

anses

agence nationale de sécurité sanitaire  
alimentation, environnement, travail



*Connaître, évaluer, protéger*

# Cas d'expositions humaines à des médicaments vétérinaires

Étude rétrospective des cas enregistrés  
dans la base de pharmacovigilance vétérinaire  
en 2018

Rapport d'étude

Décembre 2019 - Édition scientifique



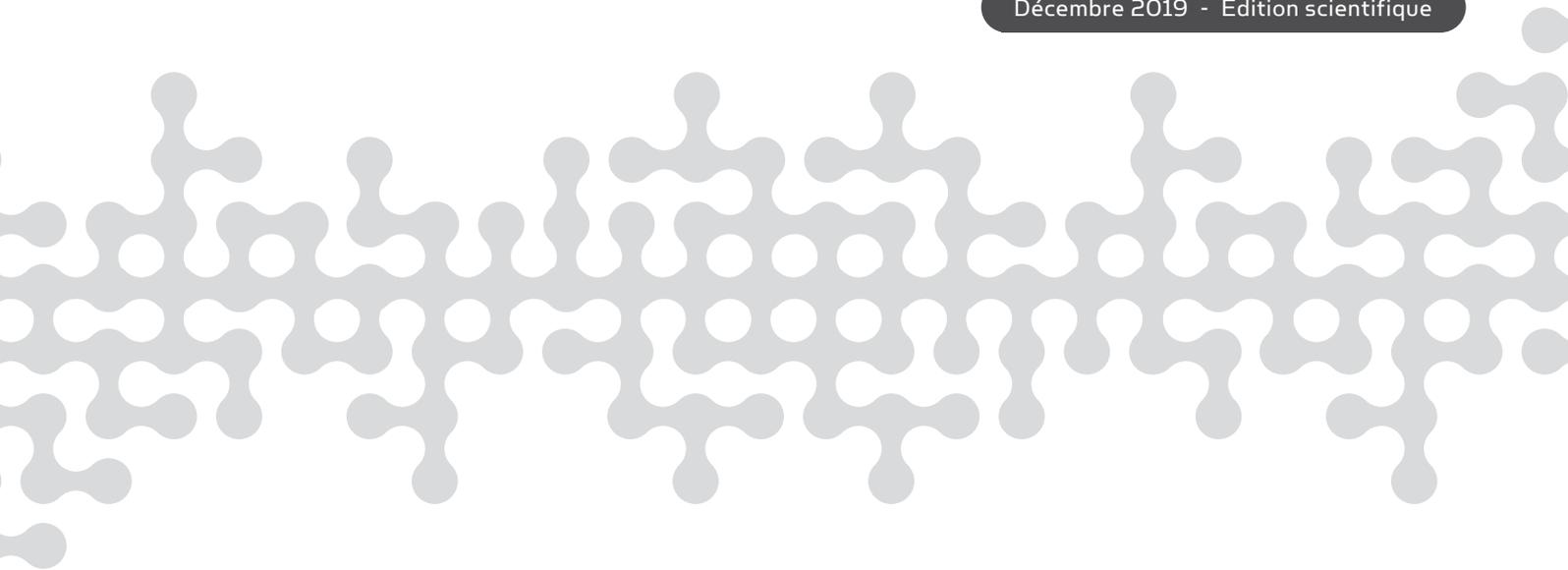


# Cas d'expositions humaines à des médicaments vétérinaires

Étude rétrospective des cas d'événements  
indésirables de médicaments vétérinaires  
survenus chez l'homme, enregistrés dans la base  
de pharmacovigilance vétérinaire en 2018

Rapport d'étude

Décembre 2019 - Édition scientifique





## Cas d'expositions humaines à des médicaments vétérinaires

Étude rétrospective des cas d'événements indésirables  
de médicaments vétérinaires survenus chez l'homme,  
enregistrés dans la base de pharmacovigilance vétérinaire  
en 2018

---

**Groupe de travail « toxicovigilance des intrants du végétal, produits biocides et  
médicaments vétérinaires »**

## RAPPORT D'ÉTUDE

**Décembre 2019**

**Mots clés :**

---

médicament vétérinaire, exposition accidentelle, homme, toxicovigilance, pharmacovigilance

## Présentation des intervenants

**PRÉAMBULE** : Les experts, membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

### GROUPE DE TRAVAIL

---

#### Président

Jérôme LANGRAND - CAPTV Paris

#### Membres

Sophie	BARGEL	- INPS
Denis	BOUCAUD-MAITRE	- DTV Antilles
Gaëlle	CREUSAT	- CAPTV Nancy
Nicolas	DELCOURT	- CAPTV Toulouse
Florence	JEGOU	- CAPTV Angers
Martine	KAMMERER	- CAPAE-Ouest
Elisabeth	MARCOTULLIO	- CCMSA, INMA
Patrick	NISSE	- CAPTV Lille
Françoise	PENOUIL PUCHEU	- CAPTV Bordeaux
Xavier	PINEAU	- CPVL
Jean-Marc	SAPORI	- CAPTV Lyon

### RAPPORTEUR

---

Rapporteurs : Xavier PINEAU - CPVL et Jean-Marc SAPORI - CAPTV Lyon

### PARTICIPATION ANSES

---

#### Coordination scientifique

Marie-Odile RAMBOURG

#### Contribution scientifique

Sylviane LAURENTIE ANMV - département inspection, surveillance et pharmacovigilance

#### Secrétariat administratif

Catherine AUDIFAX

**Date de validation du document** : 26 février 2020

## SOMMAIRE

Présentation des intervenants .....	3
Synthèse.....	5
Sigles et abréviations .....	7
1 Contexte, objectifs et modalités de réalisation des travaux.....	8
<b>1.1 Contexte</b> .....	<b>8</b>
<b>1.2 Modalités de réalisation des travaux</b> .....	<b>8</b>
2 Matériel et méthodes.....	8
<b>2.1 Période d'étude</b> .....	<b>8</b>
<b>2.2 Sources de données des agents et des cas</b> .....	<b>8</b>
<b>2.3 Définition des cas d'intérêt</b> .....	<b>9</b>
<b>2.4 Méthodes d'évaluation des cas d'exposition</b> .....	<b>10</b>
3 Résultats.....	11
<b>3.1 Cas recensés</b> .....	<b>11</b>
<b>3.2 Répartitions mensuelle et géographique des cas</b> .....	<b>12</b>
<b>3.3 Sexe et âge des sujets exposés</b> .....	<b>12</b>
<b>3.4 Circonstances et voies d'exposition</b> .....	<b>13</b>
<b>3.5 Cas d'expositions accidentelles à des médicaments vétérinaires</b> .....	<b>14</b>
3.5.1 Voies et modalités d'exposition accidentelle .....	14
3.5.2 Classes thérapeutiques et espèces de destination des médicaments concernés dans les cas d'exposition accidentelle .....	15
3.5.3 Symptomatologie des cas d'exposition accidentelle .....	17
3.5.4 Imputabilité des cas d'exposition accidentelle .....	20
3.5.5 Focus sur les médicaments les plus souvent cités.....	20
3.5.5.1 Cas d'exposition au BRAVECTO spot-on®.....	22
3.5.5.2 Cas d'exposition au BUTOX® .....	24
3.5.5.3 Cas d'exposition au PRASCEND®.....	25
<b>3.6 Cas d'exposition non accidentelle</b> .....	<b>26</b>
3.6.1 Intoxications médicamenteuses volontaires .....	26
3.6.2 Autres circonstances d'exposition .....	27
4 Discussion.....	28
5 Conclusion .....	30
ANNEXES.....	31
<b>Annexe 1 – Imputabilité en pharmacovigilance vétérinaire</b> .....	<b>32</b>

<b>Annexe 2. Imputabilité en toxicovigilance humaine</b> .....	<b>34</b>
<b>Annexe 3. Résumé des Caractéristiques du Bravecto spot-on®</b> .....	<b>35</b>

## Synthèse

Au cours de l'année 2018, 391 dossiers d'événements indésirables chez des personnes exposées à des médicaments vétérinaires ont été enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance vétérinaire. Ils sont très majoritairement issus de la BNCI (86,2%), mais aussi des firmes pharmaceutiques (13,8%) ou de l'ANSM (0,3%). Ces 391 dossiers représentent 392 cas d'événements indésirables.

La répartition mensuelle de l'ensemble des cas est assez homogène, avec une médiane de 31 cas par mois. Les adultes représentent plus de 90 % des cas, les enfants de moins de 5 ans, moins de 4%. Les personnes de sexe féminin représentent plus de 60 % des cas.

Il s'agit très majoritairement de cas d'expositions accidentelles (92%), plus rarement d'intoxications médicamenteuses volontaires (6%), voire d'expositions atypiques (utilisation « thérapeutique », administration malveillante par un tiers, exposition sur une chaîne de fabrication).

