</b> :atropine
<i>Scilliroside</i>	<b>Correction des troubles hydro-électrolytiques</b> <b>Correction des troubles nerveux :</b> diazépam <b>Correction des troubles cardiaques</b> Bradycardie sinusale (Atropine) Troubles ventriculaires (Lidocaïne )

# TRAITEMENT des intoxications

EVACUATEUR

SYMPTOMATIQUE

EPURATEUR

*Phosphore*

**L'exsanguino-transfusion** pratiquée dans les 8 heures améliore nettement le pronostic

# TRAITEMENT des intoxications

EVACUATEUR

SYMPTOMATIQUE

EPURATEUR

SPÉCIFIQUE

**ANTICOAGULANTS**

Vitamine K1

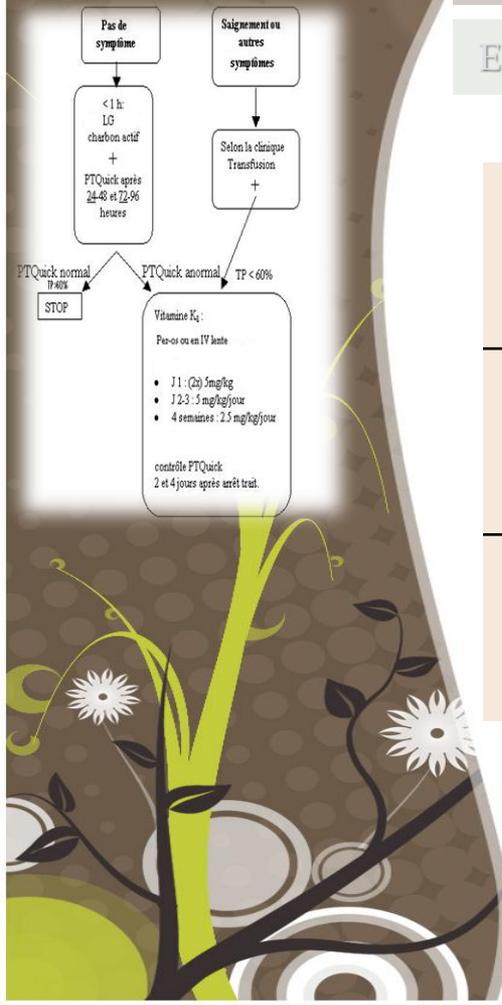
**SCILLIROSIDE**

Fragments Fab antidigoxine ( Anticorps spécifiques)

**THALLIUM**

Au niveau de tube digestif, le **Bleu de Prusse** (hexacyanoferrate ferrique de potassium) échange son **K** contre du **Tl** , ainsi il **bloque** l'absorption

RODENTICIDES



Le diagnostic de ses intoxications repose sur:

- l'anamnèse confrontant les éléments cliniques,
- le bilan biologique: mesure du TP, TCQ, ...
- identification du produit:
  - ❖ Rechercher l'emballage du produit d'origine.
  - ❖ Identifier la nature chimique de la spécialité commerciale.
  - ❖ Analyse des produits non identifiés
  - ❖ Mesure de l'Activité Cholinergique

**Milieu d'analyse:** *Sang, Urine, LG, Produit Formulé, Eau, Sol,*

**Extraction :** différentes techniques *liquide/liquide, SPE, SPME,*

## 1. Méthodes Colorimétriques

## 2. Méthodes Chromatographiques

### A. Chromatographie liquide

CCM

HPLC

LC-MS

LC-MS-MS

### B. Chromatographie phase Gazeuze

GC-MS