

**COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE
VETERINAIRE**

**RAPPORT D'EXPERTISE DE PHARMACOVIGILANCE
relatif à l'AVIS CNPV – 14 du 06/12/2005**

**Etude des effets indésirables consécutifs à
l'utilisation de l'imidaclopride chez l'homme et
les carnivores domestiques**

Commission du 6 décembre 2005

Je soussigné, Michel Alvinerie, président de la commission nationale de pharmacovigilance vétérinaire certifie que le rapport d'expertise suivant :

Etude des effets indésirables consécutifs à l'utilisation de l'imidaclopride chez l'homme et les carnivores domestiques

ainsi que les conclusions présentées dans ce rapport

ont été adoptés à la réunion de la commission nationale de pharmacovigilance vétérinaire du 6 décembre 2005.

Fougères, le 6 décembre 2005

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Michel Alvinerie', written over a horizontal line.

MICHEL ALVINERIE

Etude des effets indésirables consécutifs à l'utilisation de l'imidaclopride chez l'homme et les carnivores domestiques

Date de décision de l'étude : réunion de la CNPV du 02/03/2003

Nomination des experts : réunion de la CNPV du 02/03/2003

INTRODUCTION

Lors de la Commission Nationale de Pharmacovigilance du 2 mars 2003, il a été décidé de mener une étude sur les effets indésirables de l'imidaclopride chez l'homme et les carnivores domestiques suite à une mise en cause de la sécurité de l'imidaclopride utilisé comme pesticide.

Ce rapport s'appuie sur l'évaluation réalisée par Marc Gogny et Florence Buronfosse.

L'imidaclopride est une molécule de la famille des néonicotinoïdes utilisée en agriculture en tant que substance phytosanitaire depuis le début des années 1990. Son emploi en médecine vétérinaire est plus récent, depuis 1996 aux USA. Il a ensuite été introduit en Europe et au niveau mondial, dans des médicaments pour chiens et chats présentés par Bayer AG.

L'imidaclopride possède une forte affinité pour les récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine de la région post-synaptique du système nerveux central des insectes. L'inhibition de la transmission cholinergique conduit à la paralysie et à la mort des insectes. De part sa faible affinité pour les récepteurs nicotiniques des mammifères et son faible passage supposé de la barrière hémato-méningée de ceux-ci, l'imidaclopride n'a pas d'effet sur le système nerveux central des mammifères. Ceci est confirmé par les résultats obtenus lors des essais d'innocuité avec administration systémique de doses sublétales à des lapins, rats et souris.

En France, deux gammes de médicaments vétérinaires contiennent uniquement de l'imidaclopride et sont déclinées sous des formes adaptées aux différents formats d'animaux :

- gamme Advantage qui a obtenu l'AMM en novembre 1997,
- gamme Biocanispot qui a obtenu l'AMM en décembre 2002.

Dans deux autres gammes, l'imidaclopride est associé à une autre substance active antiparasitaire :

- la perméthrine : gamme Advantix qui a obtenu son AMM en janvier 2004,
- la moxidectine : gamme Advocate qui a obtenu son AMM en mars 2005.

Cette étude sera limitée aux effets indésirables de l'imidaclopride seul et reposera donc sur l'étude des cas notifiés après administration de l'Advantage et du Biocanispot. Étant donné le faible nombre de cas notifiés en France, l'étude portera sur l'ensemble des cas humains et animaux répertoriés au niveau mondial sur la période de mars 1996 (mise sur le marché de l'Advantage aux USA le 8 mars 1996) à décembre 2003.

Pendant cette période, 7379 déclarations d'effets indésirables ont été collectées :

- 1430 chez l'homme,
- 3142 chez le chien,
- 2788 chez le chat,
- 19 chez d'autres espèces : 3 furets, 1 perroquet, 15 lapins.

Ces effets indésirables ayant déjà été évalués au niveau européen (Advantage a obtenu l'AMM par la procédure de reconnaissance mutuelle, AMM qui a été renouvelée en 2002), ce rapport présente les conclusions des analyses précédentes complétées par une analyse plus détaillée des déclarations recensées entre 2002 et 2003.

1. MEDICAMENTS VETERINAIRES A BASE D'IMIDACLOPRIDE

Seules les informations relatives aux médicaments vétérinaires concernés par cette étude sont présentées dans le Tableau 1. La gamme Biocanispot est une gamme strictement identique à la gamme Advantage. Ces médicaments vétérinaires sont des solutions de type "spot on" pour application cutanée.

Tableau 1 : Médicaments vétérinaires à base d'imidaclopride

Médicament	Composition	Animaux traités	Posologie, voie d'administration et mode d'administration	Indications
Advantage 40 chat/ Biocanispot 40 chat	imidaclopride : 40mg butylhydroxytoluene : 0,4mg dans 0,4ml benzylmethanol 10%	chat de moins de 4 kg	administrer le contenu de la pipette sur la peau entre les deux omoplates.	Prévention et traitement des infestations par les puces
Advantage 80 chat Biocanispot 80 chat	imidaclopride : 80mg butylhydroxytoluene : 0,8mg dans 0,8ml benzylmethanol 10%	chat de plus de 4 kg	administrer le contenu de la pipette sur la peau entre les deux omoplates.	Prévention et traitement des infestations par les puces
Advantage 40 chien Biocanispot 40 chien	imidaclopride : 40mg butylhydroxytoluene : 0,4mg dans 0,4ml benzylmethanol 10%	chien de moins de 4 kg	administrer le contenu de la pipette sur la peau entre les deux omoplates.	Prévention et traitement des infestations par les puces
Advantage 100 chien Biocanispot 100 chien	imidaclopride : 100mg butylhydroxytoluene : 1,0mg dans 1,0ml benzylmethanol 10%	chien de 4 à 10 kg,	administrer le contenu de la pipette sur la peau entre les deux omoplates.	Prévention et traitement des infestations par les puces
Advantage 250 chien Biocanispot 250 chien	imidaclopride : 250mg butylhydroxytoluene : 2,5mg dans 2,5ml benzylmethanol 10%	chien de 10 à 25 kg	administrer le contenu de la pipette sur la peau entre les deux omoplates.	Prévention et traitement des infestations par les puces
Advantage 400 chien Biocanispot 400 chien	imidaclopride : 400mg butylhydroxytoluene : 4,0mg dans 4,0ml benzylmethanol 10%	chien de 25 à 40 kg	administrer le contenu de la pipette sur la peau entre les deux omoplates et le long de la ligne du dos. Chien de plus de 40 kg, appliquer le contenu de deux pipettes.	Prévention et traitement des infestations par les puces