Pour les 24 cas d'intoxication médicamenteuse volontaire, il s'agit généralement d'ingestions (88%), plus rarement d'injections (12%). Dans cette circonstance, les médicaments vétérinaires sont le plus souvent (80% des cas) associés à d'autres substances (alcools, médicaments antidépresseurs...).

Pour les 362 expositions accidentelles, les principales classes thérapeutiques en cause sont les antiparasitaires (37%), les vaccins (30%), et les médicaments du système nerveux (11%). Les médicaments vétérinaires impliqués sont destinés aux animaux de compagnie (45%), aux animaux de production (43% notamment pour les vaccins), aux chevaux (4%), ou ont de multiples espèces cibles (7%).

Pour l'ensemble des cas, les symptômes les plus souvent observés sont le plus souvent des signes d'irritation en lien avec la voie d'exposition (réaction au site d'injection, de projection cutanée ou oculaire).

Parmi les médicaments vétérinaires les plus souvent cités, trois médicaments font l'objet de plus de 10 cas d'exposition accidentelle.

Trente-quatre cas d'exposition au Bravecto spot-on®, antiparasitaire de la classe des isoxazolines sont rapportés. Les personnes ont généralement tenté de retirer le capuchon de la pipette et ne portaient pas de gants. Le contact avec ce produit a provoqué des signes locaux cutanés (sensation de produit « collant », picotements ou engourdissements), parfois accompagnés de signes subjectifs digestifs ou neurologiques. La notice du médicament précise qu'il n'est pas possible de retirer l'embout « twist and use » des pipettes, et a été revue en juin 2018, pour ajouter les effets signalés et rappeler les précautions d'emploi pour éviter le contact (notamment le port de gants de protection jetables).

Quatorze cas d'exposition accidentelle à des médicaments de la gamme Butox® sont recensés, causant principalement des signes d'irritation cutanée, oculaire ou respiratoire, cohérents avec les propriétés des mélanges contenant cet insecticide de la classe des pyréthriinoïdes.

Onze cas d'ingestion accidentelle de Prascend® ont été signalés. Les principaux signes observés (digestifs, cardiovasculaires, neurologiques et généraux) sont compatibles avec les propriétés dopaminergiques du pergolide.

## Sigles et abréviations

ANMV : Agence nationale du médicament vétérinaire

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ATC vet : système de classification Anatomique Thérapeutique et Chimique des médicaments vétérinaires selon leur usage

BNCI : Base nationale des cas d'intoxications

BNPC : Base nationale des produits et compositions

CAPTIV : Centre antipoison et de toxicovigilance

CPVL : Centre de pharmacovigilance vétérinaire de Lyon

CCTV : Comité de coordination de la toxicovigilance

DAVS : Direction Alertes et vigilances sanitaires

DEPR : Direction de l'évaluation des produits réglementés

PSS : Poisoning severity score (score de gravité d'une intoxication)

RTU : réponse téléphonique d'urgence

SICAP : Système d'information commun des centres antipoison

VeDDRA : Veterinary Dictionary for Drug Regulatory Activities

# 1 Contexte, objectifs et modalités de réalisation des travaux

## 1.1 Contexte

La pharmacovigilance vétérinaire a pour principal objet la surveillance des événements indésirables survenant chez les animaux traités avec des médicaments vétérinaires. Mais elle s'intéresse également aux incidents survenant chez des personnes exposées à ces médicaments. Les CAPTV enregistrent des dossiers d'exposition à des médicaments vétérinaires. Une convention a été conclue entre l'Anses et le réseau des CAPTV, pour que les dossiers d'exposition humaine à des médicaments vétérinaires associés à une symptomatologie soient transmis mensuellement au système de pharmacovigilance de l'ANMV via le CPVL. Après analyse conjointe des dossiers recevables et de leur imputabilité, le CPVL assure ensuite le transfert dans les bases nationale et européenne de pharmacovigilance vétérinaire.

Cette transmission mensuelle est effective depuis septembre 2017. A la demande de l'ANMV, un bilan de l'année 2018 est effectué (première année complète). Par ailleurs, l'ANMV reçoit des déclarations d'événement indésirable chez l'homme de la part des firmes pharmaceutiques titulaires des AMM, ou de l'ANSM. Le présent rapport présente les données transmises par ces différentes sources.

## 1.2 Modalités de réalisation des travaux

La liste des déclarations recueillies en 2018 (quelle que soit leur source) a été établie par l'ANMV. L'analyse des dossiers ainsi que la rédaction du présent rapport ont été effectuées par le référent des CAPTV en charge de la transmission mensuelle, ainsi que par le référent du CPVL, tous deux membres du GT « toxicovigilance des intrants du végétal, des biocides et des médicaments vétérinaires ». Les résultats ont été présentés aux membres du GT lors de la réunion du 4 février 2020 et validés le 26 février 2020. La validation de ce rapport a été assurée par la direction de l'ANMV le 2 avril 2020.

# 2 Matériel et méthodes

## 2.1 Période d'étude

L'étude couvre les déclarations d'événement indésirable chez l'homme, enregistrées dans la base de pharmacovigilance de l'ANMV entre le 01/01/2018 et le 31/12/2018.

## 2.2 Sources de données des agents et des cas

Base des cas : Les cas sont issus de la base nationale de pharmacovigilance vétérinaire, gérée par l'ANMV.

Les cas d'événement indésirable chez l'homme proviennent de plusieurs sources :

- déclarations transmises par les firmes pharmaceutiques titulaires des AMM. Cette transmission se fait par voie électronique (via le réseau européen Eudravigilance) auprès de

l'ANMV. La réglementation prévoit que les événements indésirables survenant chez l'homme soient transmis sous quinze jours à l'ANMV ;

- déclarations effectuées sur le portail de télédéclaration des événements sanitaires. Ces télédéclarations sont ensuite prises en charge par les CAPTV ;
- appels reçus par les CAPTV dans le cadre de la RTU.

Les télédéclarations et les appels de RTU sont enregistrés dans la base des cas d'intoxication (BNCI) du système d'information commun des CAPTV (SICAP). Il s'agit d'un système d'information centralisant les cas d'exposition collectés par le réseau des CAP français. Ces cas sont répartis dans des dossiers : chaque dossier correspond à une exposition donnée pour laquelle le CAP a été contacté, que cette exposition soit individuelle ou collective. Un dossier peut donc comprendre un ou plusieurs cas.

Les agents ont été recherchés dans la base nationale des produits et compositions (BNPC). Les agents de la BNPC sont référencés dans des classes d'agents déterminées par hiérarchie principale d'usage, ou sur une hiérarchie secondaire basée sur leur appartenance réglementaire. Dans la BNPC, la classe d'agents « médicaments vétérinaires » inclut des médicaments vétérinaires avec autorisation de mise sur le marché, mais aussi certains produits biocides comme des insectifuges.

Le protocole conclu entre l'Anses et le réseau des CAPTV prévoit que l'extraction de la BNCI soit réalisée le 15 du mois suivant l'appel au CAPTV. Compte tenu des temps nécessaires à la vérification des dossiers, la transmission effective intervient généralement au cours de la deuxième quinzaine du mois suivant. De ce fait, les cas reçus par les CAP en fin d'année 2017 (29 cas) ont été transmis au CPVL début 2018 (de même, les appels reçus par les CAP fin 2018 ont été transmis en 2019).

La date retenue est la date de réception par le CPVL (pour les cas transmis par les CAPTV), ou de réception par l'ANMV (pour les cas transmis directement par les firmes pharmaceutiques ou l'ANSM).

## 2.3 Définition des cas d'intérêt

En ce qui concerne les cas issus de la BNCI : selon le protocole cité, chaque dossier est relu pour s'assurer qu'il s'agit bien d'un médicament vétérinaire avec AMM, et qu'il s'agit d'un cas symptomatique.

Sont exclus :

- les agents codés en classe (par exemple « vaccin vétérinaire » sans précision de nom déposé) ;
- les cas où le seul symptôme codé est un marqueur d'exposition (par exemple « effraction cutanée ») ;
- des agents codés en substance active, qui ne sont pas classés « médicament vétérinaire » (par exemple, clenbutérol, kétamine).

Dans la BNCI, les signes et symptômes sont codés en utilisant une liste d'environ 400 termes regroupés par appareil (cardiovasculaire, nerveux...)

Dans la base nationale de pharmacovigilance vétérinaire, la symptomatologie est codée en utilisant les 'termes de bas niveau' du thésaurus 'VeDDRA' (référentiel européen de termes cliniques pour coder les événements indésirables chez l'animal ou l'homme'). Ce thésaurus est hiérarchisé selon 4 niveaux (1. System Organ Class - Classe d'organe ou d'appareil ; 2. High Level Term – Terme de haut niveau ; 3. Preferred term – Terme préféré ; 4. Low level term – terme de bas niveau). La liste en vigueur (VeDDRA v15<sup>1</sup>) contient 2275 termes 'de bas niveau'.

