



Rodenticides

Rodenticides

L. Gamelin *, P. Harry

Centre antipoison interrégional, 49933 Angers cedex 09, CHU,
4, rue Larrey, 49933 Angers cedex 09, France

MOTS CLÉS

Rodenticides ;
Rodenticides
anticoagulants ;
Chloralose ;
Crimidine ;
Scilliroside ;
Cholécalciférol ;
Strychnine ;
Monofluoroacétate
sodique ;
Pyriminil ;
Tétramine

Résumé Le contrôle des rongeurs nuisibles fait appel à de nombreuses spécialités d'usage courant et facilement disponibles dans l'environnement domestique. De ce fait, ces produits sont volontiers responsables d'intoxications accidentelles ou volontaires. Les rodenticides appartiennent à des familles chimiques très diverses. Les spécialités à activité anticoagulante sont les plus largement répandues. Leur mode d'action est un blocage du cycle de la vitamine K, réduisant ainsi la synthèse des facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K avec hypocoagulabilité et risque de complication hémorragique majeure. D'autres substances sont responsables de convulsions pouvant mettre en jeu le pronostic vital en l'absence de prise en charge médicale précoce et adaptée. La plupart des rodenticides à usage domestique font l'objet d'une réglementation stricte visant à limiter les risques toxiques chez l'homme. Cependant, certains détournements d'usage de produits strictement réservés aux professionnels peuvent conduire à des intoxications graves. Par ailleurs, le stockage de vieux produits retirés du commerce ou l'importation frauduleuse de spécialités étrangères expose à des risques toxiques sérieux. Le traitement de ces intoxications est symptomatique pour une grande part, la vitamine K₁ étant l'antidote spécifique des troubles de l'hémostase induits par les rodenticides anticoagulants.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Rodenticides;
Anticoagulant
rodenticides;
Chloralose;
Crimidine;
Scilliroside;
Cholecalciferol;
Strychnine;
Sodium
monofluoroacetate;
Pyriminil;
Tetramine

Abstract Controlling rodent pests is a continuing goal of mankind. To this end, a multitude of rodenticides have been produced, each designed to kill rodents by exerting their toxic effects on various body systems. But the large domestic use of such toxic chemicals can lead to human unintentional exposure or deliberate self-poisoning. The most commonly reported intoxications are those caused by anticoagulant rodenticides. They act by interrupting cellular recycling of vitamin K and inducing a secondary coagulopathy. Vitamin K therapy is the antidotal treatment. For life-threatening bleeding, the use of clotting factor concentrates is essential for immediate anticoagulation reversal. Other cases of rodenticide hazards are reported with convulsant poisons such as chloralose. Illegally imported foreign products can also result in domestic exposures to unusual toxic chemicals. Therapeutic success in these poisonings is mainly dependant upon symptomatic and supportive care.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : Lrgamelin@chu-angers.fr (L. Gamelin).

Introduction

Les rodenticides servent à détruire les rongeurs nuisibles afin d'en réguler la prolifération. Ils sont très largement utilisés dans l'environnement domestique, en milieu agricole ou dans l'industrie agroalimentaire. Les circonstances d'intoxication sont surtout accidentelles chez l'enfant, suicidaires chez l'adulte et plus rarement professionnelles.

Les substances commercialisées en France sont :

- les antivitamines K (AVK), de loin les plus fréquentes ;
- l'alphachloralose ;
- la crimidine ;
- le scilliroside ;
- le calciférol et le cholécalciférol.

D'autres molécules sont plus rarement utilisées et/ou réservées à l'usage professionnel du fait de leur toxicité importante et des règles d'utilisation strictes et réglementées. Il s'agit surtout des rodenticides gazeux : chloropicrine, bromure de méthyle, acide cyanhydrique, hydrogène phosphoré. Ils ne sont pas étudiés dans ce chapitre car ils ont déjà été traités par ailleurs.

Enfin, certains produits anciennement utilisés ont été abandonnés en France : arsenic, sels de thallium ou de baryum, strychnine. Il est cependant utile de les conserver en mémoire car des accidents sont encore possibles avec de vieux stocks conservés chez les particuliers ou à l'occasion d'échanges frauduleux avec l'étranger. C'est aussi dans ce dernier contexte que l'on peut retrouver des substances particulièrement dangereuses telles que le monofluoroacétate sodique, le pyriminil ou encore la tétramine.

Les circonstances d'intoxication sont essentielles à obtenir lors de la prise en charge des patients :

- suicide ou accident, adulte ou enfant ;
- usage domestique ou professionnel ;
- informations concernant le produit : nom commercial, présentation (grains enrobés, poudre, solution liquide, fumigène, etc.), composition et concentration en matière active.

La conduite à tenir est en effet très différente selon les circonstances. À titre d'exemple, pour un enfant ayant ingéré quelques grains enrobés d'une substance faiblement dosée, le risque d'intoxication est quasi négligeable, autorisant une simple surveillance au domicile. À l'inverse, le geste suicidaire d'un adulte avec un produit concentré nécessite une évaluation hospitalière avec traitement adapté et suivi parfois prolongé plusieurs semaines s'il s'agit d'un rodenticide antivitamine K.

Certaines préparations commerciales contiennent une substance nommée Bitrex® (benzoate de dénatorium). Cet agent, au goût très désagréable,

extrêmement amer, n'est pas détecté par les rats et il est ajouté pour décourager l'ingestion potentielle de l'enfant.

