



La Lettre

de l'Association pour la Recherche en Toxicologie

www.aret.asso.fr

Numéro 95— Juin 2017

NOUVEAUTÉS

Chers adhérents,

Le colloque de l'ARET 2017 à Paris les 7 et 8 juin aura été un petit colloque mais très convivial, une quarantaine de personnes étaient réunies, avec des interventions de qualité et pour certaines, novatrices pour aborder les questions d'usage des OGM. Au cours de ces deux jours, nous devons saluer l'ouverture d'esprit et de dialogue des participants et des intervenants qui ont permis des échanges interdisciplinaires de grande qualité, tant dans la salle qu'au moment des repas. Différents aspects ont été abordés au cours des présentations:

- possibilités et limites de ces outils moléculaires, domaines d'applications allant de la production agricole à la sauvegarde d'espèce, de la recherche fondamentale à la thérapie génique, pertinence des modèles statistiques,
- réglementation nationale et internationale,
- questions d'éthique, impact sociétal sanitaire, liens et conflits d'intérêts.

La table ronde qui a clôturé ce colloque a été riche d'échanges et de réflexions : vous pourrez retrouver tout cela dans le numéro spécial d'Aret Actualités adossé au colloque.

Comme chaque année, l'assemblée générale de l'ARET s'est tenue pendant ce colloque : les rapports moral et financier ont été validés à l'unanimité. Il vous sont transmis avec cette Lettre. Nous saluons et remercions Alain Simmonard, qui met fin à ses activités professionnelles et quitte le conseil. Nous lui souhaitons une belle retraite.

Nous travaillons dès à présent au prochain colloque dont le titre et le lieu vous seront communiqués prochainement sur le site Web et dans la Lettre de Septembre. Toute proposition d'intervenant ou d'intervention de votre part sera étudiée avec grand plaisir.

Pour rappel, il n'y a pas de date limite pour adhérer à l'ARET : n'hésitez pas à le dire autour de vous.

Au nom du conseil d'administration, je vous souhaite un bel été. N'hésitez pas à nous faire part de vos découvertes ou photos insolites susceptibles de souligner un risque émergent et/ou d'illustrer ce bulletin... qui est le vôtre!

Bien cordialement
Marie-Chantal Canivenc-Lavier
Présidente

NOUVEAUTÉS

Le Bisphénol A Reconnu comme substance préoccupante pour la santé par l'union Européenne sur proposition de la France

Mercredi 15 juin, les membres de l'agence européenne des produits chimiques (ECHA) se réunissaient pour revoir les différentes molécules susceptibles d'être dangereuses pour la santé humaine ou l'environnement.

En juillet 2016, l'ECHA avait adopté la proposition de l'ANSES émise en 2012 pour classer le BPA comme agent reprotoxique de catégorie 1B (fertilité), ainsi que des mesures de restriction d'usage du BPA (ex tickets de caisses thermiques) en décembre 2016.

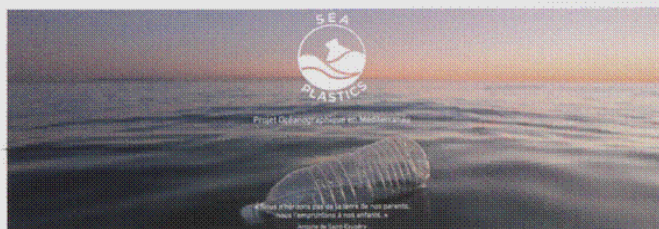
En février 2017, l'ANSES a soumis un nouveau rapport identifiant le BPA comme substance préoccupante (SVHC) pour la santé humaine sur la base d'effets de type "perturbateur endocrinien" exercés sur d'autres organes, dont la glande mammaire et le cerveau.

A l'exception de la Finlande et de la Grande-Bretagne qui se sont abstenues, tous les pays membres de l'Union Européenne ont adopté la proposition de la France pour classer le BPA comme perturbateur endocrinien.

Nous ne pouvons que saluer la détermination de l'ANSES et le travail de ses experts pour faire aboutir cette nouvelle proposition qui va sûrement influencer l'usage des plastiques.

M.C. Canivenc-Lavier

INITIATIVE



Projet océanographique

L'association SEA Plastics est née en septembre 2015 d'un mélange d'envie d'agir et de rêves d'enfant.

Simon, Ernest et Aymeric (ayant inspiré l'acronyme SEA) sont trois étudiants d'AgroParisTech, école parisienne d'ingénieurs du vivant. Passionnés par la mer et la voile, l'idée leur est venue de mettre à profit six mois de leur vie, et leur bagage scientifique, pour étudier et défendre ce milieu qui leur est si précieux : l'océan. Ils créent alors une association, décident d'étudier les plastiques et se focalisent sur la mer Méditerranée.

Pour plus d'informations sur ce projet océanographique parrainé par notre confrère Jean-Pierre Dick, rendez-vous sur le site seaplastics.wixsite.com/seaplastics.

PENSEZ-Y! Votre fidélité nous est précieuse pour faire vivre l'ARET !!!



