Bilan des effets indésirables déclarés chez le cheval

Eric Fresnay

▶ **To cite this version:**

Eric Fresnay. Bilan des effets indésirables déclarés chez le cheval. Pratique vétérinaire équine, 2017, 195, pp.50-55. anses-01678957

HAL Id: anses-01678957

https://anses.hal.science/anses-01678957

Submitted on 20 Apr 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

BILAN DES EFFETS INDESIRABLES DECLARES CHEZ LE CHEVAL

Eric FRESNAY, Anses-ANMV, 8 rue Claude Bourgelat, CS 70611, 35306 Fougères Cedex

Conflit d'intérêt : aucun

RESUME

Toute administration de médicament est susceptible d'entraîner l'apparition d'effets indésirables dont la nature, la fréquence et la gravité varie selon le profil pharmaco-toxicologique du principe actif, de la forme galénique du médicament et la sensibilité propre à chaque animal. Chez le cheval, les principaux cas rapportés suivent l'administration de vaccins, d'antiparasitaires internes, d'antibiotiques, de médicaments agissant sur le système nerveux et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. La remontée de ces informations par les vétérinaires via les déclarations de pharmacovigilance permet à l'Anses-ANMV (Agence nationale du médicament vétérinaire) de détecter le plus rapidement possible tout signal émergent et de prendre ensuite les mesures adéquates de gestion du risque.

Mots-clés : cheval, pharmacovigilance, effets indésirables, iatrogénie.

Le praticien joue un rôle-clé dans le système de pharmacovigilance : grâce à des déclarations d'effets précises et détaillées, il contribue à l'amélioration des connaissances des médicaments vétérinaires disponibles sur le marché.

Introduction

Aucun médicament n'est anodin et sans danger. Les accidents thérapeutiques sont inhérents à toute utilisation de médicament, notamment en médecine équine. Une bonne connaissance des effets indésirables des différents produits permet au vétérinaire de choisir, parmi les médicaments disponibles, le traitement le plus approprié aux caractéristiques de chaque animal. La surveillance continue des risques et des bénéfices des médicaments est réalisée grâce au système de pharmacovigilance, contribuant ainsi à l'amélioration constante de la connaissance du médicament.

1. Qu'est-ce que la pharmacovigilance ?

La pharmacovigilance vétérinaire est définie comme l'activité relative à la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des effets indésirables des médicaments vétérinaires, après leur autorisation de mise sur le marché (AMM). Son périmètre est très large puisqu'il englobe le signalement des effets indésirables sur les animaux à la suite de l'administration d'un médicament vétérinaire ou, dans le cadre de la cascade, d'un médicament humain, le signalement des effets indésirables sur les êtres humains à la suite de l'administration d'un médicament vétérinaire à un animal, le recueil d'informations sur les suspicions de manque d'efficacité, les problèmes de temps d'attente et de résidus, ainsi que les problèmes environnementaux [2]. Par contre, ne relèvent de la pharmacovigilance ni les cas de chevaux positifs au contrôle antidopage, ni les effets indésirables survenant après l'administration d'un aliment complémentaire.

L'autorisation de mise sur le marché national ou sur le marché européen d'un médicament est délivrée respectivement par l'Anses-ANMV (Agence nationale du médicament vétérinaire) ou par la Commission européenne quand, après expertise des études de toxicité et d'efficacité présentes dans le dossier de demande d'AMM, le rapport bénéfice/risque du médicament est considéré comme favorable.

Toutefois, les essais cliniques mis en place et expertisés dans ce cadre sont réalisés sur un nombre limité d'animaux et dans des conditions standardisées définies par les lignes directrices européennes et correspondant au type de médicament et à l'espèce de destination considérés. Pour démontrer l'efficacité d'un médicament, le traitement de quelques dizaines à quelques centaines d'animaux seulement est nécessaire ; des effets indésirables peu fréquents ou rares, se produisant respectivement chez plus d'un animal sur 1 000 à plus d'un animal sur 10 000, traités ont peu de chance d'être détectés lors de ces essais.