Rodenticides anticoagulants

Les antagonistes de la vitamine K ont été découverts fortuitement aux États-Unis dans les années 1920, à la suite de l'intoxication accidentelle d'un troupeau de bétail par du mélilot fermenté (*Melilotus* spp, sorte de trèfle). Link, en 1939,¹ réussit à identifier et à isoler de cette plante la substance responsable, le dicoumarol ou 3,3'-méthylène-bis(4-hydroxycoumarine). Son activité pharmacologique fut établie, puis elle fut rapidement testée en thérapeutique humaine. Par la suite, des centaines de composés analogues furent synthétisés à la recherche de substances possédant une réponse anticoagulante plus uniforme, reproductible et plus puissante. La warfarine fut ainsi découverte en 1948 et introduite en thérapeutique humaine parallèlement à son usage raticide.

Parmi les raticides anticoagulants de cette première génération, la warfarine a été le produit le plus largement utilisé. Cependant, l'apparition de résistances chez le rat a conduit à développer, dès les années 1960, des produits de deuxième génération, jusqu'à 100 fois plus puissants, d'où leur nom de superwarfarine (Tableau 1).

Selon leur structure chimique, les rodenticides anticoagulants peuvent être répartis en deux catégories, les hydroxycoumarines et les indane-diones, mais leur mode d'action est analogue.

Différentes présentations commerciales sont utilisées, dont les concentrations en principe actif varient selon le mode d'utilisation :

- les formulations concentrées pour la préparation des appâts : poudres ou liquides pouvant contenir jusqu'à 0,25 % pour les concentrats huileux de chlorophacinone ou 1 % pour le coumafène ;
- les appâts prêts à l'emploi (céréales enrobées, granulés, blocs de paraffine) toujours très faiblement dosés, classiquement de 0,0025 à 0,0375 % selon les spécialités ;
- les poudres de piste : déposées sur le passage des rongeurs, elles adhèrent aux pattes et aux poils de l'animal qui les ingère en se léchant. Elles sont dosées à des concentrations de 0,2 à 1 %.

Les rodenticides anticoagulants sont des antagonistes de la vitamine K, laquelle est un cofacteur indispensable à la synthèse des facteurs de coagulation vitamine K-dépendants : II, VII, IX, X. Au niveau hépatique, la vitamine K est réduite en

Tableau 1 Données expérimentales établies chez le rat.

Classification	Substance	DL ₅₀ aigu oral ¹⁵ mg kg ⁻¹	Demi-vie ⁵
Hydroxycoumarines de première génération	coumachlor	183	
	coumafuryl	17	
	coumatétralyl	16,5	55 jours
	warfarine (coumafène)	186 ^a	
Hydroxycoumarines de deuxième génération	brodifacoum	0,27	130 jours
	bromadiolone	1,125	170 jours
	difénacoum	1,8	120 jours
	diféthialone	0,56	
	flocoumafène	0,25	220 jours
Indane-diones	chlorophacinone	6,26	
	diphacinone	2,3	
	pindone	280	

^a La DL₅₀ par voie orale de la warfarine chez le rat varie considérablement selon les auteurs, les conditions d'expérimentation et le sexe. Les valeurs s'étendent par exemple de 21 mg kg⁻¹ (femelle) à 323 mg kg⁻¹ (mâle).

vitamine K hydroquinone qui est ensuite oxydée en vitamine K époxyde par une carboxylase au cours d'une réaction couplée à une carboxylation des précurseurs des facteurs de coagulation. L'époxyde est ensuite très vite réduit en vitamine K par une époxyde réductase. La vitamine K, ainsi régénérée, peut à nouveau être réduite puis époxydée en un *turn-over* permanent qui assure la synthèse des facteurs de coagulation. Ce cycle de réactions préserve un stock de vitamine K suffisant pour maintenir le taux de production de ces facteurs compatible avec une coagulation normale (Fig. 1).

Les AVK inhibent ces réductases, principalement l'époxyde réductase, empêchant ainsi la régénération de la vitamine K. Les apports alimentaires en vitamine K sont alors insuffisants et la synthèse des facteurs de coagulation vitamine K-dépendants di-

minue ou même s'interrompt. Il en découle une hypocoagulabilité qui apparaît dans les 24 heures et s'aggrave en 48 à 72 heures. Le risque de complication hémorragique peut alors être majeur.

Les rodenticides AVK sont lipophiles et facilement absorbés par toutes les voies. La voie orale est la voie classique d'intoxication accidentelle ou volontaire chez l'homme. L'absorption digestive est rapide et complète. L'exposition percutanée a également été responsable d'intoxications, parfois mortelles. Ainsi, 177 enfants sont décédés au Vietnam suite à l'application répétée de talc contaminé par de la warfarine à une concentration variant de 1,7 à 6,5 %.² Plus anecdotique, l'intoxication par voie respiratoire est possible et a pu être évoquée en milieu professionnel ou dans un contexte de toxicomanie : inhalation d'un mélange de mari-