Le codage dans la base de pharmacovigilance tient compte du signe ou symptôme codé dans la BNCI et de la description du cas.

## 2.4 Méthodes d'évaluation des cas d'exposition

- Les cas n'étant pas uniquement issus de la BNCI, il n'a pas été procédé à une analyse de la gravité clinique (gravité calculée ou mesurée à l'aide du « Poisoning Severity Score »).
- Dans la base nationale de pharmacovigilance vétérinaire, l'imputabilité utilisée est celle en vigueur selon la réglementation européenne (*Recommendation on harmonising the approach to causality assessment for adverse events to veterinary medicinal products*, 2013 cf Annexe 1 – Imputabilité en pharmacovigilance vétérinaire), qui comprend 5 niveaux :
  - A-probable
  - B-possible
  - O1-non concluant
  - O-non classable
  - N-exclu

A noter : si un cas concerne plusieurs médicaments, l'imputabilité a été effectuée pour chaque médicament impliqué.

Pour les cas transmis par l'ANSM ou les firmes pharmaceutiques, l'imputabilité est effectuée par un expert vétérinaire en pharmacovigilance de l'ANMV.

Pour les cas issus de la BNCI: conformément au protocole cité, l'imputabilité a été établie par un expert toxicologue des centres antipoison selon la méthode d'imputabilité en toxicovigilance (version 7.6 – juin 2015, cf Annexe 2. Imputabilité en toxicovigilance humaine **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**) permettant de déterminer, à l'aide de 5 niveaux (imputabilité nulle I0, non exclue/douteuse I1, possible I2, probable I3 et très probable I4), la force du lien causal entre une exposition à un agent et la survenue d'un symptôme, syndrome ou d'une maladie. Les cas d'imputabilité nulle sont exclus de cette étude.

Lors de l'intégration des cas de la BNCI dans la base nationale de pharmacovigilance vétérinaire, l'imputabilité de toxicovigilance est « convertie » en imputabilité de pharmacovigilance vétérinaire, selon la convention suivante :

---

<sup>1</sup> [https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/combined-veterinary-dictionary-drug-regulatory-activities-veddra-list-clinical-terms-reporting\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/combined-veterinary-dictionary-drug-regulatory-activities-veddra-list-clinical-terms-reporting_en.pdf)

**Tableau 1: Imputabilité en pharmacovigilance vétérinaire - correspondance avec la toxicovigilance**

imputabilité de toxicovigilance	imputabilité de pharmacovigilance
I4- très probable	A-probable [B-possible si plusieurs médicaments]
I3-probable	B-possible
I2- possible	O1-non concluant
I1- non exclue/douteuse	O-non classable
I0- nulle	N-exclu [mais les cas I0 ne sont pas retenus]

## 3 Résultats

### 3.1 Cas recensés

**Tableau 2 : Source des dossiers d'exposition humaine à des médicaments vétérinaires**

Source des cas	Nombre de dossiers (Nombre après élimination des doublons)	% (% corrigé après élimination des doublons)
BNCI	337 (336)	85,3% (86,2%)
Firmes pharmaceutiques	57 (54)	14,4% (13,8%)
ANSM	1 (1)	0,3% (0,3%)

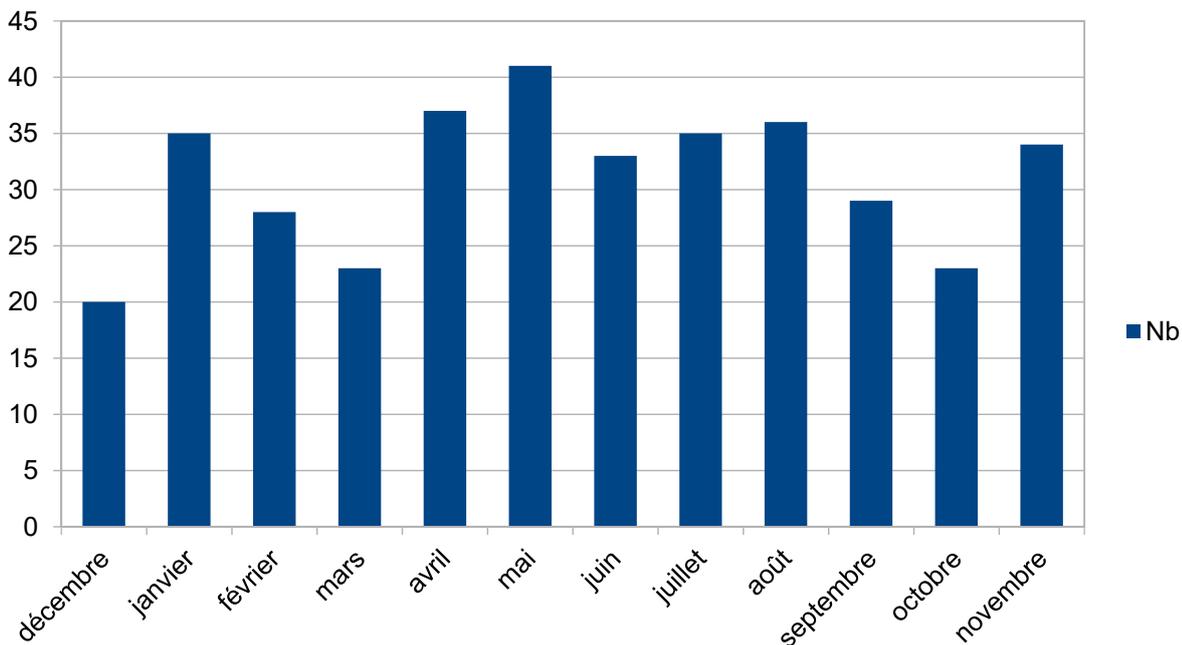
Les 395 dossiers sélectionnés dans la base nationale de pharmacovigilance vétérinaire ont été revus pour identifier d'éventuels doublons (par exemple, même cas signalé à la fois à un CAP et à une firme pharmaceutique). Ont ainsi été identifiés :

- 3 dossiers de firmes pharmaceutiques doublons de cas SICAP ;
- 1 cas signalé à 2 CAP (et aussi à la firme pharmaceutique).

Soit, après élimination des doublons : 391 dossiers retenus (336 issus de la BNCI, 1 de l'ANSM, 54 des firmes pharmaceutiques). Un dossier concerne 2 personnes exposées. L'analyse portera donc sur 391 dossiers représentant 392 cas.

Les cas sont donc très majoritairement issus de la BNCI (86%).

### 3.2 Répartitions mensuelle et géographique des cas



**Figure 1: Répartition mensuelle des expositions symptomatiques à des médicaments vétérinaires (selon la date de l'événement indésirable)**

Les cas issus de la BNCI étant transmis dans la base de pharmacovigilance avec un décalage, la répartition mensuelle des expositions symptomatiques a été établie à partir de la date de survenue de l'événement indésirable. La répartition mensuelle de l'ensemble des cas est assez homogène, avec une médiane de 31 cas par mois [20-41]. A noter : le graphique s'étend de décembre 2017 à novembre 2018, car les cas collectés par le SICAP en décembre 2017 ont été transmis début 2018, et ceux collectés par le SICAP en décembre 2018 n'apparaissent pas dans ce rapport (car transmis au CPVL début 2019).

La répartition géographique n'a pas été calculée, car les cas provenant des firmes pharmaceutiques (14% des cas) ne mentionnent pas l'origine géographique du patient.

### 3.3 Sexe et âge des sujets exposés

**Tableau 3: Sexe des 392 personnes exposées à des médicaments vétérinaires**

Sexe	Nombre de cas	%
Féminin	238	60,9
Masculin	153	39,1
Non précisé	1	0,3

Les personnes de sexe féminin représentent plus de 60 % des cas.

Tableau 4: Age des 392 personnes exposées à des médicaments vétérinaires

Classe d'âge	Age	Nombre de cas	%
Enfant	< 5 ans	14	3,6
	[5-12 ans[	13	3,3
	[12-18 ans[	11	2,8
Adulte	[18-60 ans[	260	66,3
	[60-75 ans[	43	11,0
	>75 ans	14	3,6
	Adulte sans précision	37	9,4

L'âge des personnes concernées varie de 8 mois à 91 ans. Les adultes représentent plus de 90 % des cas, les enfants moins de 10 % (et ceux de moins de 5 ans, moins de 4%).