Des résumés des caractéristiques du produit (RCP) existent pour ces médicaments vétérinaires. Seules les informations pertinentes pour cette étude sont indiquées ci-dessous :

Contre-indications

Ne pas traiter les chiots non sevrés de moins de 8 semaines ou ne pas traiter les chatons non sevrés de moins de 8 semaines.

Effets indésirables

Le médicament a un goût amer et peut provoquer occasionnellement une salivation si le chien/chat se lèche au site d'application, immédiatement après le traitement. Il ne s'agit pas d'un signe d'intoxication, cet effet disparaît en quelques minutes, sans aucun traitement.

Précautions particulières d'emploi

Appliquer le médicament sur une peau saine.

Eviter le contact de la solution avec les yeux ou la bouche de l'animal.

Veiller à ce que des animaux récemment traités ne puissent se lécher entre eux.

Utilisation en cas de gravidité et de lactation

Aucun effet embryotoxique, tératogène ou sur la reproduction n'a été observé lors des études menées avec l'imidaclopride chez le rat et le lapin. Les études menées chez les chiennes gestantes et en lactation, en contact avec leur portée, sont limitées. Ces essais n'ont montré aucun effet indésirable chez ces animaux.

Interactions médicamenteuses et autres

Aucune interaction n'a été observée entre ce médicament, administré à deux fois la dose thérapeutique, et les médicaments antiparasitaires vétérinaires classiquement utilisés.

La compatibilité de ce médicament a été également démontrée avec un large éventail de traitements de routine dans les conditions pratiques, y compris la vaccination.

Surdosage (symptômes, procédures d'urgences, antidotes)

L'application de doses uniques jusqu'à 200 mg/kg poids vif (5 à 8 fois la dose thérapeutique), de 100 mg/kg de poids vif pendant 5 jours consécutifs ou un traitement hebdomadaire à 5 fois la dose thérapeutique pendant 8 semaines n'ont provoqué aucun signe clinique indésirable.

Une intoxication après ingestion accidentelle chez l'animal est improbable. En cas d'ingestion accidentelle, un traitement symptomatique doit être instauré. Il n'y a pas d'antidote spécifique, l'administration de charbon actif peut être bénéfique.

Précautions particulières à prendre par la personne qui administre le produit aux animaux

Les personnes présentant une sensibilité cutanée connue peuvent être particulièrement sensibles à ce médicament.

Bien se laver les mains après l'application.

En cas de contact avec la peau, laver avec de l'eau et du savon.

Eviter tout contact du médicament avec les yeux et la bouche.

En cas de contact oculaire accidentel, rincer abondamment les yeux à l'eau. Si une irritation de la peau ou des yeux persiste, ou en cas d'ingestion accidentelle du médicament, consulter un médecin.

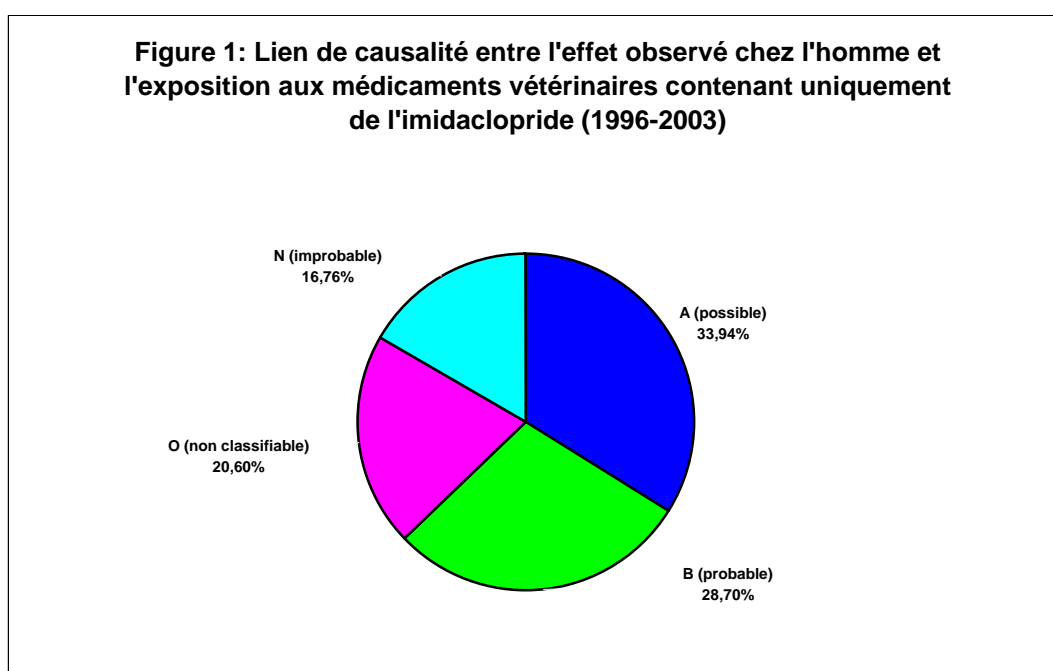
Ne pas manger, boire ou fumer pendant l'application.