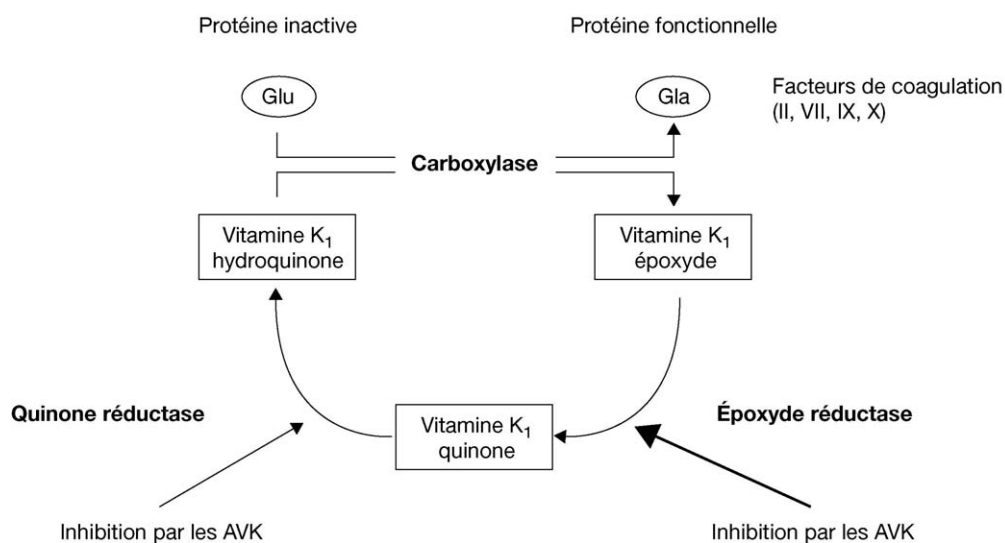


Figure 1 Cycle de la vitamine K et mode d'action des antivitamine K (AVK). La synthèse des facteurs de coagulation est dépendante de la conversion de la vitamine K₁ hydroquinone en vitamine K₁ époxyde, conversion faisant intervenir une carboxylase. C'est la carboxylation des résidus glutamiques en résidus gammacarboxyglutamiques des facteurs de coagulation II, VII, IX, X qui les rend biologiquement actifs. Le cycle de la vitamine K dépend des enzymes carboxylase, époxyde et quinone réductases. Les AVK, en bloquant ces deux dernières, empêchent la régénérescence de la vitamine K, notamment à partir de son époxyde.

juana et de brodifacoum chez un jeune toxicomane de 17 ans.³

Les études animales ont montré une forte rétention hépatique des AVK. Les hydroxycoumarines de deuxième génération sont très peu métabolisées et sont en grande partie éliminées dans les fèces sous leur forme active. La warfarine subit une hydroxylation hépatique catalysée par les cytochromes P450 2C9 et 3A4. Le fluconazole augmente sa demi-vie en inhibant ces cytochromes.⁴ Les indanediones sont également hydroxylées et leur élimination est essentiellement fécale. La cinétique générale d'élimination des AVK est biphasique avec une décroissance initiale rapide de quelques jours puis une phase terminale lente pouvant durer plusieurs semaines. La demi-vie finale est très variable selon le produit testé, la dose et l'espèce animale. Chez le rat, elle a été mesurée à 130, 170, 120, 220 jours respectivement pour brodifacoum, bromadiolone, difénacoum et flocoumafène. Elle était de 55 jours pour coumatétralyl.⁵ Dans une autre étude chez le rat, la demi-vie plasmatique passait de 25,7 à 58,7 heures après des doses uniques orales de 0,8 et 3 mg kg⁻¹ respectivement.⁶ Chez quatre chiens testés, la demi-vie sérique était de 6 ± 4 jours après administration de brodifacoum.⁷

Chez l'homme, une dose orale de 1,5 mg k⁻¹g de warfarine, administrée à neuf hommes et cinq femmes volontaires sains, a montré un pic plasmatique en 2 à 12 heures avec une demi-vie variant de 15 à 58 heures (moyenne de 42 heures). L'altération de l'activité prothrombinique était maximale entre 36 et 72 heures avec une intensité plus marquée chez les sujets dont la décroissance en warfarine était plus lente.⁸

Dans une autre étude, la demi-vie plasmatique de brodifacoum chez trois patients présentant des désordres hémorragiques sévères était estimée entre 16 et 36 jours.⁹

Au cours d'intoxications volontaires itératives chez un homme de 41 ans, la demi-vie du difénacoum a été évaluée à 11,7 jours. Le traitement inducteur enzymatique par rifampicine n'a pas modifié de façon évidente la cinétique d'élimination. Dans un autre cas humain d'intoxication, la demi-vie du difénacoum a été estimée à 42 jours.^{10,11}

La diphacinone, utilisée auparavant en thérapeutique humaine comme la warfarine, a été interdite depuis 1980 chez l'homme du fait de son homologie de structure avec la phénindione, laquelle était responsable de nombreux effets secondaires immunoallergiques. La diphacinone est cependant toujours utilisée comme raticide en France. Sa demi-vie a été estimée à 15-20 jours chez l'homme.

La demi-vie de la chlorophacinone chez l'homme a été étudiée dans plusieurs observations.^{12,13} Elle

variait de 6,5 jours à 22,8 jours selon les cas. Cette dernière demi-vie a pu être raccourcie à 5,9 jours après induction enzymatique par phénobarbital.

Cliniquement, l'intoxication aux AVK est marquée par l'activité anticoagulante de ceux-ci avec un risque hémorragique de localisation non spécifique. Il faut savoir penser à ce diagnostic devant tout saignement extériorisé ou dans un contexte clinique évocateur (cutané, digestif, intracrânien...) avec allongement du temps de Quick (TP), mais également devant un tableau moins évident tel qu'une insuffisance surrénalienne par hémato-tome bilatéral des surrénales.