### 3.4 Circonstances et voies d'exposition

Tableau 5: Circonstances d'exposition et répartition par voie d'exposition à des médicaments vétérinaires

Circonstances	Détail	Nombre de cas	% du total des cas
Exposition accidentelle 362 cas (92,3%)	Projection cutanée	56	14,3 %
	Projection oculaire	48	12,2 %
	Injection	134	34,2 %
	Ingestion	89	22,7 %
	Contact avec un animal traité	14	3,6 %
	Inhalation	19	4,8 %
	Autres	2	0,5 %
Intoxication médicamenteuse volontaire 24 cas (6,1%)	Injection	4	1,0 %
	Ingestion	20	5,1 %
Autres circonstances 6 cas (1,5%)	« Automédication »	2	0,5 %
	Exposition sur chaîne de production	1	0,3%
	Exposition malveillante	3	0,8 %

Les expositions accidentelles sont les plus nombreuses (362 cas, soit 93%). Quelques cas d'intoxication médicamenteuse volontaire sont rapportés (24 cas soit 6%). Dans cinq dossiers (6 cas), les circonstances d'expositions sont atypiques (1%). A noter : l'extraction des données a été faite depuis la base nationale de pharmacovigilance vétérinaire, qui code les circonstances d'exposition selon une liste standardisée (utilisée pour les échanges européens dans la base Eudravigilance). Cette liste ne fait pas de distinction entre les expositions accidentelles domestiques ou professionnelles. Les motifs des cas classés comme « autre circonstance » ont été précisés par la lecture du dossier, dont un cas d'exposition professionnelle sur une chaîne de production.

Les expositions ont lieu principalement par injection (135 cas soit 36%), ingestion (109 cas soit 28%) ou contact topique (cutané 56 soit 14%, oculaire 48 cas soit 12%).

### 3.5 Cas d'expositions accidentelles à des médicaments vétérinaires

#### 3.5.1 Voies et modalités d'exposition accidentelle

**Tableau 6. Modalités d'expositions accidentelles, répartition selon les principales classes thérapeutiques. Un cas peut concerner plusieurs médicaments de classe thérapeutique différente (la somme du nombre d'occurrences est donc supérieure au nombre de cas).**

Modalités	Classe thérapeutique	Nombre d'occurrences
Projection cutanée	Antiparasitaires	48
	Autres	9
Projection oculaire	Antiparasitaires	25
	Anesthésiques/euthanasiants	7
	Autres	16
Injection	Vaccins	105
	Autres	29
Ingestion	Antiparasitaires	25 (dont 16 antiparasitaires externes, 9 antiparasitaires internes)
	Neurologie	22
	Cardiologie	14
	Autres	31
Contact avec un animal traité	Antiparasitaires	14
Inhalation	Antiparasitaires	11
	Autres	9

Pour les antiparasitaires, l'exposition provient principalement de projection accidentelle d'antiparasitaires externes (cutanée, oculaire). L'exposition orale peut provenir d'une projection, ou d'un contact direct (par exemple avec le capuchon d'une pipette, ou d'un comprimé). Parfois, il s'agit d'exposition « indirecte » par contact avec les animaux traités (par exemple, l'animal est caressé après application du produit : contact cutané voire buccal si les mains sont portées à la bouche après le contact). Plus rarement, il n'y a pas de projection avérée, on suppose une exposition par inhalation.

En ce qui concerne les expositions par injection, il s'agit principalement d'injections de vaccins (une étude spécifique sur ces injections est en cours). On rencontre également des cas d'injections d'antibiotique, d'antiparasitaires, d'anesthésiques ou d'euthanasiants. Pour les raisons citées précédemment, il n'est pas précisé si ces injections accidentelles surviennent dans un cadre professionnel ou domestique.

Les expositions par ingestion (hors antiparasitaires) sont le plus souvent liées à des confusions de médicaments (ingestion du médicament sous forme de comprimé ou de gélule destiné à l'animal ; soit parce que le médicament vétérinaire ressemble au médicament habituel, soit parce que le médicament vétérinaire a été mis par exemple dans un morceau de fromage pour faciliter son administration à l'animal.

### **3.5.2 Classes thérapeutiques et espèces de destination des médicaments concernés dans les cas d'exposition accidentelle**

Les médicaments vétérinaires en cause sont regroupés dans le tableau suivant selon leur classe thérapeutique (d'après leur code ATC vet), par ordre de fréquence des cas.

**Tableau 7: Cas d'exposition accidentelle à des médicaments vétérinaires : répartition par classes thérapeutiques, quelle que soit la voie d'exposition. Un même cas peut concerner plusieurs médicaments, d'où un total supérieur à 100%.**

Classe thérapeutique	Nombre de cas	% des 362 cas
QP – antiparasitaires	135	37,0%
QP51- antiprotozoaires	6	1,7%
QP52- anthelminthiques	6	1,7%
QP53 – ectoparasitocides	97	26,8%
QP54 – endectocides	26	7,2%
QI – immunologie	110	30,4%
QN – système nerveux	41	11,3%
QJ – anti-infectieux (usage systémique)	19	5,2%
QC – système cardiovasculaire	14	3,9%
QD – dermatologie	16	4,4%
QH- hormones systémiques (sauf h. sexuelles et insuline)	10	2,8%
QM - système musculosquelettique	8	2,2%
QA – système digestif et métabolisme	6	1,7%
QG – système génito-urinaire et hormones sexuelles	3	0,8%
QS - organes sensoriels	3	0,8%
QR – système respiratoire	1	0,3%
QB – sang et organes hématopoïétiques	1	0,3%
QL – antinéoplasiques et agents immunomodulants	1	0,3%

A noter : si dans un cas, plusieurs médicaments sont de la même classe thérapeutique, ils ne sont comptés qu'une seule fois.

Les principales classes thérapeutiques impliquées sont les antiparasitaires (37%, notamment antiparasitaires externes 27% et endectocides 7% - qui sont des antiparasitaires externes et internes), les vaccins (30%), et les médicaments du système nerveux (11%).

**Tableau 8. Espèces cibles des médicaments vétérinaires impliqués (d'après le nom des médicaments).**

Espèce cible des médicaments	Nombre de cas (vaccins)	Nombre de cas (autres classes thérapeutiques)	Total
Animaux de compagnie	4	169	174
Animaux de production	122	60	182
Chevaux	1	13	14
Abeilles	0	2	2
Espèces multiples (animaux de production et/ou chevaux et/ou animaux de compagnie)	2	25	27
Total (> nombre de cas, car un même cas peut impliquer plusieurs médicaments vétérinaires)	129	269	398

Dans les dossiers, il n'est pas toujours précisé à quel animal le médicament était destiné, les espèces cibles ont été déterminées d'après le nom des médicaments concernés. Les médicaments vétérinaires impliqués dans les accidents sont destinés pour moitié environ (182/398 soit 44%) aux animaux de compagnie, ou aux animaux de production (bovins, ovins, porcins, volailles 182/398-46%), plus rarement aux chevaux (14/398 - 4%). Certains médicaments ont de multiples espèces

cibles (par exemple, bovins et chiens, ou chiens et chevaux, voire 'toutes espèces') (27/398 - 7%). En ce qui concerne les accidents liés aux vaccins, il s'agit en très grande majorité de vaccins destinés aux animaux de production (122/129-95%). Pour les autres classes thérapeutiques, il s'agit majoritairement de médicaments vétérinaires destinés aux animaux de compagnie (169/269-63%).

### 3.5.3 Symptomatologie des cas d'exposition accidentelle

Les 362 personnes exposées accidentellement à des médicaments vétérinaires ont présenté une symptomatologie décrite par 212 symptômes différents. Les signes et symptômes ont été regroupés par appareil/système pour une meilleure compréhension.