2. ETUDE DES EFFETS INDESIRABLES NOTIFIES CHEZ L'HOMME

Dans la période du 7 mars 1996 au 31 décembre 2003, 1430 cas humains d'effets indésirables ont été recensés suite à la manipulation du médicament, avec une grande majorité des cas déclarés aux USA (1356 cas). Pendant cette période, 4 cas ont été recensés en France.

2.1. Imputation

Dans environ 63% des cas, un lien de causalité [(imputation A probable) ou B (possible)] a été établi entre l'effet observé et l'exposition au spot-on comme le montre la Figure 1.



2.2. Symptomatologie

Après exposition, approximativement 70% des réactions observées sont soit des réactions de type allergique soit des réactions d'irritation (cf. Tableau 2).

Tableau 2 : Effets indésirables rapportés chez l'homme après exposition aux médicaments vétérinaires contenant uniquement de l'imidaclopride (1996 – 2003)

Signes cliniques	Signes cliniques utilisés pour décrire l'effet indésirable	Nombre de cas	% / nombre de cas
Réaction allergique	Cutanée (rash, prurit, urticaire, érythème)	488	34%
	Respiratoire (toux, congestion, "respiration courte", "oppression respiratoire")		
	Muqueuses oculaires et nasales (type "rhume des foins")		
Irritation	Cutanée (rougeur, pustules)	498	35%
	Oculaire (douleur, conjonctivite)		
	Respiratoire		
	Muqueuses		
Paresthésie	Torpeur, picotements, sensation de brûlure de la muqueuse buccale, des lèvres ou des doigts	189	13%
Autres	Troubles sensoriels (goût)	255	18%
	Troubles du SNC (migraine, vertiges)		
	Troubles du système musculo-squelettique (tuméfaction articulaire)		
	Troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées)		
	Troubles généraux		
	Troubles du système cardio-vasculaire		
Total		1430	

2.3. Incidence

Considérant que pendant la période d'étude, 395 342 678 pipettes pour chien et chats ont été vendues dans le monde, une incidence de 0,30 pour 100 000 pipettes appliquées a pu être estimée, 1192 déclarations ayant été imputées A (probable), B (possible) ou O (non classifiable),

3. ETUDE DES EFFETS INDESIRABLES NOTIFIES CHEZ LE CHIEN

Pendant la période du 8 mars 1996 au 31 décembre 2003, 3142 notifications d'effets indésirables chez le chien ont été enregistrées, dont 100 cas mortels (environ 3% des déclarations) qui ont été imputés O (non classifiable) ou N (improbable). Cette analyse ayant déjà été réalisée au niveau européen, l'analyse des données sera résumée.

3.1. Bilan des réactions observées chez le chien pour la période 1996 - 2003

Au niveau européen, tous les cas ont été exploités de façon similaire quelle que soit l'imputation.

Dans environ 50% des cas (1568 cas vs un total de 3142 cas), un lien de causalité [(imputation A probable) ou B (possible)] a été établi entre l'effet observé et l'exposition au médicament

L'analyse sur l'ensemble des cas recensés chez le chien permet de montrer que ce sont principalement des réactions au site d'application qui sont décrites comme le montre le Tableau 3.

Tableau 3 : Signes cliniques utilisés pour décrire les effets indésirables chez le chien après exposition aux médicaments contenant uniquement de l'imidaclopride

Famille de signes cliniques	Commentaires	% / nombre de cas
Mortalité		3,18
Réactions cutanées	Au site d'application : irritation, alopecie, "Hot Spot" (Pyodermite atraumatique), nécrose. Elles se produisent 24 à 48 heures après l'application. 2 réactions sur 85, ont entraîné des troubles généraux. Réactions cutanées : réactions cutanées généralisées telles qu'alopecie, prurit, lésions non spécifiées.	29,69
Manque d'efficacité	Une prolifération des parasites dans le milieu de vie de l'animal est suspecté dans ces cas.	20,78
Réactions allergiques et anaphylactiques	dermatites de contact, urticaire, lésions cutanées érythémateuses, érythème généralisé, prurit généralisé, réaction anaphylactique. Les chiens concernés par ces réactions font essentiellement partie des races dites "sensibles"	11,52
Troubles du comportement	Troubles du comportement = décubitus, léthargie, hyper excitation, agression, isolement. Ces troubles se produisent dans les minutes ou les heures qui suivent l'application. Ils rétrocedent sans traitement.	9,99
Troubles digestifs	Hypersalivation, vomissements, diarrhées, anorexie, halitose. Dans 40 cas, ces symptômes semblent associés à une ingestion du médicament.	9,77
Troubles neurologiques	Ataxie, convulsions, tremblement, faiblesse.	6,94

Famille de signes cliniques	Commentaires	% / nombre de cas
Troubles généraux (non-spécifiques)		4,81
Troubles oculaires	Conjonctivite, ulcération de la cornée (seraient dues à un contact oculaire avec le médicament).	1,50
Troubles du système musculo-squelettique		0,70
Troubles respiratoires		0,60
Troubles du système urinaire		0,51