La prise en charge thérapeutique doit être adaptée à la gravité présumée de l'intoxication. Elle nécessite la surveillance du temps de Quick et de l'*international normalized ratio* (INR) dans les 48 à 72 premières heures de l'absorption. Une décontamination digestive par charbon activé est préconisée seulement si le patient est vu dans l'heure qui suit l'ingestion. Le traitement de choix repose sur l'administration de vitamine K₁, ou phytonadione, qui est l'antidote spécifique de ces substances. Elle doit être administrée dès que le TP chute au-dessous de 60 % ou que l'INR est supérieur à 1,5. Toutefois, la normalisation du TP sous vitamine K₁ n'est pas synonyme de guérison, celle-ci ne pouvant être affirmée qu'après au moins 3 jours de maintien d'un TP supérieur à 60 % ou d'un INR inférieur à 1,5 à l'arrêt de la vitamine K₁. Le traitement n'est donc interrompu qu'à cette seule condition. Dans le cas contraire, la vitaminothérapie est poursuivie, plusieurs semaines de traitement sont parfois nécessaires. Le dosage de la molécule responsable et le calcul de sa demi-vie peuvent s'avérer utiles afin d'extrapoler la durée prévisible du traitement. Par ailleurs, des traitements prolongés ont été nécessaires malgré des concentrations plasmatiques résiduelles négligeables dans certaines intoxications à la chlorophacinone¹⁴ ou au brodifacoum,⁹ du fait de la présence probable de métabolites actifs. La vitamine K₁ est administrée à la dose moyenne de 100 mg j⁻¹ per os, dose à adapter à la sévérité de l'intoxication. Si le TP est inférieur à 20 % et s'il existe des signes hémorragiques patents, la transfusion des facteurs vitamino-K dépendants déficitaires (Kaskadil®) permet une correction rapide des facteurs concernés. Une seule administration est en général suffisante en attendant les quelques heures de délai d'action de la vitamine K₁ prescrite simultanément.

En cas d'intoxication chez un patient déjà traité par AVK au long cours, pour une prothèse valvulaire par exemple, l'administration de vitamine K₁ doit être extrêmement prudente, le but recherché étant de rétablir un TP ou INR thérapeutique et non normal.

Certains auteurs ont préconisé l'utilisation du phénobarbital pour ses propriétés d'induction enzymatique afin d'accélérer l'élimination des AVK, en association avec la vitamine K₁ dont il ne modifie pas l'activité.¹² Les études sont cependant discordantes sur l'efficacité de cette thérapeutique et il n'existe pas de consensus actuel sur son intérêt.

Alphachloralose

L'alphachloralose, encore appelé glucochloral ou chloralose (CAS 15879-93-3), est un produit organique de synthèse utilisé pour la lutte contre les rongeurs et les taupes dont il provoque la mort, et les corbeaux, qu'il endort. Découvert en 1889, il résulte de la combinaison d'une molécule de chloral et d'une molécule de glucose. Il a été utilisé en clinique humaine pendant de nombreuses années comme hypnotique et anesthésique. Cette utilisation thérapeutique a complètement cessé depuis 1989 mais son isomère α sert actuellement de pesticide¹⁵ sous forme de poudre ou d'appâts dont les concentrations varient de 10 à 100 %.

Le chloralose a un effet à la fois dépressur du système nerveux central et excitateur des réflexes médullaires. La dose toxique est estimée à 20 mg kg⁻¹ chez l'enfant¹⁶ et à 1 g chez l'adulte.

Chez l'homme, l'intoxication aiguë entraîne l'apparition rapide d'une ébriété, de troubles de conscience, voire d'un coma plus ou moins profond et aréactif, avec accès myocloniques spontanés ou déclenchés par la moindre stimulation, localisés à la face et aux membres ou généralisés à type de convulsions. En cas d'intoxication massive, l'effet dépressur domine, avec un coma pouvant s'accompagner d'une paralysie flasque. Le retentissement respiratoire du coma est aggravé par une hypersécrétion bronchique et salivaire. Une hypothermie peut également être observée. Les rhabdomyolyses sont rares. Aucune manifestation électrocardiographique ou hémodynamique n'est observée en l'absence de complications non spécifiques. L'œdème cérébral est exceptionnel. L'électroencéphalogramme révèle un tracé ralenti avec des ondes delta de 2-3 cycles s⁻¹ de grand voltage à prédominance frontale et des pointes ondes symétriques et synchrones.

Le chloralose est bien absorbé par le tube digestif puis est partiellement glucuroconjugué par le foie. Sa demi-vie apparente est de 4-5 heures. Son excrétion est urinaire sous forme libre et surtout sous forme de dérivés glucuroconjugués, dont la concentration est 5 à 10 fois plus importante. Le chloralose libre peut être détecté dans le plasma si la recherche est faite rapidement (12 à 18 première

res heures), puis dans les urines des trois premiers jours par la réaction colorimétrique de Fujiwara modifiée.¹⁷ Lorsque le diagnostic est évoqué tardivement, l'hydrolyse des dérivés conjugués urinaires permet de révéler le chloralose.

De façon schématique, une encéphalopathie myoclonique correspond à des concentrations plasmatiques de chloralose libre inférieures à 5 mg l⁻¹ et un coma profond est observé au-delà.¹⁸ Les décès préhospitaliers correspondent à des concentrations plasmatiques habituellement supérieures à 40 mg l⁻¹. Cependant, des concentrations élevées sont compatibles avec la guérison si un traitement adapté est institué précocement. Le pronostic est toujours favorable et la guérison sans séquelle est de règle en cas de prise en charge précoce. Le traitement repose sur la décontamination digestive (lavage gastrique et/ou charbon activé dans la première heure inutiles, voire dangereux au-delà en l'absence de protection des voies aériennes). L'irrigation intestinale par le polyéthylène-glycol (PEG) 4000 peut être proposée en cas d'intoxication massive, afin d'accélérer l'évacuation digestive du produit. Une intubation avec ventilation contrôlée est souvent indispensable les 24 premières heures du fait du tableau clinique associant dépression respiratoire/coma/hypersécrétion salivaire et bronchique, et facilite la mise en route d'une sédation par benzodiazépines de demi-vie courte en cas de myoclonies ou de convulsions. La curarisation est contre-indiquée car elle peut masquer un état de mal convulsif non contrôlé.¹⁸ Les morphiniques n'ont aucune indication, ni les barbituriques rapides, qui favorisent des comas prolongés. L'atropine, à la dose de 10 µg kg⁻¹, permet de diminuer l'hypersécrétion bronchique. Le maintien d'une diurèse normale est suffisant, une polyurie induite ne modifie pas l'évolution naturelle de ces intoxications.

