

COMITE DE COORDINATION DE TOXICOVIGILANCE

Président : Dr Robert GARNIER (CAP Paris) ; Vice-président : Dr Philippe SAVIUC (CTV Grenoble)
Secrétariat : Amandine COCHET (InVS)
CAP Angers, CAP Bordeaux, CTV Grenoble, CAP Lille, CAP Lyon, CAP Marseille, CAP Nancy, CAP Paris, CTV Reims, CAP
Rennes, CTV Rouen, CAP Strasbourg, CAP Toulouse, MSA
Afssa, Afssaps, Afsset, InVS
DGS

ALTRENOGEST

Etude rétrospective des observations notifiées aux centres antipoison et de toxicovigilance

Rapport rédigé à la demande de l'Afssa

Mai 2008

Rapporteurs :
Corine Pulce, CAPTV de Lyon ; Patrick Harry CAPTV d'Angers.
tél. 04 72 11 93 95 ; mél : corine.pulce@chu-lyon.fr

Contributions

Ce travail a été rendu possible du fait de l'enregistrement par les centres antipoison et de toxicovigilance des données de l'activité quotidienne de réponse aux demandes de prises en charge et de suivi de dossiers.

Le signal initial a été émis par Patrick Harry.

L'interrogation de la Base Nationale de Cas d'Intoxication (BNCI) du SICAP a été réalisée par Jacques Manel.

Le recueil de données a été assuré par :

- Patrick Harry (Angers),
- Corine Pulce (Lyon).

Le document a été revu par : Philippe Saviuc (CTV Grenoble), Jacques Descotes (CAPTV Lyon), Jacques Manel (CAPTV Nancy), Robert Garnier (CAPTV Paris)

Table des matières

RESUME	4
1. INTRODUCTION.....	5
2. DONNEES ANIMALES	5
- <i>Pharmacodynamie</i>	5
- <i>Indications</i>	6
- <i>Posologie</i>	6
- <i>Données cinétiques</i>	7
- <i>Données de toxicité aiguë</i>	8
- <i>Données de toxicité par administration répétée</i>	8
- <i>Etudes de toxicité pour la reproduction</i>	8
- <i>Génotoxicité et cancérogénicité</i>	8
- <i>Les résidus</i>	9
- <i>Activité hormonale des métabolites de l'altrenogest</i>	9
3. DONNEES HUMAINES	10
- <i>Données bibliographiques</i>	10
- <i>Mesures préventives</i>	10
- <i>Conduite à tenir en cas d'exposition accidentelle aiguë</i>	11
- <i>Cas cliniques des CAPTV</i>	11
4. CONCLUSION	12
BIBLIOGRAPHIE.....	13
ANNEXE.....	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.

Résumé

L'altrénogest ou 17-allyltrenbolone est un agoniste de synthèse de la progestérone, structurellement et pharmacologiquement proche de cette dernière. Comme tous les stéroïdes, sa liposolubilité lui permet de pénétrer dans les cellules cibles où il se lie à des récepteurs intracellulaires spécifiques. Il est utilisé en médecine vétérinaire chez les truies et les juments à des fins zootechniques, par voie orale, pour la synchronisation de l'œstrus. Ses effets les plus importants sont les effets progestomimétiques et antigonadotrophiques. Il a aussi des effets oestrogéniques, anaboliques et androgéniques, mais pas d'effet corticoïde ou anti-inflammatoire. Des études de toxicité par administration répétée ont été conduites chez le rat et le chien. La dose sans effet hormonal (durée du cycle et concentrations hormonales sériques) a été établie à 4 µg/kg/j chez le singe traité par altrénogest durant 3 cycles menstruels. Les différentes données expérimentales ont permis d'établir, par voie orale, une LOEL à 0,04 mg/kg/j et une NOEL à 0,03 mg/kg/j. Dans la mesure où la dose sans effet hormonal observée chez le singe et le porc (4 µg/kg/j) est inférieure à la NOEL observée dans les études de toxicologie pour la reproduction (2^{ième} génération) chez le rat (0,03 mg/kg/j), il a été jugé plus approprié de l'utiliser comme base pour le calcul de l'ADI (Acceptable Daily Intake). En se basant sur la dose sans effet hormonal et en utilisant un facteur de sécurité de 100, une ADI pharmacologique de 0,04 µg/kg/j (équivalente à 2,4 µg/j chez un humain de 60 kg) a été établie pour l'altrénogest. La Direction des Médicaments Vétérinaires Canadienne propose une dose journalière admissible (DJA) à 1,2 µg/j.