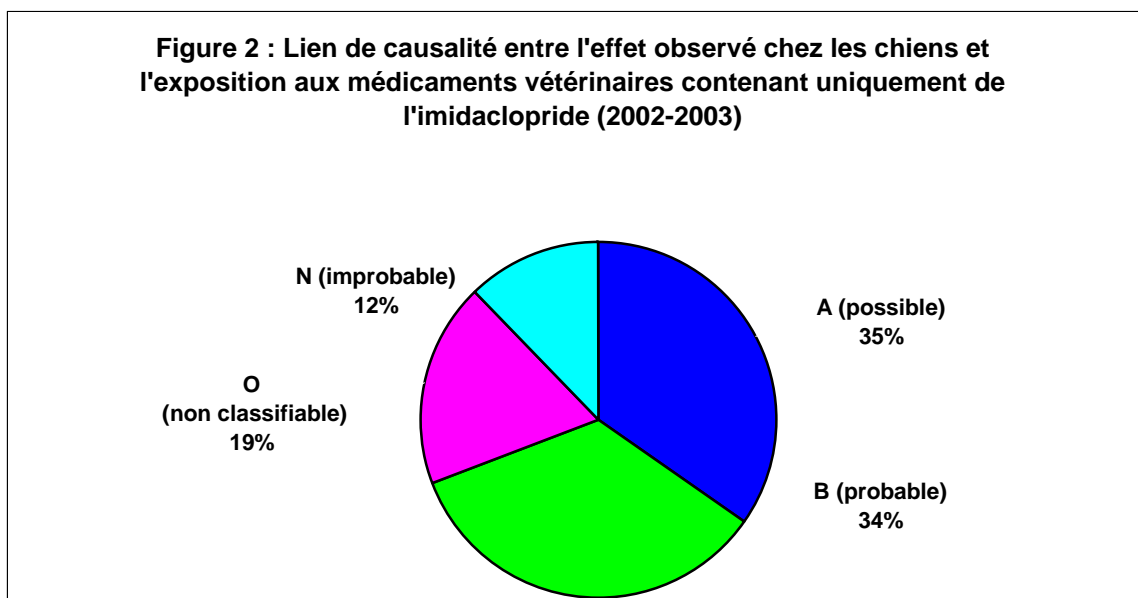
3.2. Analyse des déclarations des cas recensés chez le chien après le renouvellement de l'AMM (2002 à 2003)

Quatre cent trente six cas dont 12 cas graves mortels ont été recensés chez le chien.

3.2.1. Imputation

Dans 69% des cas, un lien de causalité [(imputation A (probable) ou B (possible)] a été établi entre l'effet observé et l'exposition au médicament comme le montre la Figure 2.

En ce qui concerne les cas mortels, 10 des 12 cas ont été imputés N (improbable) ce qui signifie que le rôle du médicament vétérinaire a été exclu et les 2 autres cas n'ont pas pu être classés [imputation (O non classifiable)].



3.2.2. Symptomatologie

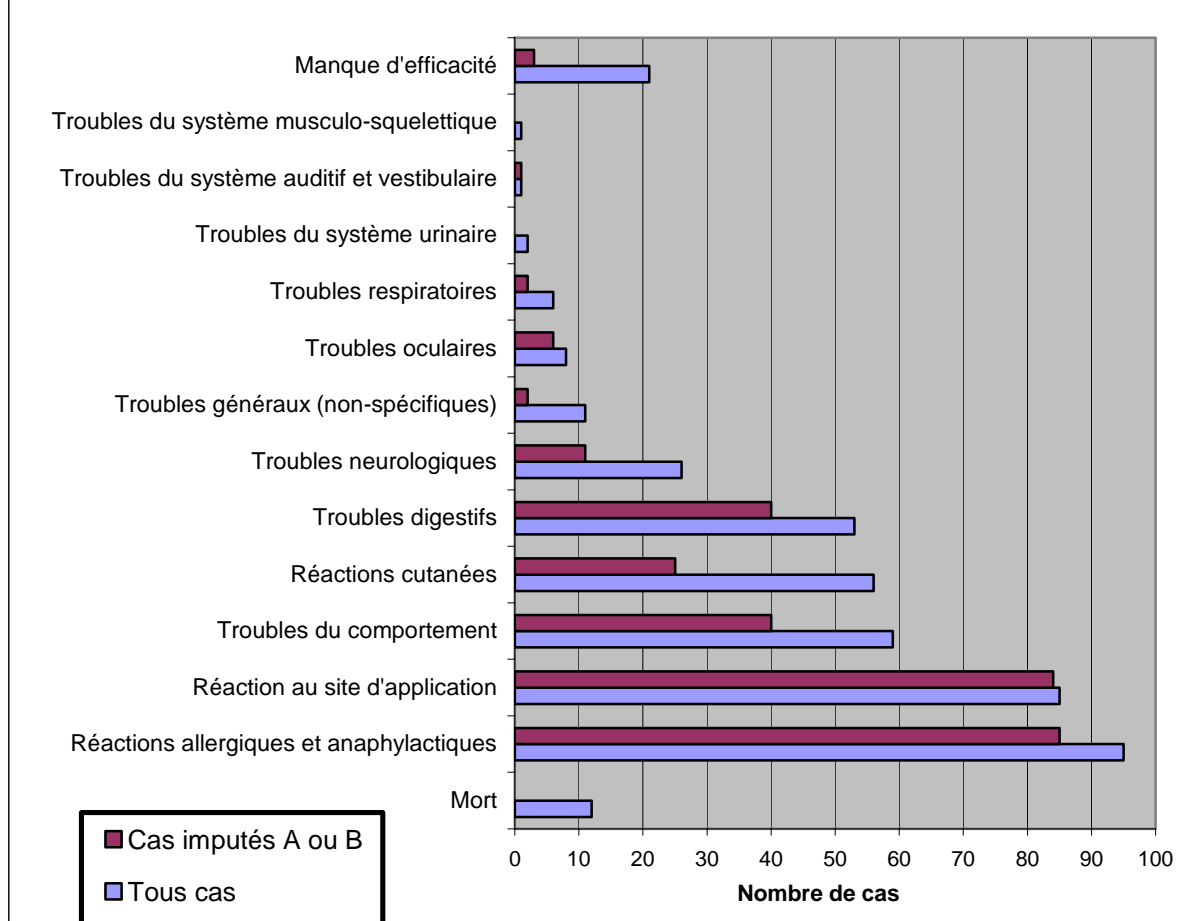
Le profil symptomatologique est identique à celui observé préalablement comme le montre le Tableau 4.