**Tableau 9.– Symptomatologie, toutes modalités d'exposition accidentelle (symptômes cités au moins 2 fois)**

Appareil /Système	Signes et symptômes	Nombre d'occurrences
Locaux (réaction au site d'application)	Sensation 'collante'	16
	Sensation de brûlure, de picotement, de douleur, de prurit	23
Locaux (réaction au site d'injection)	Douleur, paresthésie locale, engourdissement	119
	Inflammation locale (oedème, érythème, chaleur, prurit)	163
	Saignement /hématome local	30
	Phlegmon/abcès local	12
	Nécrose locale	2
	Gêne fonctionnelle	9
Sanguins et lymphatiques	Adénopathie, lymphangite	4
Cardio-circulatoires	Palpitation	3
	Bradycardie	2
	Hypotension	2
	Tachycardie	2
Digestifs	Douleur abdominale	21
	Diarrhée	12
	Nausées	26
	Vomissements	23

	Hypersalivation	2
	Sécheresse buccale	2
	Douleur buccale / sensation de brûlure buccale ou pharyngée	12
	Irritation buccale	4
Oculaires	Troubles de la vision (vision floue, difficultés d'accommodation)	10
	Inflammation/oedème des paupières	4
	Larmoiement	4
	Irritation (sensation de picotement, de brûlure, de douleur, de sécheresse)	49
	Conjonctivite, kératoconjonctivite, rougeur oculaire	23
Immunitaires	Urticaire, œdème facial, œdème de Quincke	10
Ostéo-articulaires	Douleur/inflammation articulaire	4
	Douleur/raideur/faiblesse musculaire, boiterie	9
	Tendinite/synovite	4
Neurologiques	Céphalées	27
	Vertiges, ataxie	21
	Engourdissement	3
	Somnolence, altération de la conscience	7
	Confusion, troubles du langage	6
	Paresthésie (sensation de picotement, ou de brûlure) [sans relation avec le site de contact avec le médicament]	11
	Altération du goût	3
Psychiques	Anxiété, agitation, insomnie	9
	Toux	11
	Rhinite, éternuement	3
	Dyspnée	8
	Irritation de la gorge / du larynx	12
Cutanés	Vésicule	2

	Brûlure	2
	Eruption	2
	Erythème	5
	Sudation	4
	Prurit	6
Généraux	Baisse d'appétit	3
	Bouffées de chaleur	5
	Hyperthermie / syndrome fébrile	13
	Fatigue, asthénie	20
	Malaise	15
Biologiques	Augmentation des enzymes hépatiques ou de la bilirubine	9

On constate que la plupart des symptômes sont liés à une action en rapport avec la voie d'exposition : réaction au site de projection cutanée ou oculaire, réaction au site d'injection. D'autres signes ou symptômes sont peu spécifiques (céphalées, fatigue, hyperthermie, nausées). Concernant les manifestations digestives ou cardiovasculaires, les cas correspondants ne sont pas suffisamment détaillés pour que l'on puisse différencier entre des effets pharmacologiques de la substance exposante ou d'éventuelles manifestations anxieuses.

Il n'a pas été procédé à une analyse de la gravité clinique (cf 2.4). Toutefois, on remarque dans le tableau ci-dessus que la plupart des symptômes cités sont bénins. Aucun décès n'a été constaté.

### 3.5.4 Imputabilité des cas d'exposition accidentelle

Tableau 10. Imputabilité des cas d'exposition accidentelle, par modalité d'exposition

Modalité d'exposition	Imputabilité (en nombre d'occurrences)			
	A-probable (I4)	B-possible (I3)	O1-non concluant (I2)	O-non classable (I1)
Projection cutanée	26	9	9	14
Projection oculaire	38	10	2	1
Injection	106	40	2	3
Ingestion	12	32	18	39
Contact avec un animal traité	1	3	8	3
Inhalation	3	3	6	10
<i>Total</i>	<i>185 (51,1%)</i>	<i>97 (26,8%)</i>	<i>45 (12,4%)</i>	<i>70 (19,3%)</i>

Comme il a été précisé (cf 2.4), l'imputabilité est établie pour chaque médicament vétérinaire impliqué, et exprimée selon la grille de pharmacovigilance vétérinaire. Certains cas pouvant concerner plusieurs médicaments, le total est >100%.

Les imputabilités A-probable et B-possible sont majoritaires (respectivement 51% et 27%).

La proportion d'imputabilité forte (A-probable ou B-possible) est nette lorsque les signes cliniques sont clairement en relation anatomique avec l'exposition (au site d'injection 97 %, de projection oculaire 94 %). Elle est moins marquée pour les projections cutanées (60 %), et diminue très nettement dans les autres voies d'exposition (ingestion, inhalation, contact avec l'animal traité), (respectivement 44 %, 27%, 27 %).

### 3.5.5 Focus sur les médicaments les plus souvent cités

Tableau 11. Cas d'exposition accidentelle : nom des médicaments (ou gamme de médicaments) les plus fréquemment cités (> 5 cas)

Nom du médicament	Nombre de cas
BRAVECTO®	37
BUTOX®	14
CEVAC LANDAVAX NEO®	11
PRASCEND®	11
PORCILIS PCV M HYO®	9
AUTOVACCIN BIOVAC®	8

VETORYL®	7
FRONTLINE®	6
AUTOVACCIN FILAVIE®	6

Les 362 cas d'expositions accidentelles concernent 222 médicaments différents (avec 1 à 37 cas pour chaque médicament – regroupés par gamme s'il y a plusieurs dosages). Parmi les médicaments les plus fréquemment cités (>5 cas), on retrouve quatre vaccins, et trois antiparasitaires externes (cf principales classes thérapeutiques en cause).

Une étude sur les injections accidentelles de vaccins et leurs complications (selon la présence ou non d'adjuvants huileux) sera publiée prochainement.

Les médicaments (hors vaccins) faisant l'objet de plus de 10 cas d'exposition accidentelle sont présentés ci-dessous.

### 3.5.5.1 Cas d'exposition au BRAVECTO spot-on®

En 2018, 37 cas d'exposition humaine symptomatique ont été enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance vétérinaire avec les médicaments de la gamme Bravecto® (à base de fluralaner, insecticide de la classe des isoxazolines) : 3 cas sous forme de comprimés, et 34 cas sous forme 'spot-on'. Sur ces 34 cas d'exposition au Bravecto spot-on®, 26 sont transmis par la firme pharmaceutique, 8 par le SICAP.

**Tableau 12. Imputabilité des cas d'exposition accidentelle au Bravecto spot-on®**

Imputabilité	Nombre de cas
A-probable (I4)	23
B-possible (I3)	4
O1-non concluant (I2)	4
O-non classable (I1)	3

La symptomatologie des cas d'imputabilité forte (A-probable ou B-possible, qui représentent 79% des cas) est décrite dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 13. Symptomatologie des 27 cas d'exposition accidentelle au Bravecto spot-on®, d'imputabilité A-probable ou B-possible**

Appareil /Système	Signes et symptômes	Nombre
Locaux (réaction au site d'application)	Sensation 'collante' ou sèche	17
	Sensation de picotement, de brûlure, de douleur, d'engourdissement, de prurit	12
	Réaction inflammatoire (rougeur, chaleur)	4
Digestifs	Nausée	1
	Irritation buccale	2
Immunitaires	Urticaire	1
Ostéo-articulaires	Douleur articulaire	1
	Douleur musculaire	1
Neurologiques	Vertiges, ataxie	4
	Altération du goût	1

La plupart de ces dossiers rapportent des manifestations cutanées locales après contact avec le produit (sensation de produit « collant », sensation de picotements, brûlure ou engourdissement, réaction inflammatoire). Dans quelques cas, les signes locaux sont accompagnés d'autres signes (digestifs ou neurologiques).

En regardant plus précisément les circonstances d'exposition, lorsqu'elles sont détaillées : les personnes ont tenté de retirer le capuchon de la pipette. Dans deux cas, les personnes ont même tenté de retirer le capuchon avec les dents.

Les signes locaux rapportés durant l'année 2018 sont tout à fait comparables à ceux décrits dans la notice. Les quelques signes neurologiques rapportés sont également cohérents avec ceux déjà décrits chez l'animal,

Sur les 34 cas d'exposition, 6 seulement ont eu lieu entre les mois d'août et décembre. On peut donc envisager que les mesures d'information prises mi-2018 ont permis de réduire les expositions, mais ceci restera à confirmer sur l'année suivante.



### 3.5.5.2 Cas d'exposition au BUTOX®

Quatorze cas d'exposition accidentelle à des médicaments de la gamme Butox® sont rapportés (Butox 50p1000 concentré à diluer®, Butox pour-on®, à base de deltaméthrine, insecticide de la classe des pyréthriinoïdes). Ces quatorze cas sont transmis par le SICAP. Onze ont une imputabilité forte (A-probable ou B-possible).

**Tableau 14. Symptomatologie des 11 cas d'exposition accidentelle au Butox®, d'imputabilité A-probable ou B-possible**

Appareil /Système	Signes et symptômes	Nombre
Locaux (réaction au site d'application)	Sensation de brûlure	2
	Erythème	2
	Prurit	1
Cardiovasculaires	Bouffées de chaleur/rougeur faciale	1
Cutanés	Sensation de brûlure, prurit	4
Digestifs	Douleur abdominale	3
	Vomissement	2
	Irritation buccale	1
Généraux	Anxiété, malaise	2
Oculaires	Irritation, douleur, sensation de brûlure	4
Ostéo-articulaires	Douleur articulaire	1
	Douleur musculaire	1
Respiratoires	Toux, inconfort respiratoire	2

La plupart des signes observés sont en lien avec une irritation cutanée, oculaire ou respiratoire. Les pyréthriinoïdes peuvent stimuler les terminaisons nerveuses cutanées, à l'origine de paresthésies (sensation de brûlure ou de picotement).