Crimidine

La crimidine (CAS 535-89-7) est un produit organique de synthèse responsable d'un tableau clinique identique à celui de l'alpha-chloralose. Les appâts commerciaux sont habituellement dosés à 0,1 %. Les observations d'intoxication humaine documentées sont exceptionnelles. Le métabolisme n'est pas connu. Le dosage de la crimidine sérique est possible par chromatographie liquide haute performance couplée à la spectrométrie de masse. Chez un homme de 32 ans ayant ingéré volontairement un souricide à base de crimidine, la demi-vie a été estimée à 5 heures avec une cinétique d'élimination linéaire.¹⁹ Cette étude présente cependant des

limites par défaut d'anamnèse précise. Le traitement de ces intoxications est symptomatique, la vitamine B₆ est préconisée en prévention des convulsions.

Scilliroside

Le scilliroside (CAS 507-60-8) est un hétéroside extrait de la scille rouge (*Scilla maritima* L.), proche des digitaliques. Ses propriétés convulsivantes et cardiotoxiques sont à l'origine de son emploi comme rodenticide. Il est très efficace chez les rongeurs et représente une alternative intéressante en cas de résistance aux anticoagulants. Les préparations commerciales sont dosées classiquement à 0,02 ou 0,03 %. Son fort pouvoir émétisant limite son absorption digestive et donc sa toxicité potentielle chez l'homme. Des intoxications sévères ont cependant été observées en cas d'ingestion accidentelle chez les animaux domestiques.

Les premiers signes sont digestifs, à type de vomissements précoces accompagnés de douleurs abdominales, voire de diarrhée. Une somnolence est possible, les convulsions sont exceptionnelles. En quelques heures apparaissent des signes évocateurs d'intoxication digitalique : bradycardie sinusale et troubles de la repolarisation à type de cupule digitalique sont les plus courants, blocs auriculoventriculaires et troubles du rythme ventriculaire font le pronostic de ces intoxications. L'hyperkaliémie témoigne du blocage de l'adénosine triphosphate (ATP)ase. La persistance sur une dizaine de jours des anomalies électrocardiographiques (ECG) dans un cas d'intoxication humaine est à souligner.²⁰ Le dosage plasmatique de la digitoxinémie apparente est une méthode indirecte de diagnostic, non interprétable sur le plan quantitatif car il ne s'agit que d'une réaction croisée témoignant de la liaison des anticorps antidigitoxine utilisés pour le dosage avec le scilliroside et/ou ses métabolites. Le traitement de l'intoxication repose sur l'administration précoce de charbon activé. L'atropine est justifiée en cas de bradycardie. En cas de surdosage massif avec des complications cardiaques, le traitement par l'immunothérapie Fab antidigoxine pourrait être envisagé.²¹

Cholécalciférol

Le cholécalciférol (CAS 67-97-0) et les autres précurseurs de la vitamine D sont utilisés pour l'hypercalcémie qu'ils induisent chez les animaux. La vitamine D favorise l'absorption intestinale du calcium. À doses excessives, elle mobilise le calcium et le

phosphore à partir des réserves squelettiques et tissulaires, ce qui entraîne une hypercalcémie avec risque cardiaque et calcifications des tissus mous. L'intoxication aiguë est habituellement sans conséquence chez l'homme. Elle est plus grave chez l'animal, où l'atteinte se caractérise par des calcifications diffuses des tissus mous, en particulier les artères, le cœur et le rein. Biologiquement, la calcémie est augmentée ainsi que la calciurie. La phosphorémie et les phosphatases alcalines sont normales.

Les formes commerciales présentent des concentrations atteignant 0,1 % et peuvent contenir jusqu'à 900 000 unités internationales (UI). L'absorption d'une dose supérieure à 400 000 UI chez l'enfant doit faire suspendre tout traitement concomitant par la vitamine D pendant 1 an, du fait de la demi-vie longue du calciférol et de son accumulation tissulaire. Une surveillance de la calcémie pourrait être proposée en cas d'intoxication avérée. Chez le chien, le traitement par biphosphonates a été validé expérimentalement. À ce jour cependant, aucun cas humain d'intoxication par la vitamine D à visée rodenticide n'a été rapporté.

Strychnine

Poudre blanche et amère, la strychnine (CAS 57-24-9) est un alcaloïde dérivé des graines de *Strychnos nux-vomica*. Utilisée depuis le XVI^e siècle comme rodenticide, la strychnine sert aussi à frelater certaines drogues telles que les amphétamines, l'héroïne et la cocaïne. Historiquement, elle a été utilisée à des fins criminelles. Elle est désormais interdite d'utilisation en France depuis le 15 avril 1999.

Elle se présente sous forme d'appâts en poudre colorée par le bleu de méthylène ou de vers enrobés de sulfate de strychnine à 10 %.