Tableau 4 : Réactions observées chez les chiens présentant des effets indésirables suite à une exposition à des médicaments contenant uniquement de l'imidaclopride

Réactions décrites	% / nombre de cas
Mortalité	2,75
Réactions cutanées (12,84%)	32,34
Réaction au site d'application (19,50%)	
Réactions allergiques et anaphylactiques	21,79
Troubles du comportement	13,53
Troubles digestifs	12,16
Troubles neurologiques	5,96
Manque d'efficacité	4,82
Troubles généraux (non-spécifiques)	2,52
Troubles oculaires	1,83
Troubles respiratoires	1,38
Troubles du système urinaire	0,46
Troubles du système auditif et vestibulaire	0,23
Troubles du système musculo-squelettique	0,23

Une analyse plus fine des réactions suivant l'imputation montre que les cas de manque d'efficacité et de mortalité sont plutôt imputés O (non classifiable) ou N (improbable) (Figure 3).

Figure 3 : Comparaison des réactions décrites chez le chien après exposition à l'imidaclopride selon l'imputation



3.3. Incidence globale (période 1996-2003)

Considérant que

- 216 588 246 pipettes destinées au chien ont été vendues de mars 1996 à décembre 2003,
- 3142 déclarations d'effets indésirables ont été notifiées pendant cette période,

l'incidence globale est estimée à 1,4 réactions pour 100 000 applications si toutes les réactions sont prises en compte et à 0,72 pour 100 000 si uniquement les cas A et B sont pris en considération [1568 réactions ayant été imputés A (probable) ou B (possible)].

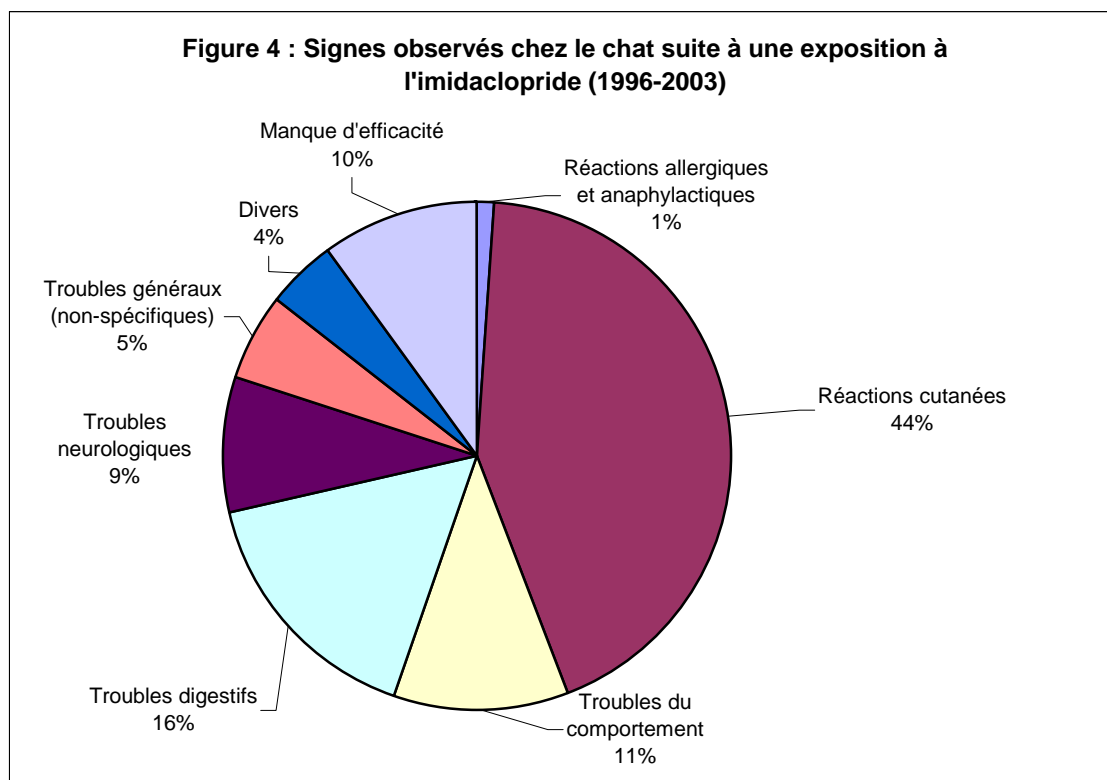
4. ETUDE DES EFFETS INDESIRABLES NOTIFIES CHEZ LE CHAT

4.1. Bilan des réactions observées chez le chat pour la période 1996 - 2003

Pendant la période du 8 mars 1996 au 31 décembre 2003, 2 788 notifications d'effets indésirables chez le chat ont été enregistrées. 222 de ces cas (7,96%) sont des cas graves ayant entraîné la mort de l'animal. Au niveau européen, tous les cas ont été exploités de façon similaire quelle que soit l'imputation.

Un lien de causalité entre l'effet observé et l'exposition à l'imidaclopride a pu être établi dans environ 71% des cas (1985 vs 2788 notifications). La mortalité des animaux a pu être reliée au médicament uniquement dans 3 cas (imputation A ou B).