Cotisation 2017

Les adhérents à l'ARET reçoivent
La Lettre et ses numéros spéciaux «ARET - Actualités»
et bénéficient d'une réduction pour
l'inscription au Colloque.

membre de moins de 28 ans : 12 €

membre actif : 43 €

membre bienfaiteur : 65 €

Mesures prises par la municipalité de Tokyo pour limiter la pollution atmosphérique

Dans le cadre d'un programme de cours intensifs français-anglais, treize étudiants en 1^{ère} année à l'Université de Tokyo ont visité pendant une dizaine de jours l'Anses, des universités, des laboratoires et autres organismes de recherche à Paris. Ils ont été amenés au cours de ces diverses rencontres à échanger sur le thème de l'environnement. Voici le compte rendu d'une présentation que trois d'entre eux ont faite lors de leur visite à Airparif, le 20 février 2017.



Inquiétée par la présence de smog photochimique dans le ciel de sa métropole, la municipalité de Tokyo essaie depuis 1970 de diminuer ses émissions de dioxyde de soufre (SO₂) et de composés organiques volatils (COV).

Pour diminuer la quantité d'oxydants photochimiques présents dans l'atmosphère, elle a ainsi mené une campagne de sensibilisation à l'attention des industries pour les encourager à fabriquer ou à utiliser des produits, tels que la peinture ou le savon, émettant moins de COV. Bien que ces mesures aient fortement contribué à la diminution des COV, le smog photochimique n'a pas complètement disparu du ciel de la capitale nipponne et cause encore aujourd'hui des problèmes de santé chez certaines personnes.

Concernant les PM* on a enregistré à Tokyo en 2015 une concentration moyenne de 15 µg/m³ de PM 2,5, bien inférieure aux maximales autorisées par les municipalités chinoises (35 µg/m³).

Les différentes mesures réalisées par les observatoires et points de contrôle répartis sur l'ensemble des 23 arrondissements tokyoïtes ont révélé cependant que certains lieux de vie étaient plus touchés que d'autres, en raison notamment de la proximité de grands axes routiers. Cette situation pouvant par ailleurs être aggravée par un phénomène hivernal de stagnation atmosphérique.



Les solutions qu'envisage aujourd'hui la maire de Tokyo ne peuvent hélas concerner que son propre département, alors même qu'une partie non négligeable de la pollution observée est causée par des industries situées dans des départements environnants ou dans des pays voisins, tels que la Chine ou la Corée.

Quant à la quantité de SO₂ relâchée dans l'atmosphère, elle a connu un pic dans l'après-guerre à cause de la soudaine augmentation du nombre d'usines sur le territoire de l'archipel. Le gouvernement japonais a alors mis en place au cours des années 1960 plusieurs réglementations visant à contrôler le nombre de permis de construire alloués aux entrepreneurs et à limiter la quantité de fumée émise par leurs usines. Il a même exigé de la société TEPCO, produisant l'électricité du Japon, qu'elle utilise pour ce faire un pétrole qui soit de meilleure qualité et qui contienne moins de soufre.

Si ces mesures ont pu arrêter l'accroissement systématique d'année en année de la quantité de SO₂ dans l'air, la municipalité de Tokyo doit encore aujourd'hui alerter sa population quand elle atteint des taux présentant des dangers pour la santé.

En conclusion, malgré les progrès indéniables réalisés ces dernières décennies, la mairie de Tokyo est encore à l'heure actuelle à la recherche de moyens qui puissent préserver plus durablement la qualité de son air.

*Étudiants : Saki NAKAZAWA, Mayuki SASAKI, Masanori KOBAYASHI, RIO SOMEYA
Professeurs accompagnateurs : Torahiko TERADA, Albéric DERIBLE*

PM = Particule Matter. La matière particulaire est la somme des particules solides et liquides en suspension dans l'air, qu'elles soient de nature organique ou inorganique (poussière, pollen, suie, fumée et gouttelettes de liquide).

Ce témoignage des étudiants de Tokyo illustre les efforts faits dans le monde pour améliorer la qualité de l'air. En France, 2016 a marqué les 20 ans de la loi LAURE (loi sur l'Air et l'Utilisation Rationnelle de l'Energie) dont l'objectif était de garantir à tous les citoyens le "droit de respirer un air qui ne nuise pas à sa santé". De réels progrès ont été réalisés pour un certain nombre de polluants d'origine industrielle tels que le SO₂ mais des points noirs subsistent comme l'ozone, le dioxyde d'azote et les particules qui, même s'ils ont connu des baisses, ne respectent pas les objectifs de qualité selon les lieux et/ou périodes de l'année. Les travaux de Santé Publique France estiment que la réduction de l'espérance de vie par la pollution atmosphérique ne se limite pas aux grandes villes les plus polluées (plus de 2 ans pour une personne âgée de 30 ans) : elle peut être de 9 mois en zone rurale. Bien qu'il y ait régulièrement un focus médiatique sur les pics de pollution, c'est l'exposition chronique qui impacte le plus la santé, nécessitant la mise en place d'actions pérennes. Des plans d'action efficaces et concertés doivent donc être repensés pour palier au manque de structuration des mesures et dispositifs actuels, tels que dénoncés par la Cour des Comptes l'an dernier, dans son rapport sur les politiques publiques de lutte contre la pollution de l'air.