L'altrénogest n'est pas utilisé chez l'homme. Une extrapolation des données concernant des produits de la même classe pharmacologique (activité progestative) utilisés chez l'humain peut être faite. Si des effets aigus après exposition unique sont possibles, les principaux effets sont à craindre lors d'expositions répétées. Peuvent être envisagés des céphalées, des modifications du cycle menstruel, des contractions utérines, des augmentations ou des diminutions des saignements utérins, des prolongations de la grossesse.

Aucun cas humain d'intoxication n'est publié. L'interrogation de la base SICAP a mis en évidence 4 cas d'exposition, 2 au centre antipoison et de toxicovigilance (CAPTV) d'Angers, 2 au CAPTV de Lyon. Du fait de leur faible nombre, ils s'avèrent peu contributifs à l'évaluation du potentiel de risque chez l'homme. Par contre, les dossiers mettent en évidence un défaut d'information des utilisateurs sur les risques, notamment les femmes en âge de procréer. Dans le dictionnaire des médicaments vétérinaires (DMV), les informations sur les risques d'exposition et les précautions d'emploi semblent insuffisantes et une amélioration de ces données permettrait sans doute d'éviter des expositions indues.

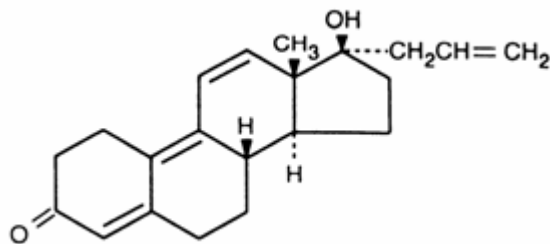
1. Introduction

Ce document fait suite à une saisine de l'Afssa, jointe en Annexe 1, demandant un avis relatif à la fréquence des effets indésirables survenus chez les utilisateurs de médicaments vétérinaires à base d'altrénogest (Régumate[®], Altresyn[®]).

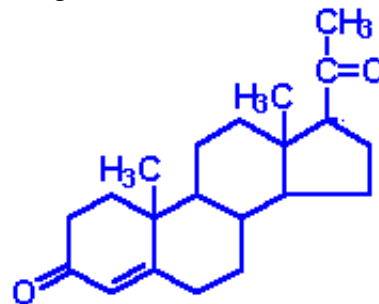
Les molécules possédant une activité progestative sont soit d'origine naturelle, comme la progestérone, soit d'origine synthétique, dérivés de la progestérone ou de la 17-hydroxy-progestérone. Enfin, certaines sont dérivées de la testostérone ou de la nortestostérone, auxquelles diverses substitutions confèrent une activité fortement progestative. C'est le cas de l'altrénogest ou 17-allyltrenbolone (CAS 850-52-2) qui est un agoniste de synthèse de la progestérone (stéroïde triénique C21 de la famille de la 19-nortestostérone) de formule chimique (17- β)-17-hydroxy-17-(2-propényl)estra-4,9,11-trièn-3-one. Sa structure est proche de la progestérone et ses propriétés sont similaires. Comme tous les stéroïdes, sa liposolubilité lui permet de pénétrer dans les cellules cibles où il se lie à des récepteurs intracellulaires spécifiques. L'altrénogest est utilisé comme médicament vétérinaire chez les truies et les juments à des fins zootechniques (synchronisation de l'œstrus).

Une ADI pharmacologique (Acceptable Daily Intake) de 0,04 $\mu\text{g}/\text{kg}$, basée sur l'absence d'effet hormonal chez le singe et le porc a initialement été établie par le Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP) de l'EMA.

Altrénogest



Progestérone



2. Données animales

- Pharmacodynamie

L'altrénogest est un progestagène dont les effets les plus importants sont les effets progestomimétiques et antigonadotrophiques. Il a aussi des effets oestrogéniques, anaboliques et androgéniques, mais pas d'effet corticoïde ou anti-inflammatoire. Il est actif par voie orale et agit en diminuant les concentrations sanguines des gonadotrophines endogènes LH et FSH. Les faibles niveaux de gonadotrophines induisent la régression des follicules de grande taille (> 5 mm), présents au début du traitement, et ne permettent pas la croissance de follicules supérieurs à 3 mm, d'où l'absence d'œstrus et d'ovulation pendant le traitement. La fin du

traitement est suivie par une augmentation régulière de la concentration de LH qui permet la croissance et la maturation folliculaire.

La dose sans effet hormonal (durée du cycle et les concentrations hormonales sériques) a été établie à 4 µg/kg/j chez le singe recevant l'altrénogest durant 3 cycles menstruels (EMEA, 2004).