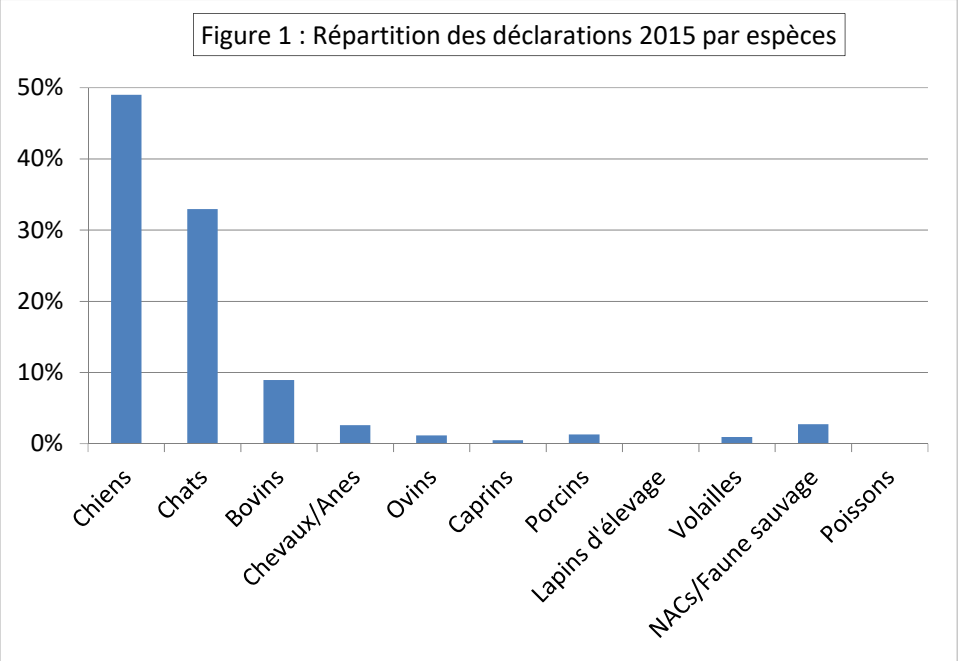
L'objectif de la pharmacovigilance est donc, après la mise sur le marché d'un médicament, de pouvoir détecter le plus rapidement possible tout signal émergent, qu'il s'agisse d'un effet indésirable inattendu, ou bien attendu mais dont la fréquence ou la gravité est inattendue, et de prendre ensuite les mesures adéquates de gestion du risque. Le vétérinaire praticien a un rôle majeur dans ce dispositif car il est le plus à même de détecter, de décrire précisément et de transmettre aux acteurs institutionnels (Anses-ANMV et Centre de pharmacovigilance vétérinaire de Lyon [CPVL]) les événements indésirables dont il a connaissance (encadré 1). Au-delà de l'expertise individuelle de chaque cas reçu et du courrier de réponse adressé au déclarant, chaque déclaration est intégrée dans l'analyse statistique de l'ensemble des déclarations reçues et contribue à la surveillance constante du rapport bénéfice/risque des médicaments concernés.

2. Bilan des effets indésirables déclarés en 2015

2.1. Bilan toutes espèces

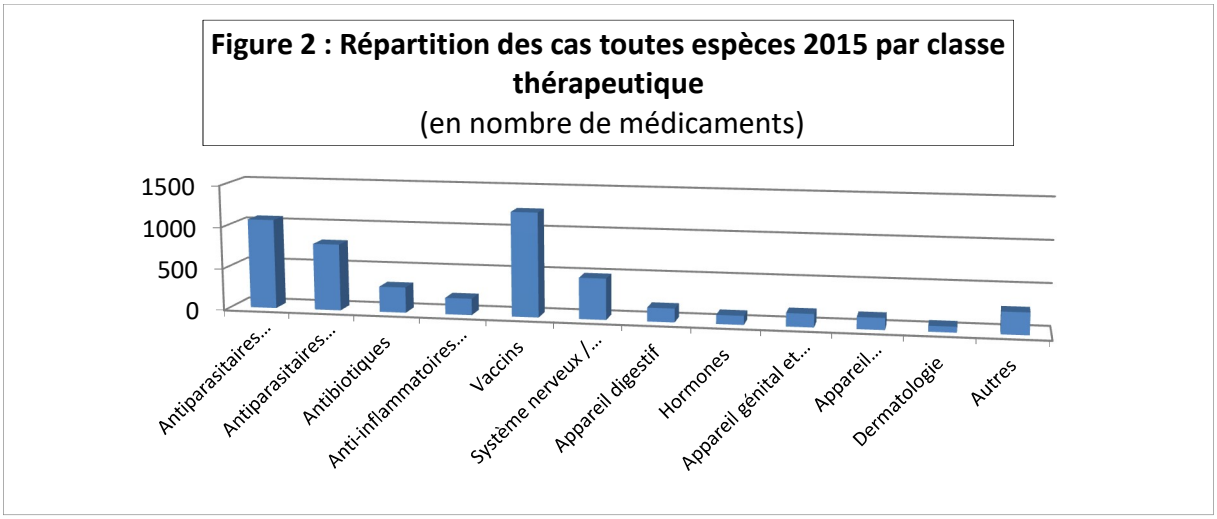
Le nombre de déclarations transmises soit aux acteurs institutionnels, Anses-ANMV ou CPVL, soit aux firmes pharmaceutiques titulaires des AMM, est en progression de près de 40 % sur les 5 dernières années [1]. La marge de progression reste toutefois très importante puisqu'il est estimé que 12% seulement des effets indésirables sont déclarés [4]. Entre 2014 et 2015, le nombre de déclarations spontanées a augmenté de 7,4 % pour atteindre 3857 déclarations. La très grande majorité des effets indésirables déclarés en 2015 concerne, comme les années précédentes, les carnivores domestiques, puis les bovins et les équidés (figure 1). Toutefois, si le nombre de déclarations reçues par espèce est rapporté à leur population respective estimée en France, les chevaux sont en deuxième position après les chiens avec une déclaration pour environ 8000 chevaux et une déclaration pour environ 4000 chiens, suivis par les chats (1 pour 9000), puis les bovins (1 pour 56000).