La problématique de la qualité de l'air est un domaine qui mobilise de nombreux acteurs. Diverses manifestations relatives à cette thématique ont lieu régulièrement. A titre d'exemple, on peut citer les « Respirations » qui s'adressent à un large public. Pour leur 3^{ème} édition, le thème retenu était « révolution de l'air potable », un enjeu du 21^{ème} siècle puisque 80% de la population mondiale devrait résider dans des mégapoles. Trois tables rondes ont permis de présenter les enjeux sanitaires et économiques, ainsi que l'émergence de solutions, tant pour l'air extérieur qu'intérieur. De nombreux exposants étaient présents, montrant le dynamisme d'une filière qui s'est créée autour de la qualité de l'air, que ce soit pour la mesure, la modélisation ou encore l'analyse et le traitement de l'air. Dans ce cadre, a été distinguée l'application pour smartphone Airparif ItinerAIR, développée par AirParif, qui permet de décider du moment et de l'itinéraire de son déplacement en Ile de France selon les niveaux de pollution. En intégrant les concentrations horaires du dioxyde d'azote, des particules et de l'ozone et les paramètres liés au trafic et à la météo, elle affiche en temps réel et selon sa géolocalisation un indice d'exposition, permettant ainsi aux personnes sensibles de choisir leur parcours à la période la plus favorable de la journée.

Si la meilleure façon de réduire la pollution atmosphérique consiste à agir sur les sources d'émission pour un bénéfice pour l'ensemble de la population, on voit émerger d'autres stratégies. Ainsi des innovations technologiques apparaissent, visant à réduire la pollution atmosphérique à l'échelle locale en utilisant des sortes de « gros aspirateurs » pour filtrer les particules de l'air ambiant. Un prototype se met en place en Chine sur la base d'un concept développé à l'Université du Minnesota par le Professeur David Pui, consistant en une tour solaire créant un flux d'air vers des panneaux filtrants (solar-assisted, large-scale cleaning system (SALSCS)). Si l'efficacité de ce type de système de dépollution reste à démontrer à l'échelle réelle, elle pose aussi le problème de l'inégalité de traitement des populations selon les lieux d'implantation, sauf à voir fleurir des forêts de tours !

*Pour en savoir plus: Cao J., Aerosol Sci Eng, 2017,1-6.
Armelle Baeza*



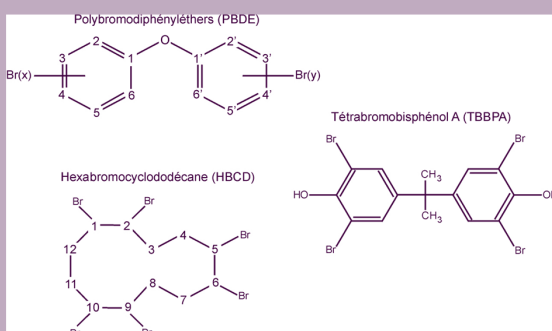
Un appareil de mesure du PM 2,5 dans un quartier résidentiel de Tokyo.

Exposition domestique et alimentaire des chats à certains retardateurs de flamme et organochlorés bromés

Des chercheurs suédois ont recherché un lien entre les niveaux de contamination des poussières domestiques en retardateurs de flamme bromés et autres dérivés chlorés, et les taux sériques mesurés chez des chats vivants dans ces logements suédois.

Les retardateurs de flamme entrent dans la composition de nombreux produits d'usage quotidien (ordinateurs, chaises en polyuréthane, automobiles, etc.) ; essentiellement d'origine anthropique, ils sont libérés de manière chronique dès leur fabrication, pendant leur utilisation des produits et aussi lors de leur élimination. Parmi tous les composés analysés, on peut citer les polybromodiphényl éthers (PBDEs), le décabromobiphényl (BB-209), le décabromodiphényl éthane (DBDPE), le 2,4,6-tribromophénol (2,4,6-TBP), des dérivés oxydés (OH-PBDEs) et chlorés (PCBs).

Les retardateurs de flamme sont intégrés dans de nombreux matériaux différents pour éviter l'inflammation ou pour la retarder et ralentir la propagation des flammes en interrompant ou en gênant le processus de combustion.



Les dérivés bromés et chlorés sont utilisés depuis des décennies en électroniques (circuits électriques, écrans), les traitements textiles (rideaux, couvertures, canapés, vêtements de protection) les produits de construction et les mousses en polyuréthane (sièges rembourrés).

Une analyse des contaminants de leur alimentation a été réalisée en vue de mieux discriminer les sources d'exposition à ces composés. Les échantillons sériques de 28 chats (de 1 à 4 chats par logement) ont été appariés avec les échantillons de poussières des 17 logements dans lesquels ils vivaient, ainsi qu'avec les échantillons de leur alimentation (à noter que certains de ces chats sont nourris au Royal canin !). Une recherche d'hyperthyroïdie chez ces chats a également été conduite en raison du rôle suspecté de certains de ces contaminants dans cette pathologie.