- Indications

*** Chez le cheval**

Les indications de l'altrénogest dans cette espèce sont :

- Synchronisation et induction des chaleurs,
- Traitement des juments avec ovaires multifolliculaires,
- Prévention de l'avortement précoce ou de la mortalité embryonnaire (bien que l'efficacité de l'altrénogest dans cette indication ne soit pas clairement étayée dans l'espèce équine à ce jour).

L'altrénogest est un progestagène actif par voie orale qui, chez la jument, agit en diminuant les concentrations sanguines des gonadotrophines endogènes LH et FSH. Un traitement de 10 jours (0,044 mg/kg/j) entraîne tout d'abord une régression des grands follicules en croissance (>20-25 mm) et le blocage de l'oestrus et de l'ovulation. Pendant la seconde moitié du traitement, survient un pic de sécrétion de FSH qui initie une nouvelle vague de croissance folliculaire. La fin du traitement est suivie d'une augmentation régulière de la concentration de LH qui permet la croissance et la maturation folliculaire. L'ovulation a lieu, chez la plupart des juments, entre le 11^{ème} et le 14^{ème} jour après la fin du traitement. L'utilisation de l'altrénogest est indiquée chez les juments dont l'activité folliculaire est avérée (présence de follicules >20-25 mm au début du traitement) durant la période de transition comprise entre l'anoestrus saisonnier et la saison de reproduction. Pendant cette phase, l'oestrus peut être supprimé ou évité grâce à l'altrénogest, qui est également indiqué pour maîtriser le moment de déclenchement de l'oestrus et la synchronisation de l'ovulation. L'altrénogest permet de maîtriser le moment de début des chaleurs chez la jument cyclée (environ 90 % des juments présentent des signes de chaleurs dans les 5 jours suivant la fin du traitement) et la synchronisation de l'ovulation (60 % des juments ovulent entre le 11^{ème} et le 14^{ème} jour suivant la fin du traitement). La préparation doit être versée dans la ration d'aliments ou administrée à l'aide d'une seringue directement dans la bouche de la jument.

*** Chez les porcins**

Les indications de l'altrénogest dans cette espèce sont :

- Synchronisation de l'oestrus chez les truies cyclées. L'adjonction d'altrénogest dans l'alimentation, pendant 18 jours, aboutit, 5 à 6 jours après l'arrêt du traitement, à des chaleurs fertiles.
- Synchronisation de l'oestrus chez des truies primipares. Si l'altrénogest est administré via l'alimentation durant trois jours à partir du sevrage, des chaleurs fertiles se produisent au bout de quelques jours suivant l'arrêt du traitement. Lors de la mise bas qui suivra, le nombre de petits, nés vivants, peut également être augmenté.

- Posologie

- REGUMATE® EQUIN 2,2 MG/ML SOLUTION BUVABLE POUR CHEVAUX, flacon de 150 mL et flacon de 1000 mL.

Il s'agit d'une solution buvable dont la composition qualitative et quantitative est la suivante :

- altrénogest : 2,20 mg,
- butylhydroxyanisole (E 320) : 0,07 mg,
- butylhydroxytoluène (E 321) : 0,07 mg,
- acide sorbique (E 200) : 1,50 mg,
- alcool benzylique : 10,00 mg,
- excipient : QSP 1 mL.

Ce produit est utilisé chez la jument, à la dose de 0,044 mg/kg/j d'altrénogest pendant 10 jours consécutifs, par voie orale, soit 1 mL de solution pour 50 kg, par voie orale. Le médicament doit être versé sur l'aliment de la jument, en une seule fois dans la journée, ou être directement administré dans la bouche en utilisant une seringue.

- REGUMATE® SOLUTION HUILEUSE 4 POUR MILLE, flacon pressurisé de 360 mL.

Il s'agit d'une solution buvable dont la composition qualitative et quantitative est la suivante :

- altrénogest : 4 mg,
- butylhydroxyanisole (E 320) : 0,07 mg,
- butylhydroxytoluène (E 321) : 0,07 mg,
- excipient : QSP 1 mL.

Il est indiqué chez les truies nullipares cyclées à la dose de 20 mg d'altrénogest par animal et par jour, pendant 18 jours, par voie orale, soit 5 mL de solution par animal et par jour pendant 18 jours. Le médicament doit être versé sur l'aliment de la truie en une seule fois au cours de la journée.

- ALTRESYN® SOLUTION BUVABLE, flacon pressurisé de 360 mL.

Il s'agit d'une solution buvable dont la composition qualitative et quantitative est la suivante :

- altrénogest : 4 mg,
- butylhydroxyanisole (E 320) : 0,07 mg,
- butylhydroxytoluène (E 321) : 0,07 mg,
- excipient : QSP 1 mL.