### 3.5.5.3 Cas d'exposition au PRASCEND®

Onze cas d'exposition accidentelle à ce médicament pour chevaux à base de pergolide ont été enregistrés, transmis par le SICAP. Ils sont tous d'imputabilité forte (A-probable ou B-possible).

**Tableau 15. Symptomatologie des 11 cas d'exposition accidentelle au Prascend®, d'imputabilité A-probable ou B-possible**

Appareil /Système	Signes et symptômes	Nombre
Cardiovasculaires	Bradycardie	1
	Hypotension	1
	Froideur des extrémités	1
	Palpitation	1
	Bouffées de chaleur	1
Cutanés	Sudation	2
Digestifs	Vomissement	8
	Nausées	5
	Diarrhée	2
	Douleur abdominale	1
Généraux	Malaise, fatigue, asthénie	5
	Anxiété	1
Neurologiques	Confusion, difficulté à parler	2
	Vertiges	2
	Céphalées	2
	Frissons	1

Les principaux signes observés (digestifs, cardiovasculaires, neurologiques et généraux) peuvent être expliqués par les propriétés dopaminergiques du pergolide.

### 3.6 Cas d'exposition non accidentelle

#### 3.6.1 Intoxications médicamenteuses volontaires

Tableau 16. Cas d'intoxication médicamenteuse volontaire avec des médicaments vétérinaires.  
Description synthétique des 24 cas.

Classe thérapeutique	Substance active / imputabilité	Nombre	Voie	Symptomatologie	Produits associés
QN – système nerveux 11 cas	Acépromazine A-probable : 1 B-Possible : 4	5	Orale	Somnolence, vomissements, coma, hypotension	Alcool (1), paracétamol (2), antidépresseurs tricycliques (1), morphine (1)
	Métamizole A-probable : 1 O-non classable : 1	2	Injection	Démarche ébrieuse, conjonctivite / réaction locale (douleur, œdème, engourdissement)	Alcool (1)
	Détomidine B-Possible : 1	1	Intraveineuse	Bradycardie, hypotension, somnolence	-
	Imépitoiné O-non classable : 1	1	Orale	Somnolence	Complément nutritionnel
	Phénobarbital A-probable : 1	1	Orale	Somnolence	-
	Pentobarbital A-probable : 1	1	Orale	Coma, myoclonies, pneumopathie d'inhalation	-
QC – système cardiovasculaire 4 cas	Pimobendane O-non classable : 2	2	Orale	Somnolence, infarctus / agitation, coma	Tramadol, oxazépam, bromazépam
	Bénazépril O-non classable : 1	1	Orale	Douleur abdominale, diarrhée	-
	Dexaméthasone, trichlorméthiazide O-non classable : 1	1	Orale	Douleur abdominale, vomissement	Sulfamide, désinfectant terpénique
QA – système digestif et métabolisme 2 cas	Insuline B-Possible : 1	1	Sous-cutanée	Coma, hypoglycémie, confusion	Alprazolam, clomipramine, cyamémazine...
	Sulfaguanidine-atropine O-non classable : 1	1	Orale	Agitation, délire, hallucinations, hypokaliémie, rétention urinaire	Bupropion
QJ – anti-infectieux (usage systémique) 3 cas	Clindamycine O1-non concluant : 1	1	Orale	Céphalées	Meloxicam
	Céfalexine O-non classable : 1	1	Orale	Somnolence	Alprazolam, sertraline

	Sulfadiméthoxine O-non classable : 1	1	Orale	Somnolence, irritation buccale, douleur abdominale	Alcool, dissolvant
QM - système musculosquelettique 1 cas	Méloxicom O1-non concluant : 1	1	Orale	Céphalées	Clindamycine
QP52- anthelminthiques 1 cas	Pipérazine O1-non concluant : 1	1	Orale	Vomissement	Lessive, alcool
QG - système génito-urinaire et hormones sexuelles 1 cas	Métergoline O-non classable : 1	1	Orale	Somnolence, mydriase, vomissement, diarrhée, augm ALAT, ASAT, GGT, glycémie, lactates	Benzodiazépine
QR - système respiratoire 1 cas	Théophylline, pentoxyvérine, terpine B-Possible : 1	1	Orale	Tachycardie	Aspirine, paracétamol
Homéopathie 1 cas	Arnica, Hypericum... O-non classable : 1	1	Orale	Vomissement, irritation oro-pharyngée	Ibuprofène, paracétamol, Javel

Ces 24 cas d'intoxication médicamenteuse volontaire ont été transmis par le SICAP (un cas concerne deux médicaments vétérinaire – méloxicom et clindamycine). Le plus souvent, les médicaments vétérinaires ont été ingérés (88%), plus rarement injectés (12%). La symptomatologie est variable, et peut provenir de la prise conjointe très fréquente d'autres substances (80% - alcool, antidépresseurs, anxiolytiques...). La proportion de cas d'imputabilité forte (A-probable 16% ou B-possible 28%) est plus basse que pour les expositions accidentelles et varie selon la classe thérapeutique et les substances associées.

il n'a pas été procédé à une analyse de la gravité clinique (cf 2.4). Aucun décès n'a été constaté.

### 3.6.2 Autres circonstances d'exposition

**Tableau 17. Autres cas d'exposition à des médicaments vétérinaires. Description synthétique des cinq dossiers (dont un concernant deux cas)**

Circonstance	Classe thérapeutique	Substance active / imputabilité	Nombre	Symptomatologie
Exposition professionnelle sur chaîne de fabrication	QA – système digestif et métabolisme	Maropitant O-non classable : 1	1	Conjonctivite / irritation oculaire
Utilisation malveillante d'un tiers	QP53 – Antiparasitaire externe	Permethrine A-probable : 1	1	Sensation de brûlure du visage et de la gorge
	QS - organes sensoriels	Atropine B-Possible : 1	2	Salivation, malaise, difficultés locomotrices, amaurose, goût désagréable. Deux personnes exposées

Utilisation « thérapeutique »	QA – système digestif et métabolisme	Phosphate d'aluminium O-non classable : 1	1	Vomissement, crampes abdominale
	QP53 – Antiparasitaire externe	Fipronil O1-non concluant : 1	1	Cheveux secs et perte de cheveux.

Cinq cas mentionnent d'autres types de circonstances d'exposition. Quatre ont été transmis par le SICAP, un par le titulaire d'AMM.

Parmi ces circonstances autres, on relève :

- Deux cas d'utilisation d'un médicament vétérinaire à des fins de traitement d'une personne :
  - pansement digestif à base de sels d'aluminium (pour diarrhée et douleur abdominale) ;
  - antiparasitaire à base de fipronil contre les poux ;
 La symptomatologie est difficilement interprétable (la cause sous-jacente pouvant sans doute expliquer les signes observés).
- Deux cas d'utilisation malveillante par un tiers :
  - pulvérisation dans le visage d'un spray antiparasitaire à base de perméthrine ;
  - empoisonnement de l'eau de boisson avec un collyre à l'atropine ;
- Un cas d'exposition professionnelle, sur une chaîne de fabrication de comprimés antivomitif.

il n'a pas été procédé à une analyse de la gravité clinique (cf 2.4). Toutefois, on remarque dans le tableau ci-dessus que dans la plupart des cas, les symptômes cités sont bénins. Aucun décès n'a été constaté.

## 4 Discussion

Au cours de l'année 2018, 391 cas d'événements indésirables chez des personnes exposées à des médicaments vétérinaires ont été enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance vétérinaire.

Dans 93% des cas, il s'agit d'expositions accidentelles. Les médicaments vétérinaires impliqués sont destinés aux animaux de compagnie (45%) ou aux animaux de production (43%), plus rarement aux chevaux (4%).

Les 362 personnes exposées accidentellement à des médicaments vétérinaires ont présenté le plus souvent des signes d'irritation en lien avec la voie d'exposition (réaction au site d'injection, de projection cutanée ou oculaire), ce qui explique la forte proportion de cas d'imputabilité forte (78%).

Les médicaments les plus fréquemment cités sont les antiparasitaires et les vaccins (ces derniers font l'objet d'une étude spécifique en cours de publication).

Un focus a été effectué sur les trois médicaments ayant fait l'objet de plus de 10 cas d'exposition accidentelle.

Trente-quatre cas d'exposition au Bravecto spot-on® sont rapportés. Les personnes ont généralement tenté de retirer le capuchon de la pipette et ne portaient pas de gants. Le contact avec

le produit a provoqué des signes locaux cutanés (sensation de produit « collant », picotements ou engourdissements), parfois accompagnés de signes digestifs ou neurologiques.