Le BDE-209, un des retardateurs de flamme le plus utilisé, a été retrouvé chez 100% des chats et à des niveaux de concentrations élevées, comparativement aux autres composés recherchés. Le 6-OH-BDE-47, un métabolite du PBDE, a également été détecté dans 100% des échantillons sériques et 76% des échantillons de nourriture ; il n'a malheureusement pas été analysé dans les poussières. Les taux sériques de BDE-47, BDE-99 et BDE-153, d'autres congénères du PBDE, étaient corrélés aux poussières du salon. Par ailleurs, les concentrations sériques en 6-OH-BDE47, de 2,4,6-TBP et de BB-209 étaient significativement corrélées aux niveaux de contamination de leur alimentation (à noter que ces composés n'ont pas été mesurés dans les poussières...). Le DBDPE, largement mesuré dans les poussières et l'alimentation féline, était en dessous du seuil de détection dans le sérum.

Selon les auteurs, cette étude montrerait pour la première fois une corrélation entre les taux sériques de ces composés retrouvés chez les chats et les niveaux de contamination des poussières domes-

tiques, démontrant ainsi le rôle de ces poussières comme source d'exposition à ces composés. Elle validerait ainsi la faisabilité d'utiliser le chat comme animal sentinelle pour évaluer l'exposition des enfants aux contaminants chimiques des poussières domestiques.

Toutefois, si cette étude présente une approche intéressante combinant à la fois analyses de contaminants dans les poussières domestiques (salon, chambre des enfants, chambre des parents), dans l'alimentation et dans le sérum de chats vivants dans les logements suédois, l'utilisation de tests statistiques poussés ne permet pas de compenser la faible puissance de cette étude qui porte sur seulement 17 logements. Le nombre important de données manquantes (composés majoritaires dans le sérum non mesurés dans les poussières domestiques...) ne permettent pas de conclure quant à la plausibilité des corrélations rapportées.

Dans l'hypothèse où ces corrélations reflètent bien la réalité, dans quelles mesures ces observations sont-elles transposables aux occupants humains de ces logements ? En effet, les différences en termes de biodisponibilité et métabolisme entre la gent féline et l'Homme peuvent faire craindre des différences de répartition et d'accumulation dans l'organisme pour certains de ces composés. Comment alors extrapoler les concentrations sériques qui seraient mesurées chez le chat à celles des enfants fréquentant le même logement ?

Par ailleurs, les familiers des chats savent pertinemment que s'ils aiment notre compagnie, ils aiment aussi se faufiler dans les moindres recoins des appartements, souvent ceux qui échappent aux brosses de nos balais et têtes fouineuses de nos aspirateurs ! Les différences rapportées dans cette étude entre les corrélations observées avec le sérum et les poussières du salon qui disparaissent avec les poussières des chambres ne semblent pas avoir alerté les auteurs quant aux limites de transposition des données du modèle félin aux enfants, en particulier des enfants en bas âge qui passent généralement plus de temps dans la chambre que dans le salon....

Par conséquent, répéter cette étude sur un échantillon plus large de logements semble une étape incontournable avant d'utiliser le chat comme modèle d'étude de l'exposition de l'Homme aux poussières domestiques. La suite de ces travaux poursuivis par l'Université de Stockholm dans le cadre du projet « Cats and toddlers exposed to chemicals associated to indoor dust » permettra peut-être de répondre à certaines de ces questions.

Pour en savoir plus sur ce projet : <http://www.aces.su.se/misse/>
<http://gcf-scf.lmops.univ-lorraine.fr/files/2016/11/PolyFlame-N%C2%B08.pdf>

Ch Rousselle – Anses/DER/UESC



Cet ouvrage, réalisé par plusieurs enseignants en toxicologie sous la coordination du Pr X. Coumoul, présente les grandes classes de toxiques, leur distribution dans les écosystèmes et les organismes, leurs principaux mécanismes d'action et les méthodes utilisées pour les étudier. Les aspects réglementaires sont également abordés.

Parution Avril 2017
Editions DUNOD

Kétamine et Art vétérinaire

Par arrêté, la kétamine est maintenant inscrite sur la liste des stupéfiants (cf La Lettre de Mars 2017). Dès le 24 avril 2017 (Arrêté du 19 janvier 2017 paru au JO du 26 janvier 2017 qui modifie l'arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées « stupéfiants »), les préparations injectables de ce médicament, et non plus seulement la substance elle-même et ses sels (arrêté du 8 août 1997), sont désormais soumises à la réglementation des stupéfiants aussi bien en médecine humaine que vétérinaire. Ainsi, les vétérinaires libéraux et les centres hospitaliers vétérinaires des écoles vétérinaires sont aussi tenus 1) à l'utilisation d'une ordonnance sécurisée attestant de l'usage sur un animal donné (identifié) et 2) à l'utilisation du registre de comptabilité des stupéfiants attestant des commandes des flacons et des sorties journalières.

La raison de cette décision tient certainement au risque de toxicomanie: quelques vétérinaires ont été cambriolés ou menacés par des toxicomanes venus dérober leur stock, cet anesthésique étant très utilisé en chirurgie des petits animaux, des animaux de laboratoire et des animaux sauvages (coût limité, facilité d'utilisation). Déjà, les préparations injectables, initialement inscrites sur la liste I des substances vénéneuses, avaient été soumises à une partie de la réglementation des stupéfiants (second alinéa de l'article R. 5175 du code de la santé publique) avec l'obligation de déclaration de vol en 2001 (1), puis l'obligation de stockage sécurisé dans des armoires ou des locaux fermés à clé en 2003. La commission nationale des stupéfiants et des psychotropes avait préconisé, dès 2001, de sensibiliser les professionnels aux risques de vols dans les établissements concernés, y compris les écoles vétérinaires, par l'intermédiaire du Conseil supérieur de l'ordre des vétérinaires et des autorités sanitaires. Les contrôles effectués sur les pharmacies des écoles vétérinaires soulignent l'importance que cette gestion prend aux yeux des inspecteurs pharmaciens et vétérinaires.