Il est indiqué chez les truies nullipares cyclées pour la synchronisation des chaleurs, à dose de 20 mg d'altrénogest par animal et par jour, pendant 18 jours, par voie orale soit 5 mL de solution par animal et par jour pendant 18 jours. Le médicament doit être versé sur l'aliment de la truie une seule fois dans la journée.

- Données cinétiques

Les données cinétiques expérimentales sont pauvres.

Après l'administration d'une dose orale unique chez le rat, l'excrétion est principalement biliaire (60% de la dose). L'élimination urinaire concerne 20% de la dose dans les 24 heures suivant l'ingestion.

Aux doses orales recommandées chez le porc et le cheval, l'altrénogest est rapidement résorbé. Le pic plasmatique est atteint en 3 à 6 heures. Les concentrations plasmatiques diminuent de façon bi-phasique dans les deux espèces, avec une demi-vie d'élimination d'environ 10 jours. En cas d'utilisation prolongée, une accumulation plasmatique est

retrouvée chez le porc. La distribution se fait vers le foie et, dans une mesure moindre, vers les reins, les muscles et les graisses. Les données d'excrétion sont limitées et discordantes. Chez le porc, l'élimination se fait majoritairement via la bile dans les matières fécales et environ 20% de la dose administrée sont excrétés par voie urinaire. D'autres données chez le porc retrouvent une élimination principalement urinaire (60%). Chez les chevaux, environ 44% de la dose administrée sont excrétés dans les urines et environ 53% dans les matières fécales en 24 heures. Lors d'utilisation de doses répétées sur 5 jours, les demi-vies sont de 2,6 et 3,7 heures aux jours 1 et 5 respectivement. Douze jours après la dernière dose, l'altrenogest urinaire est inférieur aux limites de détection. (Machnik, 2007)

Bien qu'une petite fraction seulement des métabolites soit identifiable et extractible dans le plasma, les urines et les tissus, les données indiquent que, comme pour tous les stéroïdes, la voie métabolique prédominante de l'altrenogest est l'oxydation et la conjugaison.

- Données de toxicité aiguë

Les DL50 chez le rat et la souris par voie intra-péritonéale sont de 176 et 233 mg/kg. Chez le chien, des doses orales jusqu'à 400 mg/kg sont bien tolérées. (EMEA, 2004)

- Données de toxicité par administration répétée

Des études de toxicité par administration répétée ont été conduites chez le rat et le chien. Elles ont permis d'établir une LOEL à 0,04 mg/kg/j.

Chez le porc, le principal effet observé est directement lié à l'action hormonale de l'altrenogest : diminution du poids des ovaires, de l'utérus, des glandes mammaires, de la prostate, des testicules et des vésicules séminales. La dose sans effet hormonal de 4 µg/kg/j a été établie chez le porc sexuellement mature (EMEA, 2004).

- Etudes de toxicité pour la reproduction

Des études ont été effectuées chez le rat (étude de 1^{ère} et 2^{ème} génération, aux doses de 25, 50, 100 et 0,4, 4, 40 mg par kg de nourriture). Les effets constatés étaient une diminution du taux de gestation, de la spermatogénèse, de la taille et du poids du produit de la mise bas, une diminution du poids des organes hormonodépendants. La NOEL a été établie à 0,4 mg/kg de nourriture par jour, correspondant à 0,03 mg/kg de poids/j. Aucun effet tératogène n'a été retrouvé lors d'études de 2^{ème} génération chez le rat et ni dans une étude de tolérance chez le porc recevant 20 mg d'altrenogest par jour du 28 au 112^{ième} de la gestation (EMEA, 2004).

- Génotoxicité et cancérogénicité

Les tests de génotoxicité in vitro et in vivo (in vitro : test d'Ames, forward mutation tests, test d'aberrations chromosomiques, tests de réparation de l'ADN ; in vivo : test d'aberrations chromosomiques chez le rat) n'ayant pas montré de potentiel génotoxique, les études expérimentales de toxicité et de cancérogénicité à long terme n'ont pas été jugées nécessaires, d'autant que les données récentes (1997-1999) de génotoxicité et cancérogénicité des hormones stéroïdes, s'appuyant principalement sur le 17 β-oestradiol, concluent qu'elles sont dépourvues d'activité génotoxique in vivo et qu'elles pourraient exercer un éventuel effet cancérogène, uniquement après exposition prolongée à des niveaux considérablement plus élevés que ceux nécessaires à une réponse hormonale physiologique, ce qui valide la conclusion précédente.