Le profil symptomatologique (Figure 4) décrit à partir de l'ensemble des données disponibles montre que ce sont principalement des réactions cutanées qui surviennent après l'application du médicament.

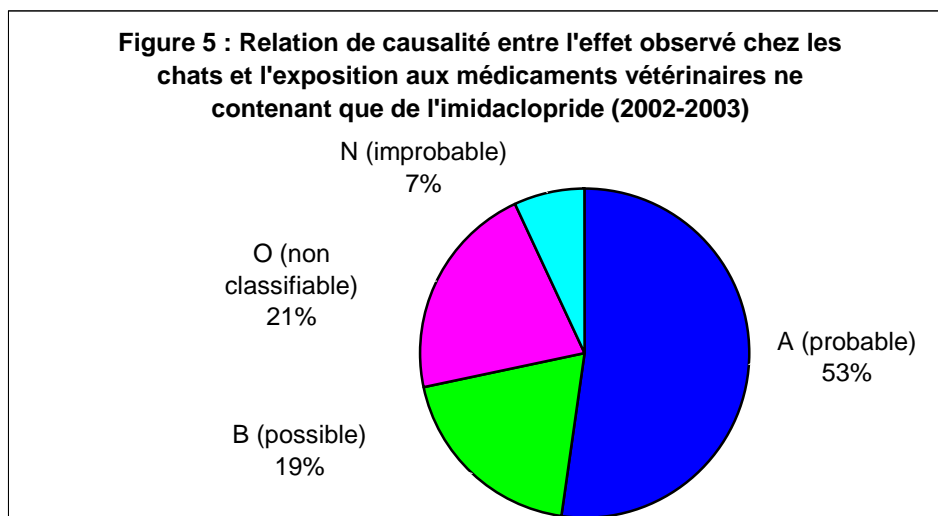


4.2. Analyse des déclarations des cas recensés chez le chat après le renouvellement de l'AMM (2002 à 2003)

385 cas ont été recensés chez les chats pendant cette période. 22 de ces cas (5,71%) sont des cas graves ayant entraîné la mort du chat.

4.2.1. Imputation

Un lien de causalité entre l'effet observé et l'exposition à l'imidaclopride a pu être établi dans environ 72% des cas (Figure 5).



4.2.2. Symptomatologie

Les réactions au site d'application, recensées dans environ 40% des cas, se traduisent principalement par des irritations, de l'alopecie et des réactions décrites comme des "Hot Spot" (Pyodermite atraumatique). Comme chez le chien, ces troubles apparaissent 24 à 48 heures après l'administration. Ces signes cliniques sont aggravés par le grattage. Les chats semblent plus sensibles que les chiens : les réactions locales sont deux fois plus nombreuses chez les chats que dans l'espèce canine.

Des troubles digestifs tels que hypersalivation, vomissements, diarrhées, anorexie et halitose ont été rapportés. Dans 15% des cas (58 vs 385 cas), ces symptômes semblent associés à une ingestion du médicament. L'incidence plus importante chez le chat que le chien pour ce type de troubles peut s'expliquer par le léchage du pelage plus fréquent chez les félins que dans l'espèce canine.

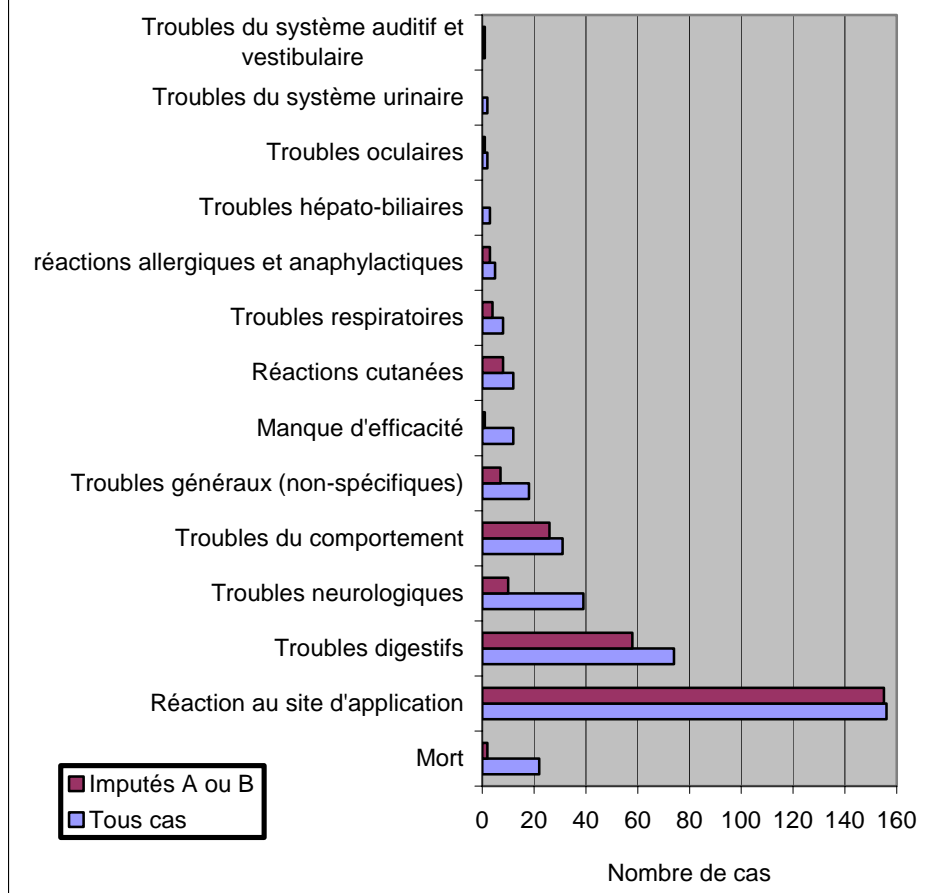
Les troubles du comportement se produisent dans les minutes ou les heures qui suivent l'application. Ils rétrocedent sans traitement.