De fait, ces nouvelles mesures, qui imposent aux vétérinaires de rédiger une ordonnance même s'ils administrent eux-mêmes ce médicament, vont engendrer un surcroît de travail administratif : chaque volume de solution injectée devra être noté sur l'ordonnance afin que le réapprovisionnement apparaisse bien justifié ; les ordonnances devront être conservées, ce qui va augmenter les archives ! Les vétérinaires devront aussi effectuer le bilan mensuel des entrées et sorties. La profession vétérinaire et en particulier la « Worldwide Small Animal Veterinary Association » (WSAVA) avait communiqué sur le risque de voir se compliquer, à terme, l'accès à la kétamine (2), "le seul anesthésique et antalgique disponible dans la plupart des pays en voie de développement". Elle avait aussi rappelé le risque encouru par les populations humaines vis-à-vis de la rage si les campagnes de stérilisation des chiens errants ne pouvaient plus être menées par défaut d'approvisionnement en cet anesthésique.

L'avenir nous dira si les formations préconisées par l'ANSES en 2014 ont aidé la profession à trouver des solutions « adaptées au terrain » (3) ...

Brigitte Enriquez

1) aux autorités de police, à l'inspection régionale de la pharmacie, à l'ANSES et à l'ANSM par courrier mentionnant la date et le lieu du vol, le nom du médicament, les quantités volées et le nom du signataire

2) <http://www.lepointveterinaire.fr/actualites/actualites-professionnelles/160810-la-wsava-continue-sa-mobilisation-pour-la-ketamine.html>

3) <https://www.anses.fr/fr/system/files/ANMV2014sa0246.pdf>

Pratique vétérinaire

Parmi les agents dissociatifs utilisés en médecine vétérinaire, il faut citer la phéncyclidine et la tilétamine, qui sont des dérivés cyclohexylamines. La **kétamine** est une solution aqueuse d'un mélange racémique dont la forme S (+) constitue l'élément analgésique actif. La **tilétamine** est disponible sous forme de poudre lyophilisée (250 mg) en association avec du zolazépam (1:1), un dérivé des benzodiazépines apportant des effets myorelaxants et anti-convulsifs.

Les anesthésiques dissociatifs, administrés par voie IV ou IM, induisent une anesthésie caractérisée par un « sommeil » relativement superficiel combiné à une analgésie somatique ou périphérique de bonne qualité. L'analgésie viscérale par contre est plus faible. Il est conseillé d'associer la kétamine à d'autres agents dont l'effet analgésique est d'une durée d'action au moins égale à celui de la kétamine.

Certaines régions cérébrales, dont le thalamus et le cortex, sont déprimées tandis que d'autres, comme le système limbique, restent activées, donnant ainsi une explication possible aux effets hallucinogènes (vocalises chez le Chat). Ainsi, un certain tonus musculaire, des réflexes pharyngés et laryngés, des mouvements oculaires et l'ouverture des paupières sont conservés. Aux doses anesthésiques, la kétamine est bronchodilatatrice, augmente la fréquence cardiaque et la tension artérielle, la circulation cérébrale et la tension intra-oculaire. C'est pourquoi les vétérinaires veillent à protéger le globe oculaire de tout assèchement pendant l'intervention, du fait de l'éclairage en particulier. Au réveil, des effets hallucinogènes et des réactions excessives aux stimuli peuvent être à l'origine d'un comportement anormal. Les effets indésirables doivent être connus et les précautions d'emploi respectées, comme pour tout anesthésique général. Les notices précisent que «... principalement pendant et après la phase de réveil, des troubles cardiorespiratoires (arrêt cardiaque, hypotension, dyspnée, bradypnée, œdème pulmonaire) associés ou non avec des troubles neurologiques (convulsions, prostration, tremblements) et des troubles systémiques (hypersalivation, désordre pupillaire) ont été observés dans de rares cas.».

En raison de sa grande liposolubilité, de son faible poids moléculaire et de son pKa de 7,5, les effets de la kétamine sur le SNC apparaissent rapidement (T max : 10 minutes), mais perdurent trois fois moins longtemps que ceux de la tilétamine. Sa demi-vie varie de 1 à 3 heures suivant les espèces. La kétamine se distribue dans tous les tissus, particulièrement dans le cerveau, le foie, les poumons et le tissu adipeux. Elle traverse également la barrière placentaire. La disparition des effets sur le SNC après l'administration unique d'un bolus vient du fait d'une redistribution rapide du cerveau aux autres tissus. Chez le chien et le cheval, la kétamine est métabolisée par déméthylation et hydroxylation au niveau du foie. Les métabolites et une partie de la forme inchangée sont excrétés dans les urines. La faible métabolisation hépatique chez le chat explique l'excrétion rénale de la kétamine sous forme inchangée. Administrée de manière répétée, la kétamine induit une augmentation des enzymes microsomaux hépatiques, mais les conséquences en sont rarement exprimées compte tenu du cadre d'utilisation de cette molécule.