Dans la mesure où la dose sans effet hormonal observée chez le singe (durée du cycle et concentrations hormonales sériques) et le porc (4 µg/kg/j) est inférieure à la NOEL observée dans les études de reproduction (2^{ième} génération) chez le rat (0,03 mg/kg/j), il est plus approprié de l'utiliser comme base pour fixer l'ADI (Acceptable Daily Intake). En se basant sur la dose sans effet hormonal et en utilisant un facteur de sécurité de 100, une ADI pharmacologique de 0,04 µg/kg/j (équivalent à 2,4 µg/j chez un humain de 60 kg) a été établie pour l'altrenogest. La Direction des Médicaments Vétérinaires du Canada propose une dose journalière admissible (DJA) à 1,2 µg/j/individu.

- Les résidus

La quantification des résidus a été réalisée chez le porc après traitement oral à la dose recommandée (20 mg/j pendant 18 jours consécutifs). Le niveau le plus élevé de résidus totaux était retrouvé dans le foie et, dans une mesure moindre, les reins. Dans les muscles et les graisses, les niveaux de résidus totaux étaient inférieurs à 2 µg/kg quel que soit le délai du dosage.

La quantification des résidus a aussi été réalisée chez le cheval. Les résidus se retrouvent principalement dans le foie et, en moindre quantité, dans les reins, les muscles et les graisses. Une valeur tolérable de 0,9 µg/kg s'applique en ce qui concerne les résidus d'altrenogest dans le foie. Elle est de 1 µg/kg dans les graisses. En conséquence, un délai d'attente de 21 jours s'applique pour les tissus comestibles des chevaux ayant été traités avec altrenogest. La préparation ne doit pas être utilisée chez les juments dont le lait est destiné à la consommation (Journal Officiel de l'Union Européenne, 2004).

- Activité hormonale des métabolites de l'altrenogest

Conformément aux autres stéroïdes, on peut s'attendre à ce que les métabolites de l'altrenogest aient une activité hormonale réduite, dans la mesure où il s'agit de métabolites hydroxylés et conjugués ayant une polarité augmentée. En effet, les métabolites polaires sont moins liposolubles et ont probablement une moindre affinité pour le récepteur. La 6-hydroxylation diminue l'activité hormonale d'autres stéroïdes (< 1%). Cependant, l'activité hormonale des dérivés glucuroconjugés de l'altrenogest pourrait résulter de leur déconjugaison dans l'intestin. La fraction polaire non hydrolysée a une activité très basse par rapport à celle de l'altrenogest. Après hydrolyse enzymatique du métabolite glucuroconjugé, son activité est d'environ 14% de celle de l'altrenogest. La fraction polaire non-ionique a une activité de l'ordre de 21% de celle de l'altrenogest. Cette activité est inférieure à celle attendue en fonction du contenu en altrenogest. L'activité hormonale de la forme isomérique d'altrenogest est très basse. Aucune donnée n'est disponible en ce qui concerne l'activité hormonale de chaque métabolite, notamment en raison de la quantité limitée de chacun de ces métabolites.

Partant des données sur le métabolisme et les résidus chez le porc et le cheval, il est clair que l'altrenogest est le seul marqueur de résidu envisageable : il est extractible, peut être détecté et quantifié, et représente la structure ayant la plus haute activité hormonale. L'hypothèse la plus défavorable du ratio entre le résidu de marqueur et le résidu actif hormonal total est de 0,046 dans le foie chez la truie, sur la base des données du 15^{ème} jour. Aucun rapport ne peut être déterminé pour le rein chez le porc.

Un rapport de 0,083 peut être déterminé pour le foie chez le cheval, en fonction des mêmes hypothèses les plus défavorables. Aucun rapport ne peut être déterminé pour le rein, chez le cheval. Du fait de la faible quantité de résidus et d'altrenogest au 15^{ème} jour et la faible

concentration d'altrenogest dans les reins par rapport au foie, aucune limite maximum de résidus (LMR) n'est nécessaire en ce qui concerne le rein.

Pour les muscles et les graisses, aucun marqueur de rapport aux résidus potentiellement actifs totaux ne peut être déterminé, la concentration en résidus totaux étant trop basse pour permettre l'identification des métabolites et la mesure de concentration de l'altrenogest. On suppose donc que les résidus totaux sont non liés et sont représentés par l'altrenogest. Pourtant, dans le but de surveiller les résidus, il est nécessaire d'établir un LMR pour au moins l'un de ces tissus. L'altrenogest étant lipophile et les résidus dans les graisses y étant plus élevés que dans le muscle, le tissu graisseux est le meilleur support (EMEA, 2004).