Tableau 5 : Réactions observées chez le chat présentant des effets indésirables après exposition à des médicaments contenant uniquement de l'imidaclopride (2002-2003)

Réaction	% / nombre de cas
Mort	5,71
Réaction au site d'application (40,52%)	
Réactions cutanées réactions cutanées généralisées telles qu'alopécie, prurit, lésions non spécifiées (3,12%)	43,64
Troubles digestifs	19,22
Troubles neurologiques (ataxie, convulsions, tremblement, faiblesse)	10,13
Troubles du comportement (dépression, léthargie, hyper excitation, agression, isolement)	8,05
Troubles généraux (non-spécifiques)	4,68
Manque d'efficacité	3,12
Troubles respiratoires	2,08
réactions allergiques et anaphylactiques dermatites de contact, urticaire, lésions cutanées érythémateuses, érythème généralisé, prurit généralisé, réaction anaphylactique	1,30
Troubles hépato-biliaires	0,78
Troubles oculaires (conjonctivite)	0,52
Troubles du système urinaire	0,52
Troubles du système auditif et vestibulaire	0,26

Une analyse plus fine des réactions en fonction de l'imputation (Figure 6) montre que la mortalité, les troubles neurologiques ainsi que le manque d'efficacité sont plutôt associés aux cas imputés O (non classifiable). En ce qui concerne les manques d'efficacité, une prolifération des parasites dans le milieu de vie de l'animal est suspectée.

Figure 6 : Comparaison des réactions décrites chez le chat après exposition à l'imidaclopride selon l'imputation



4.3. Incidence globale (période 1996-2003)

De 1996 à 2003, 178 754 432 pipettes destinées aux chats ont été vendues.

Si l'on considère l'ensemble des déclarations, l'incidence globale est de 1,6 réactions pour 100 000 applications ou 1,11 réactions pour 100 000 pipettes vendues lorsque sont considérés uniquement les cas imputés A ou B.

5. ETUDE DES EFFETS INDESIRABLES NOTIFIES CHEZ LES AUTRES ANIMAUX TRAITES

Depuis 1996, 19 cas furent notifiés dans d'autres espèces : 3 concernent des furets, 1, un perroquet et 15, des lapins. Depuis 2001, l'utilisation de l'Avantage est approuvée chez le lapin de compagnie en Grande-Bretagne.

Les réactions observées sont similaires à celles décrites pour le chat et le chien : réaction au site d'application, troubles du comportement, troubles digestifs, troubles neurologiques et enfin troubles généraux (non-spécifiques)

6. DISCUSSION

6.1. Site de fixation de l'imidaclopride

L'imidaclopride appartient à la classe des néonicotinoïdes. Il agit sur le système nerveux central des insectes en bloquant de manière irréversible les récepteurs nicotiques post-synaptiques. Le métabolisme de l'imidaclopride modifie son affinité pour les récepteurs. Un de ses métabolites, le dé-nitro-imidaclopride a une affinité pour les récepteurs nicotiques des mammifères proche de celle de la nicotine. (1, 2, 3, 4, 5, 6 et 7).

6.2. Toxicité de l'imidaclopride chez les carnivores domestiques

La toxicité de l'imidaclopride dépend de sa diffusion dans l'organisme et de son métabolisme. D'après Roberts (8), chez les mammifères, l'imidaclopride est complètement absorbé par voie orale. Il est éliminé inchangé à 96% par voie urinaire (70 à 80%) et fécale (20 à 30%). Le métabolisme fait intervenir la dégradation du desnitro-imidaclopride par conjugaison avec la glycine ou réduction en guanidine. D'après le rapport de l'EMEA (9), les concentrations plasmatiques d'imidaclopride chez le chien sont inférieures à 0,02 mg/l, 8 semaines après l'application cutanée de la dose minimum recommandée. Chez le chat, dans les 2 à 48 heures suivant l'application cutanée de la dose minimum recommandée, l'imidaclopride est retrouvé dans le sang à la concentration de 0,1 à 0,2 mg/l.

Les études de toxicité de cette substance ont été essentiellement conduites dans le cadre de son utilisation en tant que pesticide. Les quelques études de toxicité conduites chez le chien et le chat (9,10) n'ont pas permis de déterminer une dose toxique pour ces espèces.

Les effets indésirables présentés par les carnivores domestiques dans les études cliniques décrites dans le rapport de l'EMA, sont semblables à ceux décrits précédemment. Ils sont similaires à ceux de l'empoisonnement à la nicotine (6), ce qui est cohérent avec son mode d'action sur les récepteurs cérébraux Nn.

La plupart des études de toxicité de l'imidaclopride n'ont pas permis de déterminer si les signes cliniques étaient dus à son action directe ou à celle de son métabolite, le dé-nitro-imidaclopride. Ce dernier, d'après une étude chez la souris (11), pénètre directement dans l'encéphale après administration intra-péritonéale.

6.3. Toxicité des excipients et solvants

Le butyl-hydroxytoluène est considéré comme irritant et peut entraîner des réactions d'hypersensibilité cutanée. L'alcool benzylique provoque une sensation de froid lors d'application cutanée pouvant anesthésier légèrement la zone d'application.