De par sa cinétique, la kétamine est surtout utilisée lors d'interventions chirurgicales de courte durée : opérations de « convenance », contentions d'animaux sauvages, sédation, souvent avec prémédication atropinique afin de limiter l'hypersalivation (Chat). Dans certains cas, l'anesthésie est entretenue avec un anesthésique volatil. Les associations sont fréquentes (avec la xylazine, la démétomidine, l'azapérone...). Toutes les espèces animales, y compris les primates non humains, peuvent en bénéficier. Les temps d'attente (lait et viande) sont courts ou nuls.

Pour en savoir plus:

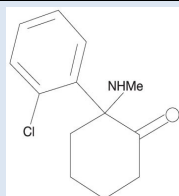
<https://www.caim.info/revue-infokara1-2008-3-page-91.htm>

Veterinary Pharmacology and Therapeutics, BOOTH and Mc DONALD, 6th Edition, 1988, pp1227.

Brigitte Enriquez

SPECIALITES : KETAMINE VIBRAC®, KETAMINOR 100®, Anesketin

100mg/mL®, ANAESTAMINE 100mg/mL®, CLORKETAM 1000® et IMALGENE®



Un anesthésique « dissociatif » synthétisé par Calvin Stevens en 1962. A doses comprises entre 2 et 5 mg/kg p.c., il assure un état anesthésique qualifié d'anesthésie « dissociative ».

Nouvelles en Toxicologie (1)

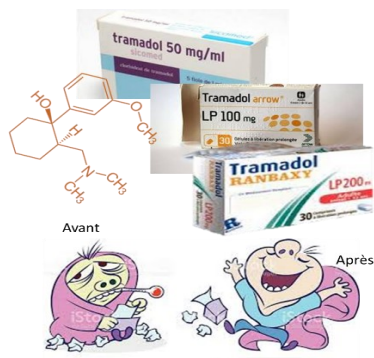
Newsletters, formations, revues thématiques, thèses, avis...

Tramadol : Une drogue ?

Toplagic®, Contramal®, Monocriox® Zamudol®.

A l'aube du prochain tour de France cycliste, la question des effets secondaires du tramadol revient sur le devant de la scène.

Le tramadol est un médicament utilisé pour ses propriétés antalgiques via ses propriétés opioïdes et sérotoninergiques. En France, il n'est délivré que sur ordonnance car inscrit sur liste 1 des substances dangereuses, et est prescrit pour des douleurs récalcitrantes au paracétamol, aux anti-inflammatoires ou à l'aspirine. A ce titre, il est consommé par certains sportifs, notamment les cyclistes, pour atténuer les douleurs musculaires lors d'efforts intenses pour les dernières lignes droites par exemple.



Toutefois, comme la plupart des morphinomimétiques, Il provoque des effets secondaires : nausées, vomissements, constipation, céphalées, vertiges, confusion, somnolence, hypoglycémie, des effets qui pourraient être à l'origine de chutes chez les coureurs cyclistes, d'où le fait qu'il soit considéré par certains comme « une drogue à dormir debout » qui devrait figurer sur la liste des produits interdits dans le cadre des mesures anti-dopage. De plus, son usage prolongé, surtout à doses élevées, peut provoquer une dépendance et d'autres effets variés désagréables comme des crises d'angoisse, des troubles musculaires et une dysfonction sexuelle chez l'homme. Par ailleurs, en plus de de son action inhibitrice de recapture de la sérotonine, le tramadol pourrait exercer des effets adrénérgiques, avec des complications cardiovasculaires rapportées à fortes doses.

En tout état de cause et même s'il est moins addictogène que d'autres opioïdes comme le fentanyl, la méthadone ou la buprénorphine, les effets psychotropes du tramadol semblent aussi recherchés à des fins récréatives ou euphorisantes, et force est de constater que ces derniers mois, plusieurs articles de presse relatent des cas de décès par overdose aux Etats-Unis.

En Afrique, de plus en plus de travailleurs consomment ce puissant antalgique pour affronter les longues journées et/ou les marches sous la chaleur étouffante. Les effets que l'on peut lire convergent : plus de douleurs, accélération du rythme cardiaque, euphorie, bien-être momentané, ... Mais peu à peu s'installe l'addiction et certains peuvent consommer des posologies très élevées, bien au-delà des doses recommandées. En Juin 2017, ce sont plus de 800 kg de tramadol qui ont été saisis au cours de trafics illicites, en particulier vers l'Afrique et le Moyen Orient (Niger, Cameroun, Burkina-Faso, Togo, Egypte ...) faisant du tramadol « la nouvelle cocaïne des pauvres ».

Pourtant, les médecins ne cachent pas leurs inquiétudes vis-à-vis de ce médicament. En avril 2017, l'Agence Américaine des Produits Alimentaires et Médicamenteux (FDA) demandait de limiter son utilisation chez les enfants en raison de troubles respiratoires.