Cliniquement, la symptomatologie est de survenue rapide et brutale, dans l'heure qui suit l'ingestion, voire les 10 à 20 premières minutes. Le tableau classique associe des perceptions sensorielles exacerbées, puis des accès de contractures musculaires spontanés ou déclenchés par la moindre stimulation, des convulsions généralisées. Les accès sévères présentent un risque d'arrêt respiratoire, parfois en pleine conscience, par paralysie spastique des muscles thoraciques. Cette hyperactivité musculaire est souvent responsable de rhabdomyolyse associée ou non à une défaillance rénale avec myoglobinurie. L'hyperthermie est possible. L'acidose métabolique peut être sévère, avec élévation des lactates résultant de l'activité spastique. La normalisation rapide de cette dernière est la règle dès l'arrêt des myoclonies.²²

Une coloration bleu-vert des urines peut être constatée en cas d'ingestion d'un produit contenant du bleu de méthylène.

La strychnine est un antagoniste compétitif de la glycine, neurotransmetteur inhibiteur des réflexes monosynaptiques du système nerveux central. Il en résulte une hyperactivité neuronale excitatrice se traduisant par une hyperactivité musculaire.

Le métabolisme et l'élimination de la strychnine sont moins bien connus. La strychnine est rapidement absorbée à travers la muqueuse gastro-intestinale. Elle peut être aussi absorbée par d'autres muqueuses, par exemple en cas de mésusage à la place de la cocaïne.²³ Chez l'animal, la strychnine est métabolisée principalement au niveau du foie par le cytochrome P450, mais une partie, plus ou moins importante (1 à 30 %), est excrétée inchangée dans les urines.

Peu d'études ont été publiées sur la toxicocinétique de la strychnine. Wood décrit une cinétique de premier ordre avec une demi-vie d'élimination mesurée chez l'homme de 10 à 16 heures.²⁴ Des intoxications mortelles ont été observées avec des concentrations plasmatiques de 0,5 à 3 mg l⁻¹, alors que des concentrations de 10 mg l⁻¹ ou plus sont compatibles avec la survie sous réserve d'un traitement adéquat.¹⁸

Le traitement est symptomatique et comporte l'administration de benzodiazépines de demi-vie courte. De fortes doses sont souvent nécessaires. Les barbituriques sont inutiles et les curares sont contre-indiqués. Le patient doit être placé au calme afin d'éviter toute stimulation inutile. Le contrôle des paramètres vitaux, en particulier respiratoires, doit être rigoureux et l'indication de l'intubation et de la ventilation assistée doit être portée au moindre doute. Le pronostic est excellent si la prise en charge est rapide et adaptée. Malheureusement, la plupart des décès surviennent en phase préhospitalière, avant toute prise en charge médicalisée. Ainsi, des doses de 5 à 10 mg ont été responsables de décès chez l'adulte,²⁵ alors que la survie a été possible après une ingestion de plus de 3 g²⁶ traitée rapidement.

Monofluoroacétate sodique

Encore connu sous le nom de composé « 1080 » (CAS 62-74-8), le monofluoroacétate sodique est un rodenticide à usage professionnel, introduit aux États-Unis en 1946. Son utilisation y est strictement réglementée actuellement, ainsi qu'en Australie, Nouvelle-Zélande, Mexique et Israël. Il a été identifié dans certaines plantes toxiques d'Afrique du

Sud et de l'Est, du Brésil et d'Australie. Bien que non autorisé en France, ce produit mérite d'être connu du fait de sa toxicité importante et de ses caractéristiques physicochimiques (poudre blanche stable, inodore, bien soluble dans l'eau), dans un contexte de risque terroriste. Les études chez le rongeur ont montré une bonne absorption digestive et pulmonaire, une distribution tissulaire surtout musculaire et rénale, une élimination totale en quelques jours. Les mammifères carnivores, en particulier le chien, sont beaucoup plus sensibles que les herbivores. Les empoisonnements secondaires de la faune sauvage sont possibles par ingestion de carcasses contaminées.

Il est métabolisé en fluorocitrate qui inhibe l'aconitase, cofacteur nécessaire au métabolisme aérobie du cycle de Krebs. Il s'ensuit un blocage du métabolisme énergétique cellulaire et de l'oxydation des acétates, une production de lactates par hypoxie et une acidose lactique. Par ailleurs, l'accumulation de citrate intracellulaire et plasmatique explique en partie les signes cliniques par son activité puissante de chélation du calcium, lequel intervient dans de nombreuses voies de régulation physiologiques, en particulier cardiaques et neurologiques.

Chez l'homme, de nombreux cas d'intoxication ont été rapportés, avec des décès touchant plus particulièrement les enfants. La dose létale est très faible, de 2 à 10 mg kg⁻¹.^{27,28} Les symptômes peuvent apparaître dans un délai de 30 minutes à quelques heures et le tableau clinique est marqué par des vomissements rapides, suivis de fasciculations, agitation, convulsions, troubles de conscience, coma, nystagmus parfois. Les signes cardiovasculaires, de survenue plus ou moins rapide, associent une hypotension et des troubles du rythme de nature et de gravité variables, tels un allongement du QT ou des troubles de la repolarisation. Un œdème pulmonaire est parfois observé. Le décès fait souvent suite à l'arythmie ventriculaire. D'autres anomalies sont fréquemment retrouvées : acidose métabolique, hypocalcémie, hypokaliémie, insuffisance rénale, cytolysé hépatique. Le traitement est symptomatique. Le lavage gastrique n'est utile que très précocement, dans les 30 minutes qui suivent l'ingestion (donc en pratique rarement réalisable). Le charbon activé n'a pas fait la preuve de son efficacité et peut être dangereux dans un contexte de vomissements et de convulsions sans protection des voies respiratoires. Le gluconate de calcium serait intéressant en théorie pour lutter contre les effets de chélation du calcium. D'autres traitements ont été utilisés mais aucun d'entre eux n'a été validé.