3. Données humaines

- Données bibliographiques

Une recherche bibliographique a été conduite à partir des bases de données Pubmed, Mbase et Pascal, à l'aide des mots-clés suivants : altrenogest, allyltrenbolone, CAS number 850-52-2, intoxication, poisoning, toxicity. La littérature est pauvre, l'altrenogest n'étant pas utilisé chez l'homme. Aucun cas d'intoxication humaine n'est rapporté. Une extrapolation des données concernant des produits de la même classe pharmacologique et utilisés chez l'homme est possible. Les effets de l'altrenogest sont liés à son activité progestative. Si les effets indésirables d'une exposition unique sont hypothétiques, il n'en reste pas moins que des effets sont à craindre lors d'expositions répétées. Les effets indésirables relevés chez les patients traités au long cours par les progestatifs représentent le modèle des effets potentiellement observables chez les utilisateurs n'observant pas de mesures préventives. Peuvent être envisagées des céphalées, des modifications du cycle menstruel, des dysménorrhées (aménorrhées, saignements intermenstruels), des contractions utérines, des prolongations de la grossesse.

- Mesures préventives

Des précautions particulières à prendre par la personne qui administre le médicament aux animaux sont proposées par le fabricant : les femmes enceintes, ou pouvant l'être, ne doivent pas manipuler le produit. Les femmes en âge de procréer doivent manipuler le produit avec (une extrême) précaution. Le produit ne doit pas être manipulé par des personnes présentant des tumeurs progestérone-dépendantes connues ou suspectées ou des troubles thromboemboliques. Tout contact direct avec la peau doit être évité. Porter des vêtements de protection (gants et autres protections) pendant la manipulation du produit. Des gants poreux peuvent laisser traverser le produit. L'absorption transcutanée peut même se trouver augmentée quand la surface est recouverte par un matériau occlusif tel que des gants en latex ou en caoutchouc. Il est recommandé de se laver les mains après le traitement et avant tout repas.

La FDS de Régumate[®] solution huileuse 0,4% propose le pictogramme Xn et les phrases de risque R: 48/20/21/22-63

20 Nocif par inhalation

21 Nocif par contact avec la peau

- 22 Nocif en cas d'ingestion
- 48 Risque d'effets graves en cas d'exposition prolongée
- 63 Risque possible pendant la grossesse

- Conduite à tenir en cas d'exposition accidentelle aiguë

Les conseils suivant sont proposés dans le RCP

* Exposition cutanée

Cette molécule liposoluble a une bonne absorption cutanée. La macération sous des gants percés ou poreux est un facteur favorisant. En cas d'exposition cutanée, une décontamination immédiate à l'eau savonneuse est indiquée.

* Exposition oculaire

En cas de contact accidentel avec les yeux, rincer abondamment à l'eau courante.

* Ingestion

Une absorption accidentelle répétée peut conduire à l'interruption du cycle menstruel, des crampes (ou douleurs) utérines ou abdominales, une augmentation ou une diminution des saignements utérins, la prolongation de la durée de gestation ou des maux de tête. Le produit étant sous forme huileuses, des vomissements provoqués sont proscrits.

- Cas cliniques des CAPTV

L'interrogation de la base de cas d'intoxication du système d'information commun des CAPTV (SICAP) a mis en évidence 4 cas d'expositions humaines, 2 au CAPTV d'Angers, 2 CAPTV de Lyon.

- Dossier AN87010

Le CAPTV d'Angers est consulté en mai 2004, au sujet d'une femme de 26 ans, dont la profession est l'élevage de porcs (responsable de la maternité de 340 truies) depuis 5 ans et qui est exposée tous les jours de l'année à différents médicaments vétérinaires, dont des prostaglandines ou analogues, des ocytociques dont le Régumate[®]. Elle manipule en utilisant des gants jetables en vinyle.

Elle a des antécédents de cycles irréguliers durant l'adolescence, stabilisés par la contraception hormonale dont la durée n'est pas connue. L'arrêt de celle-ci a été suivi d'une absence de règles pendant 6 mois. Un traitement progestatif est resté sans effet et des dosages hormonaux auraient montré un excès de testostérone. L'exposition professionnelle est arrêtée en mai 2004. Un traitement par un inducteur de LH (Clomid[®]) a permis une grossesse dont le terme était prévu pour juin 2005.

Du fait des antécédents gynécologiques, l'imputabilité est difficile à établir. L'exposition à ce produit constitue un risque supplémentaire d'infertilité rendant la relation causale comme possible.