En France, depuis l'interdiction du Diantalvic® en 2011, sa consommation aurait augmenté de 30%. Chez l'adulte, les témoignages varient. Pour certains, les effets neurologiques (sommeil, céphalées), les nausées et le risque d'addiction sont vécus comme des cauchemars. A forte dose (>200 mg), des troubles sérieux peuvent se rencontrer avec des crises d'épilepsies, des syndromes sérotoninergiques et une dépression respiratoire centrale. Selon les données récentes, l'efficacité du tramadol, à l'image de la codéine, serait fortement influencée par l'expression du cytochrome P450 2D6 impliqué dans son métabolisme. Il peut également potentialiser l'action d'antidépresseurs ou exercer des effets importants en mélange avec d'autres psychotropes ou analgésiques centraux. En 2016, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) a interdit sa prescription aux enfants de moins de 12 ans. A l'heure actuelle, le Tramadol fait l'objet d'une surveillance particulière par l'ANSM, pourtant, il ne figurera toujours pas sur la liste des produits interdits à la consommation pour le prochain tour de France.

Pour en savoir plus.

Beakley BD et al, 2015, Tramadol, Pharmacology, Side Effects, and Serotonin Syndrome: A Review, . Pain Physician, 2015 Jul-Aug;18(4):395-400
<http://ansm.sante.fr/Decisions/Autorisations-AMM/Decision-de-suspension-d-AMM-prise-en-juillet-2016-Tramadol-Paracetamol-Zydus>
<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68247092&typedoc=R>

MCCL

Poison Garden : une balade toxicologique



Il s'agit du jardin botanique le plus dangereux du monde : le Poison Garden se trouve dans la campagne de l'Angleterre du nord, dans le parc du Château d'Alnwick, dans le comté de Northumberland. Le château est toujours habité et ouvert au public. En rénovation depuis 2001, les jardins du château ont été également réaménagés. Le poison Garden fait parti de ces jardins.

Fermé en 1950, il a été ré-ouvert au public en 2005: Les visites y sont guidées, les toxicités expliquées, et certaines plantes sont même mises sous cages pour des raisons de sécurité. A l'occasion, un petit guide des plantes toxiques est distribué à chaque visiteur.

Son origine? En 1750, la duchesse de Northumberland décida de ne planter que des plantes toxiques... C'est aujourd'hui un véritable musée qui regroupe des plantes toxiques du monde entier. On y trouve des narcotiques, des plantes hallucinogènes, des champignons, mais aussi des plantes toxiques de nos jardins ou de nos campagnes.

Parmi celles que l'on peut aussi trouver sur le sol français, on peut y voir la digitale, des lauriers, la rose de Noël, et surtout la Berce de Caucase, cette plante envahissante dont les sucres sont activés par la lumière pouvant créer des brûlures graves au contact de la peau.

Un lieu insolite à conseiller pour les fans d'Harry Potter qui pourront retrouver certains lieux de tournage !

Pour en savoir plus :

<http://mashable.france24.com/styles/20161008-poison-garden-jardin-plantes-mortelles-alnwick>
<http://www.geo.fr/photos/reportages-geo/video-angleterre-alnwick-poison-garden-decouvrez-le-jardin-le-plus-dangereux-au-monde-163796>

MCCL

Le Moustique Tigre:

Depuis plusieurs années en France, il fait l'objet d'une sévère vigilance en raison des virus qu'il peut transmettre et qui sont responsables de maladies comme la dengue et le chikungunya. En 10 ans, sa progression en France, notamment dans le Sud-Est, inquiète les services de santé.

Si l'usage des pesticides a été l'une des premières mesures mise en place, celui-ci n'en reste pas moins dangereux pour l'homme, en particulier pour les enfants, de plus, il n'écarte pas la survenue d'insectes résistants. Vous trouverez sur ce site spécialisé des mesures plus écologiques et tout aussi efficaces pour les piéger.

<http://moustique-tigre.info/test-solutions-efficaces-contre-le-moustique-tigre/>



Cette étude s'interroge sur les moyens de rendre compatible la grande efficacité (mode d'action et rémanence) des rodenticides antivitaminiques K (AVK) avec une meilleure innocuité vis-à-vis de la faune sauvage et domestiques. Comment diminuer leur persistance tissulaire, en particulier hépatique ? Comment la chimie peut-elle venir en aide à la sécurité d'emploi sur le terrain de tels biocides tout en maintenant leur efficacité sur les nuisibles ? Comment éviter le risque que l'Europe interdise finalement ces rodenticides de deuxième génération alors qu'il n'existe pas aujourd'hui de méthode alternative.

Les raticides anticoagulants agissent en inhibant l'activité de la vitamine K époxyde réductase dépendante de ce gène. Un des mécanismes de résistance concerne le polymorphisme de ce gène *Vkorc1*, qui produit une enzyme moins sensible à l'action des AVK.