Traditionnellement, pour utiliser un médicament vétérinaire sous forme spot-on il faut retirer le capuchon de la pipette. Le système de fermeture de la pipette du Bravecto spot-on® est différent car 'il n'est pas possible de retirer l'embout « twist and use » des pipettes, il faut juste le tourner. Même si cette nouveauté est mentionnée dans la notice, ce nouveau système de fermeture n'a manifestement pas été bien compris et les personnes ont été en contact avec le produit lorsqu'elles ont tenté de retirer le capuchon « twist and use. Par ailleurs, lorsque la question a été posée, les personnes exposées ne portaient pas de gants, même si la notice recommandait également ce port de gants,

Ce problème de mauvaise utilisation du nouveau système de spot on et d'absence de port de gants a été identifié au niveau européen et le résumé des caractéristiques du produit du Bravecto spot-on® a été revu en juin 2018 par l'EMA (cf. Annexe 3. Résumé des Caractéristiques du Bravecto spot-on® ), relayé par la lettre d'information de l'ANMV de juillet 2018. La notice révisée mentionne les symptômes signalés lors d'exposition cutanée au médicament (produit collant, éruptions cutanées, picotements ou engourdissements), et renforce les précautions pour les utilisateurs (port de gants jetables qui sont maintenant fournis avec le médicament, pour éviter le contact direct).

Il est envisageable que cette révision de notice contribue au plus faible nombre de cas rapportés entre juillet et décembre (6 cas), mais il faudra vérifier si cette diminution se poursuit dans la durée.

Quatorze cas d'exposition accidentelle à des médicaments de la gamme Butox® sont recensés, causant principalement des signes d'irritation cutanée, oculaire ou respiratoire, cohérents avec les propriétés de cet insecticide de la classe des pyréthriinoïdes.

Il existe de nombreux médicaments vétérinaires contenant de la deltaméthrine et autorisés chez les animaux de rente, mais la gamme Butox est la seule présentation sous forme de concentré à diluer avant application cutanée. Par ailleurs, la notice de ces 2 médicaments précise un certain nombre de précautions d'utilisation (port de vêtement de protection, veiller à ne pas pulvériser sous le vent, consulter immédiatement un médecin en cas d'ingestion .... ). Il est donc possible que la concentration en deltaméthrine, associée à des conditions d'utilisation non conformes aux recommandations soit à l'origine de ces cas.

Onze cas d'ingestion accidentelle de Prascend® ont été signalés. Il s'agit du seul médicament vétérinaire contenant du pergolide.

Ce médicament se présente sous forme de comprimés et l'analyse des cas enregistrés montre que les personnes l'ont ingéré accidentellement, soit en absorbant de la nourriture le contenant pour être donné à un cheval soit par confusion avec un médicament humain.

Les principaux signes observés (digestifs, généraux, cardiovasculaires, neurologiques) sont compatibles avec les propriétés dopaminergiques du pergolide. Des signes analogues étaient d'ailleurs décrits dans la notice de médicaments humains à base de cet alcaloïde de l'ergot qui ne sont plus commercialisés en France.

## 5 Conclusion

L'année 2018 est la première année complète de transmission des cas d'événements indésirables chez l'homme au CPVL par le réseau des CAPTV. Par ailleurs, l'ANMV reçoit des déclarations d'événement indésirable chez l'homme de la part d'autres sources (firmes pharmaceutiques titulaires des AMM, ANSM). L'étude s'est faite sur les dossiers d'événements indésirables chez l'homme enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance vétérinaire.

Les expositions accidentelles sont largement majoritaires (93% des dossiers). Les symptômes les plus fréquemment décrits chez les personnes exposées accidentellement à des médicaments vétérinaires sont des signes d'irritation en lien avec la voie d'exposition (réaction au site d'injection, de projection cutanée ou oculaire). Bien qu'il n'ait pas été procédé à une analyse de la gravité clinique, on constate que la plupart des symptômes cités sont bénins. Aucun décès n'a été constaté.

Les classes thérapeutiques impliquées dans ces déclarations sont majoritairement les antiparasitaires et les vaccins (respectivement 37 et 30 %). Cette répartition est à rapprocher des données statistiques sur le marché vétérinaire. En effet, selon l'association interprofessionnelle d'étude du médicament vétérinaire, en 2018, les antiparasitaires correspondaient à près de 32 % du marché et les vaccins à 23 %.

Un focus a été effectué sur les trois médicaments ayant fait l'objet de plus de 10 cas d'exposition accidentelle (hormis les vaccins qui font l'objet d'une étude spécifique en cours de publication).

Le premier médicament cité est le Bravecto spot-on® (34 cas). Les personnes en contact avec le produit lorsqu'elles ont tenté de retirer le capuchon « twist and use » ont présenté des signes locaux cutanés, parfois accompagnés de symptômes digestifs ou neurologiques. La notice du médicament a été revue en juin 2018 pour renforcer les précautions d'emploi afin d'éviter le contact et des gants de protection jetables ont également été mis à disposition. Les modifications de la notice ont été relayées dans la lettre mensuelle d'information de l'Anses-ANMV de juillet 2018 et en parallèle, une campagne d'information sur le nouveau système de capuchon « twist and use » a été réalisée par le titulaire de l'AMM. Une diminution du nombre de cas a été constatée, mais il faudra vérifier si elle se poursuit. Dans le cas contraire, il faudra prévoir de nouvelles actions de communication.

Le risque pour l'utilisateur fait partie des éléments qui sont analysés lors de la procédure d'évaluation de l'AMM des médicaments vétérinaires. Les précautions à prendre par l'utilisateur sont décrites dans la notice des médicaments vétérinaires et peuvent être complétées à tout moment en fonction des données de pharmacovigilance disponibles.

Toutefois, au vu des cas d'expositions enregistrés, il apparaît qu'un certain nombre de ces recommandations ne sont pas toujours mises en œuvre.

La surveillance de ces données permet d'identifier les actions à conduire pour alerter les utilisateurs (modifications des notices, communiqués de presse, ...).

---

# ANNEXES

---



## Annexe 1 – Imputabilité en pharmacovigilance vétérinaire

D'après le Guide de Bonnes Pratiques en Pharmacovigilance vétérinaire<sup>2</sup> (2014) et 'Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Veterinary Use (volume 9B of the Rules Governing Medicinal Products in the European Union<sup>3</sup>).

L'évaluation du lien de causalité est effectuée en utilisant le système ABON. Selon ce système, il existe cinq catégories de causalité :

- Catégorie A : Probable
- Catégorie B : Possible
- Catégorie O : Non classable/non évaluable (effets/événements pour lesquels les informations disponibles sont insuffisantes pour tirer des conclusions).
- Catégorie O1 : Non concluant (effets/événements pour lesquels d'autres facteurs ont empêché de tirer des conclusions, mais une association avec le produit ne peut pas être exclue).
- Catégorie N : Improbable.

Pour l'évaluation du lien de causalité, il convient de prendre en compte les facteurs suivants :

- Lien d'association en fonction du temps – incluant le dechallenge suite à l'arrêt du traitement et le rechallenge suite à une administration répétée (dans les antécédents cliniques) – ou en fonction des sites anatomiques.
- Explication pharmacologique, taux sanguins, connaissance antérieure du médicament.
- Présence de phénomènes cliniques ou pathologiques caractéristiques.
- Exclusion d'autres causes.
- Exhaustivité et fiabilité des données de la déclaration.
- Mesure quantitative du degré de contribution d'un médicament vétérinaire au développement d'un effet/événement indésirable (relation dose-effet).

Pour l'inclusion dans la catégorie « A » (probable), les critères minimaux suivants doivent être remplis :

La chronologie, entre l'administration du médicament vétérinaire et, l'apparition et la durée de l'effet/événement indésirable signalé, est compatible.

La description des phénomènes cliniques est compatible, ou tout au moins plausible, compte tenu de la pharmacologie et toxicologie connues du médicament.

Il ne doit pas y avoir d'autre explication tout aussi plausible du cas (si d'autres explications sont suggérées, sont-elles valables ? Quel est leur degré de certitude ?). En particulier, l'usage concomitant d'autres médicaments vétérinaires (et d'éventuelles interactions) ou une maladie intercurrente doivent être pris en considération dans l'évaluation.

Si l'un des critères ci-dessus n'est pas rempli (en raison de données contradictoires ou par manque d'information), alors la déclaration ne peut être classée que dans la catégorie « B » (possible), « N » (improbable), « O1 » (non concluant) ou « O » (non classable/non évaluable).

Inclusion dans la catégorie « B » (possible) : il est recommandé de choisir cette catégorie lorsque la causalité d'un médicament vétérinaire est l'une des causes (parmi d'autres causes) possibles et plausibles de l'effet/événement indésirable décrit mais que les données ne permettent pas de satisfaire le critère d'inclusion dans la catégorie « A ».