- Dossier AN201067

Femme de 27 ans, dont la profession est l'élevage de chevaux de course et qui est exposée régulièrement au Régumate[®]. Elle manipule le produit sans précaution, en l'utilisant en pulvérisation dans la bouche des juments et se contamine à cette occasion. Elle a utilisé le produit pendant les premières semaines de sa grossesse jusqu'à la 14^{ème} semaine, donc en phase d'organogénèse.

Le suivi du dossier réalisé en mars 2006 permet de constater une évolution normale de la grossesse avec un accouchement à terme le 28 janvier 2006, d'un nouveau-né d'apparence normale.

- Dossier LY181368

Femme de 19 ans, dont la profession est inconnue, qui, depuis 15 jours, a manipulé le produit avec les doigts à plusieurs reprises. Aucune plainte n'est rapportée.

- Dossier LY305615

Femme de 25 ans, qui, dans le cadre d'une intoxication accidentelle non professionnelle (touriste en milieu rural), reçoit une projection oculaire estimée à une ou quelques gouttes de Régumate[®] 2,2 mg/mL. Elle ne présente aucun signe clinique. Le rinçage prolongé est intervenu immédiatement. Une consultation médicale à lieu une heure après, l'examen oculaire est parfaitement normal.

4. Conclusion

Les cas répertoriés dans les CAPTV sont rares. Dans les 4 cas, il s'agit de femmes jeunes, en âge de procréer. Les circonstances d'exposition sont hétérogènes, reproduisant les différentes situations d'exposition possibles avec ce produit : exposition aiguë accidentelle par projection oculaire, exposition cutanée subaiguë, exposition chronique pendant et hors de la grossesse, avec dans un cas une responsabilité de l'exposition jugée possible avec les troubles de la fertilité rapportée.

Les données sur le risque pour la procréation n'étant pas disponibles au moment de l'appel, le statut de la patiente vis-à-vis d'une grossesse n'a pas été systématiquement validé, notamment en cas d'exposition ponctuelle. Les dossiers mettent donc en évidence un défaut d'information des utilisateurs sur les risques, notamment les femmes en âge de procréer. Dans le dictionnaire des médicaments vétérinaires (DMV), les informations sur les risques d'exposition et les précautions d'emploi semblent insuffisantes et une amélioration de ces données permettrait sans doute de mieux appréhender les situations d'exposition et d'éviter des expositions indues.

La rareté des cas répertoriés ne permet pas de conclure sur le risque encouru par les patientes dans ces différentes situations d'exposition, encore moins sur le risque encouru par des exposés masculins à des hormones féminines.

Une approche centrée sur les expositions professionnelles (surveillance longitudinale, enquête rétrospective) semblerait pertinente pour apporter les informations permettant de mieux caractériser le potentiel de risque humain de l'exposition à ce produit.

Bibliographie

- EMEA (2004) Summary report on Altrenogest. Committee for Veterinary Medicinal Products, EMEA/MRL/904/04-final. June 2004.
- EMEA (2004) Report of the CVMP on the Safety Evaluation of Steroidal Sex Hormones in particular for 17 β -Oestradiol, Progesterone, Altrenogest, Flugestone acetate and Norgestomet in the Light of New Data/Information made available by the European Commission. Committee for Veterinary Medicinal Products, EMEA/CVPM/885/99; 2004.
- Journal Officiel de l'Union Européenne ; Règlement (CE) No 2232/2004 de la Commission du 23 décembre 2004 modifiant les annexes I, II et III du règlement (CEE) no 2377/90 du Conseil établissant une procédure communautaire pour la fixation des limites maximales de résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments d'origine animale, en ce qui concerne les substances altrénogest, béclo méthasone dipropionate, cloprosténol, R-cloprosténol, sorbitan sesquioléate et toltrazuril. L 379/71 ; 24.12.2004
- Machnik M, Hegger I, Kietzmann M, Thevis M, Guddat S, Schanzer W. Pharmacokinetics of altrenogest in horses. J. Vet. Pharmacol. Therap. 2007; 30 ;, 86-90.

Annexe



AGENCE FRANÇAISE
DE SÉCURITÉ SANITAIRE
DES ALIMENTS

27 DEC. 2007

Centre Anti-Poisons d'Angers
Centre Hospitalier d'Angers
4, r Larrey
49100 Angers cedex

Fougères, le 20 décembre 2007

AGENCE NATIONALE DU
MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

Objet : Déclarations à base d'altrénogest

Département Pharmacovigilance
Unité Pharmacovigilance

Madame, Monsieur,

En date du 4 décembre 2007, la Commission Nationale de Pharmacovigilance Vétérinaire a été saisie par l'AFSSA-ANMV d'une demande d'avis relative à la fréquence des effets indésirables survenus chez les utilisateurs de médicaments vétérinaires à base d'altrénogest (REGUMATE, ALTREYSYN).