6.4. Effets indésirables observés et données bibliographiques

L'excipient est très fortement suspecté de provoquer la plupart des troubles digestifs rapportés, d'autant plus lorsque le médicament est ingéré par l'animal ou le manipulateur humain.

En ce qui concerne les troubles cutanés, ceux-ci peuvent être dus au pouvoir irritant moyen du médicament ou bien à des réactions allergiques locales ou généralisées qui peuvent être provoquées par la substance active ou par les excipients. Ces effets sont d'ailleurs documentés dans la notice du médicament à l'intention du propriétaire.

Les troubles du comportement chez l'animal et les troubles de la sensibilité chez le manipulateur sont dus en partie à la diffusion du médicament sur la peau qui procure une sensation de froid, voire une anesthésie locale (effet du solvant).

Les troubles nerveux reconnus comme éventuellement liés à l'utilisation du médicament sont compatibles avec une intoxication nicotinique due à l'action antagoniste de l'imidaclopride sur les récepteurs Nn des mammifères. Les signes nerveux observés apparaissent entre 12 et 24 heures après le traitement et rétrocedent spontanément. Il est probable que ces réactions - de faible incidence – sont dues à une sensibilité particulière de certains chiens ou chats à l'imidaclopride, des cas de récurrence lors de réitération du traitement étant d'ailleurs décrits. L'incidence des troubles nerveux est de 0,14 pour 100 000 pour les cas probables ou possibles chez le chat alors qu'elle n'est que de 0,02 pour 100 000 chez le chien. Une plus grande sensibilité de l'espèce féline semble donc possible. Elle pourrait être liée au métabolisme de l'imidaclopride provoquant la formation de dénitro-imidaclopride, à une perméabilité de la barrière hémato-méningée plus importante dans cette espèce ou à une proportion plus importante d'une des formes du récepteur nicotinique .

Les effets indésirables rapportés sur les yeux font suite au contact (accidentel) du médicament -reconnu moyennement irritant- avec les yeux, cet effet étant documenté dans la notice à l'intention de l'utilisateur.

En ce qui concerne les défauts d'efficacité rapportés, il est indiqué dans les documents du fabricant que la présence de puces sur l'animal ne signifie pas nécessairement que le médicament est inefficace. Cette présence de puces peut provenir d'une réinfestation récente de l'animal.

Dans les cas graves avec décès des animaux, la plupart des imputations O (non classifiable) sont consécutives à un manque d'information. Les cas considérés comme A (probable) ou B (possible) sont le plus souvent dus à un surdosage, à une réaction de type anaphylactique, ou à une sensibilité particulière de l'animal traité.

7. CONCLUSION ET PROPOSITIONS

D'après les données relatives aux effets indésirables rapportés suite à l'utilisation de l'Avantage dans le monde entre mars 1996 et décembre 2003, l'imidaclopride comme médicament vétérinaire ne semble pas présenter de forte toxicité pour les chiens, les chats (cependant plus sensibles) et leurs propriétaires.

L'étude des données bibliographiques de pharmacologie fondamentale indique en outre que l'imidaclopride présente des particularités physicochimiques qui, en relation avec l'architecture des récepteurs nicotiniques des insectes et des mammifères, lui confèrent une certaine spécificité de fixation sur les récepteurs des insectes. Des recherches sont cependant encore en cours et il sera très intéressant de suivre les avancées dans ce domaine, notamment concernant les différences topographiques des sites de fixation chez les insectes et chez les mammifères (différences qui sont avancées pour expliquer la différence de fixation).

Compte tenu de ces données, il n'apparaît pas nécessaire de formuler de recommandation particulière sur les médicaments à base d'imidaclopride. Cependant, lors du prochain renouvellement, il serait souhaitable de mentionner que des réactions au site d'application peuvent survenir après application.

"Exceptionnellement, des réactions d'irritation cutanée telles que prurit, rougeur et alopécie peuvent survenir".

Bibliographie:

1. Unwin
2. N. Structure and action of the nicotinic acetylcholine receptor explored by electron microscopy. FEBS Letters. 2003 ;555:91-95
3. Corringer J-P, Le Novère N, Changeux J-P. Nicotinic receptors at the amino acid level. Ann Rev Pharmacol Toxicol 2000 ;40 :431-58.
4. Tomizawa M, Casida JE. Selective toxicity of neonicotinoids attributable to specificity of insect and mammalian nicotinic receptor. Ann Rev Entomol 2003 ;48 :339-64
5. Tomizawa M, Casida JE. Neonicotinoids insecticide toxicology : mechanisms of selective action. Ann Rev Pharmacol Toxicol 2004 ;45 :247-68.
6. Dougherty DA, Lester HA. Snails, synapses and smokers. Nature 2001 ;411:252-55.
7. Tomizawa M, Cwan A, Casida JE. Analgesic and toxic effects of neonicotinoid insecticides in mice. Toxicology and Applied Pharmacology 2001, 177, 77-83
8. Tomizawa M, Casida JE, Imidacloprid, thiacloprid, and their imine derivatives up-regulate the $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor in M10 cells. Toxicol Appl Pharmacol 2000 ;169 :114-20
9. Roberts TR, Hutson DH, Eds. The Agrochemicals Handbook,. Royal Society of Chemistry Information Services, Cambridge, UK, 1999 1475pp.
10. Rapport scientifique sur l'Advocate®, EMEA 2003.
11. Griffin L, Hopkins TJ. Imidacloprid: Safety of a new insecticidal compound in dogs and cats. Compend Contin Educ Pract Vet 1997 ;19(suppl),17-20
12. Chao SL, Casida JE, Interaction of imidacloprid metabolites and analogs with the nicotinic acetylcholine receptor of mouse brain in relation to toxicity. Pestic Biochem Physiol 1997 ;58 :77-88