En premier objectif, Mme Damini a donc recherché la présence éventuelle de snp (single nucleotide polymorphisme) sur le gène *Vkorc1* au travers d'une étude de terrain sur le rat noir, ie *Rattus rattus* (étude RA-TAIL). Des animaux ont été recueillis sur le territoire national ainsi qu'en Espagne pour identifier les propriétés fonctionnelles de ces mutations via l'expression des protéines recombinantes dans des levures (*P. pastoris*). Huit mutations favorables à une résistance aux raticides ont ainsi été caractérisées. La fréquence des rats porteurs d'une ou plusieurs mutations avoisine 69%. Cette perte d'efficacité peut conduire des rongeurs résistants à ingérer de grandes quantités d'appâts potentiellement toxiques pour les rapaces prédateurs. C'est le risque d'intoxication secondaire. De plus, cela incite alors à l'utilisation d'autres rodenticides plus rémanents et donc plus écotoxiques. Or, ces rodenticides qui perdent ainsi leur efficacité ont une faible toxicité pour les animaux domestiques et sont peu persistants ce qui permet une utilisation par des particuliers.

Ce constat d'écotoxicité possible a motivé l'étude d'un AVK de seconde génération, d'usage répandu dans le monde: le difénacoum, renfermant dans sa présentation du commerce deux diastéréoisomères cis et trans en proportion respective de 57 et 43 %. La technique analytique mise au point, une étude **pharmacocinétique** a permis d'évaluer la persistance des deux isomères : 72 heures après l'administration, l'isomère cis constituait la quasi-totalité du difénacoum retrouvé dans le foie ; plus de 500 heures après administration de la préparation technique, l'**isomère trans était toujours présent dans le foie à des concentrations inférieures** à celles de l'isomère cis. Ainsi, une préparation plus riche en isomère trans serait moins persistante chez les animaux intoxiqués secondairement et donc moins écotoxique.

L'efficacité de l'activité anticoagulante a été évaluée *in vivo* selon le Temps de Quick (vitesse de coagulation sanguine) observé 1, 3 et 5 jours après administration de l'un ou l'autre de ces isomères : l'isomère trans retarde la coagulation sanguine pendant 24h seulement alors que l'effet anticoagulant perdure jusqu'à 5 jours avec l'isomère cis. Ainsi, même si la persistance des deux isomères est importante (120 heures), l'activité anticoagulante de l'isomère trans n'est plus détectée après 72 heures du fait d'une élimination six fois plus rapide que celle de l'isomère cis. Par conséquent, lorsque les rongeurs intoxiqués présentent un syndrome hémorragique, les isomères trans ne sont déjà plus présents dans les tissus et ne constituent donc plus une menace pour d'autres animaux en termes d'intoxication indirecte ou secondaire.

Les études *in vitro* sur microsomes hépatiques révèlent que la constante d'inhibition de l'activité d'inhibition de la Vit K époxyde réductase obtenue avec l'isomère trans est similaire à celle de l'isomère cis. Ce résultat est cohérent avec une efficacité équivalente des deux diastéréoisomères sur la protéine VKORC1. Néanmoins le fait que le taux de prothrombine soit seulement modifié pendant 24h environ avec l'isomère trans réduit les chances d'efficacité par ingestion unique et exige de maintenir un mélange technique des deux isomères pour minimiser la part de l'isomère cis.

De ce fait, différentes préparations de difénacoum à diverses concentrations de l'isomère trans pour une concentration constante en isomère cis ont été administrées à des rats. Trois et cinq jours après, Mme Damini a déterminé les taux de prothrombine et dosé par HPLC le difénacoum dans le foie. La combinaison permettant une augmentation du TP à 3 et 5 jours s'avère renfermer 3,4 mg/kg d'isomère trans associé à 0,85mg/kg d'isomère cis. Or cette association correspond à une dose supérieure à 3 mg/kg, ce qui limiterait son emploi aux seuls professionnels de l'emploi des biocides !

Finalement, une étude supplémentaire avec dosage des résidus dans le foie a permis de déterminer l'association optimale renfermant 67% d'isomère trans et 33% d'isomère cis, au lieu des 43 et 57% de la préparation du commerce.

Ces travaux vont certainement permettre aux industriels concernés de proposer de nouveaux mélanges d'isomères de raticides anticoagulants de seconde génération afin d'allier enfin efficacité et sécurité d'emploi.

Brigitte Enriquez



Coorganisé avec la fondation Rovaltain

Inscription: 5 Novembre 2017 dernier délai

Contact: - EcotoxicoMic Local Organizing team: Emilie EGEA

<https://ecotoxicomic.sciencesconf.org>

- Fondation Rovaltain

1, rue Marc Seguin - Bâtiment INEED - ALIXAN
BP16110 - 26958 VALENCE cedex 9

Tel : +33 (0)9-70-65-03-52

- www.fcsrovaltain.org



La Lettre de l'ARET - ISSN : 1256-6985

Bulletin trimestriel publié par

ARET - Association pour la Recherche en Toxicologie

MNHN/UMR 7245 - CP 39, 57 rue Cuvier,

75321 Paris Cedex 05

Association régie par la loi de 1901 - No SIREN : 377 840 681

Direction de la Publication : Marie-Chantal Canivenc-Lavier

Réalisation : Brigitte Enriquez - Marie-Chantal Canivenc-Lavier

Comité de rédaction: Nicolas Cabaton, Christophe Rousselle, Brigitte Enriquez
et Marie-Chantal Canivenc-Lavier.

Impression : ARET - Paris

Contact : aret@aret.asso.fr

Toute information contenue dans La Lettre ne peut être reproduite qu'après
autorisation écrite de l'ARET