Pyriminil

Encore connu sous le nom de Vacor (CAS 53558-25-1), ce dérivé des urées substituées a été introduit en 1975 comme rodenticide, en alternative aux AVK. Retiré du marché en 1979 aux États-Unis, il est toujours utilisé dans d'autres pays, en Chine par exemple. Il est caractérisé par un effet diabéto-gène lié à une action toxique directe sur les cellules β du pancréas. Cet effet résulte d'un blocage de la respiration mitochondriale par inhibition de l'activité nicotinamide adénine dinucléotide forme réduite (NADH) : ubiquinone-réductase, dans les cellules des îlots pancréatiques à fort métabolisme énergétique.²⁹ Cet effet est à rapprocher de celui d'autres substituts d'urée comme la streptozotocine qui exerce un effet diabéto-gène par antagonisme du système NADH/ activité nicotinamide adénine dinucléotide (NAD). Par ailleurs, le pyriminil a un effet direct sur le métabolisme glucidique puisqu'il a été montré une réduction de la captation intracellulaire du glucose chez des patients intoxiqués. L'installation du diabète est rapide après une phase transitoire d'hypoglycémie. Une atteinte neurologique centrale et/ou périphérique est aussi fréquemment retrouvée, associant, à des degrés divers, les symptômes suivants : hypotension orthostatique, rétention urinaire, polyneuropathie sensitivomotrice, encéphalopathie, ataxie cérébelleuse, nystagmus, trémulations... La récupération est lente, en particulier l'hypotension orthostatique.

Le traitement est symptomatique. L'insulinothérapie est nécessaire en cas de diabète. Certains auteurs ont proposé l'administration de nicotinamide (vitamine PP) très précocement après l'ingestion du toxique afin de relancer l'activité NAD-dépendante, mais son efficacité n'a pas été prouvée chez l'homme. Une fois le diabète installé, il est définitif. On évalue à environ 5 mg kg^{-1} la dose minimale symptomatique chez l'homme.³⁰ Plusieurs cas de décès humains ont été rapportés.³¹

Tétraméthylène disulfotétramine

Encore appelé tétramine ou TETS (CAS 80-12-6) ou dushuqiang, ce rodenticide d'origine chinoise est responsable de nombreux décès dans ce pays. Il se présente sous forme d'une poudre blanche inodore et sans saveur particulière. Il est toxique à de très faibles doses, par ingestion, inhalation et contact cutané. Il agit par fixation irréversible et non compétitive aux récepteurs acide gamma-aminobutyrique (GABA) des membranes cellulaires neuronales avec blocage des canaux chlore et donc

hyperexcitabilité du système nerveux central responsable de convulsions. Un cas d'intoxication a été rapporté aux États-Unis chez une enfant de 15 mois retrouvée en train de jouer avec la poudre d'un raticide importé frauduleusement de Chine. L'enfant a présenté des convulsions généralisées dans les minutes suivantes, réfractaires au traitement associant benzodiazépine, barbiturique et pyridoxine. L'évolution a été marquée par une épilepsie séquellaire et un retard sévère du développement.³² Les symptômes décrits chez les patients intoxiqués incluent : céphalées, asthénie, vertiges, anorexie, nausées, vomissements, douleurs abdominales, somnolence, convulsions, coma, décès par défaillance respiratoire. La survenue des signes est rapide, souvent dans la demi-heure qui suit l'ingestion. Des doses ingérées de moins de 10 mg ont été responsables de décès humains. Le traitement est symptomatique. L'administration de pyridoxine par voie intraveineuse (décarboxylation de l'acide glutamique en GABA) et d'acide dimercaptopropane sulfonate (DMPS) aurait été bénéfique chez l'animal, mais ces traitements n'ont pas été validés chez l'homme.

Conclusion

Les rodenticides sont largement utilisés à travers le monde pour lutter contre les rongeurs nuisibles responsables de ravages économiques et sanitaires. Les produits autorisés en France ont été étudiés afin d'assurer un rapport efficacité/sécurité maximal. Les formulations les plus à risque sont réservées aux professionnels. Les mécanismes de toxicité sont connus et la prise en charge des patients intoxiqués est désormais bien codifiée pour la plupart de ces substances. En revanche, l'importation incontrôlée de produits étrangers ne peut être exclue et le risque d'accidents graves reste possible dans ce contexte.

Références

1. Link KP. The anticoagulant from spoiled sweet clover hay. *Harvey Lect* 1939;39:162-216.
2. Martin-Bouyer G, Linh PD, Tuan LC, Barin C, Kahn MB, Hoa DQ, et al. Epidemic of haemorrhagic disease in Vietnamese infants caused by warfarin-contaminated talc. *Lancet* 1983;1:230-2.
3. La Rosa FG, Clarke SH, Lefkowitz JB. Brodifacoum intoxication with marijuana smoking. *Arch Pathol Lab Med* 1997; 121:67-9.
4. Black DJ, Kunze KL, Wienkers LC, Gidal BE, Seaton TL, McDonnell ND, et al. Warfarin-Fluconazole II. A metabolically based drug interaction *in vitro* studies. *Drug Metab Dispos* 1996;24:422-8.