<sup>2</sup> <https://www.anses.fr/fr/content/bonnes-pratiques-de-pharmacovigilance>

<sup>3</sup> [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-9/vol\\_9b\\_2011-10.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-9/vol_9b_2011-10.pdf)

Inclusion dans la catégorie « O » (non classable / non évaluable) : tous les cas pour lesquels on ne dispose pas de données fiables suffisantes, voir d'aucune donnée fiable, concernant un effet/évènement indésirable pour pouvoir évaluer le lien de causalité.

Inclusion dans la catégorie « O1 » (non concluant) : tous les cas pour lesquels un lien avec le médicament vétérinaire ne peut pas être exclu mais pour lesquels d'autres facteurs empêchent de tirer des conclusions.

Inclusion dans la catégorie « N » (improbable) : les cas pour lesquels il existe suffisamment de données pour établir hors de tout doute raisonnable qu'un autre facteur est à l'origine de l'effet/évènement indésirable sans aucun rapport avec le médicament vétérinaire.

D'autres orientations sur la façon d'évaluer le lien de causalité sont disponibles dans la ligne directrice du CVMP sur l'harmonisation de l'approche de l'évaluation du lien de causalité pour les effets indésirables des médicaments vétérinaires (CVMP Guideline on Harmonising the Approach to Causality Assessment for Adverse Reactions to Veterinary Medicinal Products) (voir annexe. Références).

## Annexe 2. Imputabilité en toxicovigilance humaine

Méthode d'imputabilité en toxicovigilance – Version 7.6 – Juin 2015.  
[https://tv.antipoison.fr/v7.6/Calcul\\_imputabilite.html](https://tv.antipoison.fr/v7.6/Calcul_imputabilite.html)

L'imputabilité en toxicovigilance est un indicateur probabiliste scalaire de la force du lien existant entre une exposition à un xénobiotique et l'apparition d'un symptôme, d'un syndrome ou d'une maladie. L'indicateur a 6 modalités et 5 niveaux ; on distingue :

- Imputabilité très probable [I4]
- Imputabilité probable [I3]
- Imputabilité possible [I2]
- Imputabilité non exclue [I1]
- Imputabilité nulle [I0]
- Imputabilité non applicable [Ii]

Cette évaluation n'est réalisée qu'une fois l'évolution stabilisée et tous les éléments concourant à la qualification des différents facteurs connus.

Les déterminants (ou critères) qui concourent à l'imputabilité sont au nombre de 6

- L'exposition :
  - La symptomatologie :
  - La chronologie :

Elle doit être possible [E1] ou très probable [E2] c'est-à-dire constatée éventuellement sans certitude métrologique ou analytique. L'imputabilité est nulle si elle n'existe pas [E0].

Elle doit être présente [S1] et spécifiée. Si ce n'est pas le cas [S0], l'imputabilité est non applicable. Elle concerne tant des effets cliniques que paracliniques.

La chronologie de l'apparition des symptômes par rapport à l'exposition est déterminée sur une échelle à 3 niveaux. Elle peut être évocatrice [C2], possible [C1] ou incompatible [C0].
- La présence d'éléments objectifs de caractérisation causale :

Le lien causal est renforcé par des éléments objectifs: tests fiables, dosages du xénobiotique concordant avec le tableau observé....

Elle est évaluée sur une échelle à 3 niveaux : présence d'éléments probants [L2], absence d'éléments probants [L1] ou présence d'éléments contraires [L0].
- L'existence d'autres hypothèses diagnostiques (diagnostics différentiels) :

L'existence ou non d'une autre hypothèse diagnostique conduisant au tableau considéré doit être prise en compte et influe sur la force du lien causal...

Elle est évaluée sur une échelle à 3 niveaux : Aucune autre hypothèse ne peut être retenue [D2], absence d'éléments probants d'une autre hypothèse diagnostique ou hypothèses autres non formulées [D1] ou une autre hypothèse diagnostique est confirmée [D0].

- Le lien extrinsèque :

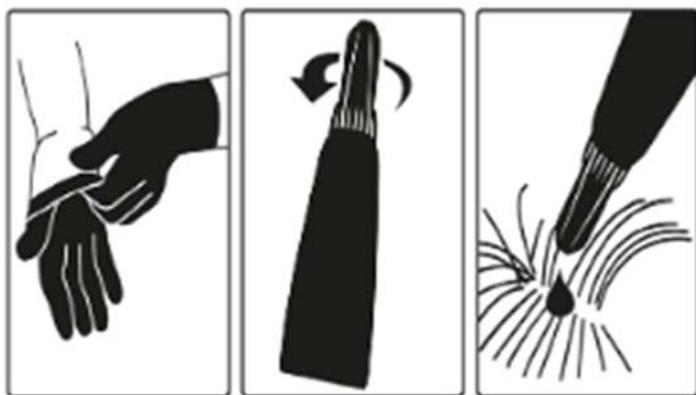
Il est estimé en fonction des données de la littérature (bibliographie). Ce lien est évalué sur une échelle à 3 niveaux : lien probable [B2], lien possible [B1], jamais décrit [B0].

## Annexe 3. Résumé des Caractéristiques du Bravecto spot-on® <sup>45</sup>

[les mentions surlignées en jaune ont été ajoutées en juin 2018, publiées en juillet 2018]

### Posologie et voie d'administration

Méthode d'administration Etape1 : Ouvrir le sachet et retirer l'applicateur, immédiatement avant utilisation. Mettre des gants. Afin de l'ouvrir, l'applicateur doit être tenu en position verticale (extrémité vers le haut), par la base ou par la partie supérieure rigide sous l'embout. Tourner l'embout « twist and use » complètement dans le sens des aiguilles d'une montre ou dans le sens inverse. L'embout reste sur l'applicateur ; il n'est pas possible de le retirer. L'applicateur est ouvert et prêt pour l'application lorsque le joint est rompu.



### « Précautions particulières à prendre par la personne qui administre le médicament vétérinaire aux animaux »

Ce produit est nocif après ingestion. Conserver le produit dans le conditionnement d'origine jusqu'à utilisation, afin d'éviter que les enfants puissent avoir un accès direct au produit. Tout applicateur usagé doit être jeté immédiatement. En cas d'ingestion accidentelle, demandez conseil à un médecin et montrez-lui la notice ou l'étiquette.

**Le produit colle à la peau et peut également coller aux surfaces après le déversement du produit.**

**Des éruptions cutanées, des picotements ou des engourdissements ont été signalés chez un faible nombre d'individus après contact avec la peau. Le contact peut se produire directement, lors de la manipulation du produit ou lors de la manipulation de l'animal traité. Afin d'éviter tout contact, des gants de protection jetables mis à disposition avec le produit doivent être portés lors de la manipulation et de l'administration du produit.**

**En cas de contact avec la peau, laver immédiatement la zone concernée avec de l'eau et du savon. Dans certains cas, l'eau et le savon ne suffisent pas pour enlever le produit des doigts, par conséquent, des gants doivent être utilisés.**

Assurez-vous que le site d'application de votre animal n'est plus apparent avant un nouveau contact avec le site d'application. **Cela inclut câliner l'animal ou partager un lit avec l'animal. Il faut jusqu'à 48 heures pour que le site d'application soit sec, mais il sera visible plus longtemps.**

**En cas de réactions cutanées, consulter un médecin et lui montrer l'emballage du produit. Ce produit peut causer une irritation des yeux.** En cas de contact avec les yeux, rincer immédiatement et **minutieusement** à l'eau.

Le produit est hautement inflammable. Conserver à l'écart de toute source de chaleur, source d'étincelles, flamme ou autres sources d'inflammation.

En cas de déversement, par exemple sur la table ou sur le sol, retirer l'excédent de produit à l'aide d'un mouchoir en papier et nettoyer la surface avec un détergent.

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez un petit nombre de personnes. Le produit ne doit pas être utilisé par des personnes présentant une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (voir les contre-indications, rubrique 4.3). Les personnes ayant une hypersensibilité cutanée ou une allergie

<sup>4</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bravecto-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bravecto-epar-product-information_fr.pdf) (version du 12/09/2019)

<sup>5</sup> Anses - Lettre d'information mensuelle sur les médicaments vétérinaires Juin 2018 (13 juillet 2018)

connue en général, par exemple à d'autres médicaments vétérinaires de ce type, doivent manipuler le médicament vétérinaire ainsi que les animaux traités avec prudence.







Agence nationale de sécurité sanitaire  
de l'alimentation, de l'environnement et du travail  
14 rue Pierre et Marie Curie  
F94701 Maisons-Alfort cedex  
[www.anses.fr](http://www.anses.fr)  
[@Anses\\_fr](https://twitter.com/Anses_fr)