Pour permettre à la Commission de rendre un avis pertinent et conformément à l'article R.5141-95, je vous prie de me transmettre toutes les informations relatives à ces effets indésirables portés à votre connaissance.

Pour faciliter l'exploitation des informations fournies, chaque déclaration devra comporter les éléments suivants : le médicament incriminé, la date de l'exposition, la date de la réaction, l'âge et le sexe de la personne concernée, l'état physiologique de grossesse si pertinent, la description succincte de l'effet indésirable, les signes cliniques observés et leur imputabilité, ainsi que, le cas échéant, les traitements instaurés et l'évolution des troubles.

N. Réf. :
MD/CS/295/07

V. Réf. :

Je vous prie d'agréer, Madame, Monsieur, l'expression de ma considération distinguée.

LA DIRECTRICE GÉNÉRALE DE L'AGENCE
FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES
ALIMENTS

Pour la Directrice Générale,
par délégation et par empêchement,
Le Directeur Adjoint de l'Agence Nationale
du Médicament Vétérinaire

LA HAUTE MARCHE
BP 90203
JAVENE
35302 FOUGERES
TEL 02 99 94 78 78
FAX 02 99 94 78 99
www.afssa.fr

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE



AGENCE FRANÇAISE
DE SÉCURITÉ SANITAIRE
DES ALIMENTS

Site de
Fougères

AGENCE NATIONALE
DU MÉDICAMENT
VÉTÉRINAIRE

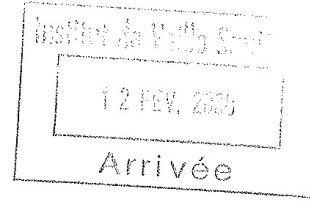
Service des affaires juridiques
et du contentieux

N. Réf. :
MFG/BS/A08/01

V. Réf. :

LA HAUTE MARCHE – JAVENE
BP 90203
35302 FOUGERES CEDEX
TELEPHONE : + 33 (0)2 99 94 78 78
TELECOPIE : + 33 (0)2 99 94 78 99
www.anmv.afssa.fr

REPUBLIQUE FRANÇAISE



Madame Françoise Weber
Directrice générale de l'InVS
12 rue du Val d'Osne
94415 ST MAURICE Cedex

Objet : Evaluation des risques liés à l'exposition de médicaments vétérinaires contenant de l'altrénogest Fougères, le 30 janvier 2008

Madame la Directrice générale,

En date du 4 décembre 2007, la Commission Nationale de Pharmacovigilance Vétérinaire a été saisie par l'AFSSA-ANMV d'une demande d'avis relative à la fréquence des effets indésirables survenus chez les utilisateurs de médicaments vétérinaires à base d'altrénogest (REGUMATE, ALTRESYN).

Afin de formuler cet avis, la Commission dispose d'ores et déjà de données issues de déclarations faites auprès des centres de pharmacovigilance vétérinaire. Afin de compléter ces éléments, il serait souhaitable de disposer des éventuelles informations détenues sur les centres de toxicovigilance. A cette fin, le 20 décembre dernier, un courrier était adressé à tous les Centres anti-poison et de toxicovigilance les sollicitant sur les informations relatives aux effets indésirables survenus chez les utilisateurs de médicaments vétérinaires à base d'altrénogest.

En retour, Monsieur Philippe SAVIUC, Directeur du Centre de Toxicovigilance de Grenoble et Vice-Président du Comité de coordination de la toxicovigilance (CCTV), et Monsieur Philippe Tuppin suggèrent de fournir une réponse globale après examen des données recueillies par le réseau des Centres antipoison et de Toxicovigilance (CAP-TV).

En conséquence, je vous serai reconnaissante de solliciter le comité de coordination de la toxicovigilance pour une expertise toxicologique et l'évaluation des risques d'exposition de la population aux différents médicaments vétérinaires contenant de l'altrénogest à partir des déclarations recensées.

Il nous serait utile de disposer des notifications auprès du réseau des CAP-TV, des effets indésirables (nombre, nature des troubles, investigations éventuellement réalisées sur ces notifications), liés à l'utilisation de cette molécule.

Je vous prie d'agréer, Madame la Directrice générale, l'expression de ma considération distinguée.

La Directrice générale de l'Agence française
de sécurité sanitaire des aliments

Pascale Briand