5. Parmar G, Bratt H, Moore R, Batten PL. Evidence for common binding site *in vivo* for retention of anticoagulants in rat liver. *Hum Toxicol* 1987;6:431-2.
6. Kamil N. Kinetics of bromadiolone, anticoagulant rodenticide, in the Norway rat (*Rattus norvegicus*). *Pharmacol Res Commun* 1987;19:767-75.
7. Woody BJ, Murphy MJ, Ray AC, Green RA. Coagulopathic effects and therapy of brodifacoum toxicosis in dogs. *J Vet Intern Med* 1992;6:23-8.
8. O'Reilly RA, Aggeler PM, Leong LS. Studies on the coumarin anticoagulant drugs: the pharmacodynamics of warfarin in man. *J Clin Invest* 1963;42:1542-51.
9. Weitzel JN, Sadowski JA, Furie BC, Moroosse R, Kim H, Mount ME, et al. Surreptitious ingestion of a long-acting vitamin K antagonist/rodenticide, brodifacoum: clinical and metabolic studies of three cases. *Blood* 1990;76:2555-9.
10. McCarthy PT, Cox AD, Harrington DJ, Evely RS, Hampton E, Al-Sabah AI, et al. Covert poisoning with difenacoum: clinical and toxicological observations. *Hum Exp Toxicol* 1997;16:166-70.
11. Barlow AM, Gay AL, Park BK. Difenacoum (Neosorex) poisoning. *BMJ* 1982;285:541.
12. Burucoa C, Mura P, Robert R, Boinot C, Bouquet S, Piriou A. Chlorophacinone intoxication. A biological and toxicological study. *Clin Toxicol* 1989;27:79-89.
13. Arditti J, Hayek M, Bourdon JH, Lachâtre G, Masset D, David JM, et al. Intoxication volontaire à la Chlorophacinone. Suivi clinique et analytique. *Toxicorama* 1997;IX:266-70.
14. Vogel JJ, de Moerloose P, Bouvier CA, Gaspoz J, Riant P. Anticoagulation prolongée lors d'une intoxication à la chlorophacinone. *Schweiz Med Wochenschr* 1988;118:1915-7.
15. Tomlin CD. *The pesticide manual*. UK: The British Crop Protection Council; 1997.
16. Thomas HM, Simpson D, Prescott LF. The toxic effects of alpha-chloralose. *Hum Toxicol* 1988;7:285-7.
17. Turcant A, Harry P, Tellier L, Le Bouil A, Allain P. Diagnostic analytique de l'intoxication par l'alpha-chloralose : intérêt et limite. *Toxicorama* 1997;IX:212-8.
18. Harry P, Alquier P, Gamelin L, Asfar P. Intoxication par pesticides. In: *Réanimation médicale. Collège national des enseignants de réanimation médicale*. Paris: Masson; 2001. p. 1505-10.
19. Besnard T, Sadeg N, Ricart N, Richecoeur J, Nisse P, Vinner E, et al. Détermination sérique de la crimidine par CLHP/ES/SM chez un patient ayant ingéré un « souricide foudroyant ». *Acta Clin Belg* 2002;1(suppl):8-11.
20. Azoyan P, Garnier R, Poitrineau H, Taboulet P. Intoxication aiguë par le scilliroside. *J Toxicol Clin Exp* 1991;11:189-92.
21. Sabouraud A, Urtizbera M, Cano N, Garnier R, Scherrmann JM. Specific anti-dogoxin Fab fragments: an available antidote for proscillaridin and scilliroside poisoning? *Hum Exp Toxicol* 1990;9:191-3.
22. Boyd RE, Brennan PT, Deng J, Rochester DF, Spyker DA. Strychnine poisoning: recovery from profound lactic acidosis, hyperthermia and rhabdomyolysis. *Am J Med* 1983;74:507-12.
23. O'Callaghan WG, Joyce N, Counihan HE, Ward M, Lavelle P, O'Brien E. Unusual strychnine poisoning and its treatment: report of eight cases. *BMJ* 1982;285:478.
24. Wood DM, Webster E, Martinez D, Dargan PI, Jones AL. Case report: survival after deliberate strychnine self-poisoning, with toxicokinetic data. *Crit Care* 2002;6:456-9.
25. Winek CL, Wahba WW, Esposito FM, Collom WD. Fatal strychnine ingestion. *J Anal Toxicol* 1986;10:120-1.
26. Cotten MS, Lane DH. Massive strychnine poisoning: a successful treatment. *J Mississippi Med Assoc* 1966;7:466-8.
27. Gajdusek DC, Luther G. Fluoroacetate poisoning. A review and report of a case. *Am J Dis Child* 1950;79:310-20.
28. Harrison JW, Ambrus JL, Ambrus CM. Fluoroacetate poisoning. *Ind Med Surg* 1952;21:440.
29. Esposi MD, Ngo A, Myers MA. Inhibition of mitochondrial complex I may account for IDDM induced by intoxication with the rodenticide Vacor. *Diabetes* 1996;45:1531-4.
30. LeWitt PA. The neurotoxicity of the rat poison vacor. A clinical study of 12 cases. *N Engl J Med* 1980;302:73-7.
31. Pelfrene AF. Rodenticides. In: Krieger R, editor. *Handbook of pesticide toxicology*. San Diego: Academic Press; 2001. p. 1793-836.
32. Barrueto Jr. F, Furdyna PM, Hoffman RS, Hoffman RJ, Nelson LS. Status epilepticus from an illegally imported chinese rodenticide "Tetramine". *J Toxicol Clin Toxicol* 2003;41:991-4.

Retrouvez l'article original sur www.emc-consulte.com
et découvrez toutes les fonctionnalités du site

emc-consult@