Figure 1 : Répartition des déclarations en 2015 par espèces.



Une déclaration peut concerner plusieurs médicaments et chaque médicament appartient à une classe thérapeutique spécifique. Ainsi, en 2015, 4997 médicaments sont recensés dans les 3857 déclarations collectées pour l'animal [1]. Les principales classes thérapeutiques impliquées toutes espèces confondues sont les vaccins dans 24,9 % des cas, les antiparasitaires externes (APE) dans 21,4 %, les antiparasitaires internes (API) dans 15,9 %, les médicaments du système nerveux (dont anesthésiques, sédatifs, antalgiques et autres substances agissant au niveau du SNC) dans 9,8 % et les antibiotiques dans 6,1 % (figure 2). Cette répartition par classe thérapeutique est comparable à celle observée les années précédentes. Elle ne traduit toutefois pas un risque plus important selon les classes thérapeutiques, mais est plus probablement influencée par le volume global de traitements administrés dans les différentes classes thérapeutiques.

Figure 2 : Répartition des cas toutes espèces confondues en 2015 par classe thérapeutique (en nombre de médicaments).



En termes de répartition entre cas graves et non graves, comme les années précédentes, 2/3 des déclarations pour les vaccins sont classées en graves et 2/3 des déclarations pour les APE sont classées en non graves (encadré 2). Les principaux signes cliniques rapportés pour les vaccins sont des réactions d'hypersensibilité (œdèmes des muqueuses, vomissements, diarrhée, etc.) et/ou des réactions post-vaccinales fébriles (léthargie, hyperthermie, etc.) ; plusieurs cas de réactions anaphylactiques ont entrainé la mort des animaux. Les principaux signes cliniques rapportés pour les APE sont de trois ordres : des réactions locales au site d'application (erythème, prurit, dépilation, etc.) en cas d'intolérance au produit chez certains animaux, des troubles gastro-intestinaux (vomissements, anorexie, diarrhée, hypersalivation, etc.) et des troubles neurologiques (tremblements, léthargie, hyperactivité, mydriase, etc.) liés au mécanisme d'action de ces produits.

2.2. Bilan chez les chevaux

En 2015, 98 déclarations ont été transmises pour les équidés. Les effets indésirables rapportés sont considérés comme graves dans 44 d'entre elles et ils ont abouti à la mort de 22 animaux. Un total de 133 médicaments a été recensé dans l'ensemble des déclarations collectées. Les cinq principales classes thérapeutiques impliquées en 2015 sont par ordre décroissant les vaccins (33 %), les médicaments agissant sur le système nerveux (31 %), les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (9 %), les antibiotiques et les antiparasitaires internes (8 % chacun). Cette répartition diffère de celle observée sur l'ensemble des espèces telle que décrite précédemment et diffère également d'un premier bilan qui avait été effectué en 2004 où les vaccins, les médicaments du système nerveux et les antiparasitaires étaient impliqués dans respectivement 15%, 11% et 43% des déclarations [5]. Compte tenu du faible nombre de déclarations, cette différence observée pour les équidés en 2015 peut ne pas être représentative d'une réelle disparité liée à cette espèce. Afin

de mieux connaître le profil des effets indésirables déclarés chez les chevaux, un bilan sur les 10 dernières années permettant de s'appuyer sur un nombre de cas plus significatif a donc été réalisé.

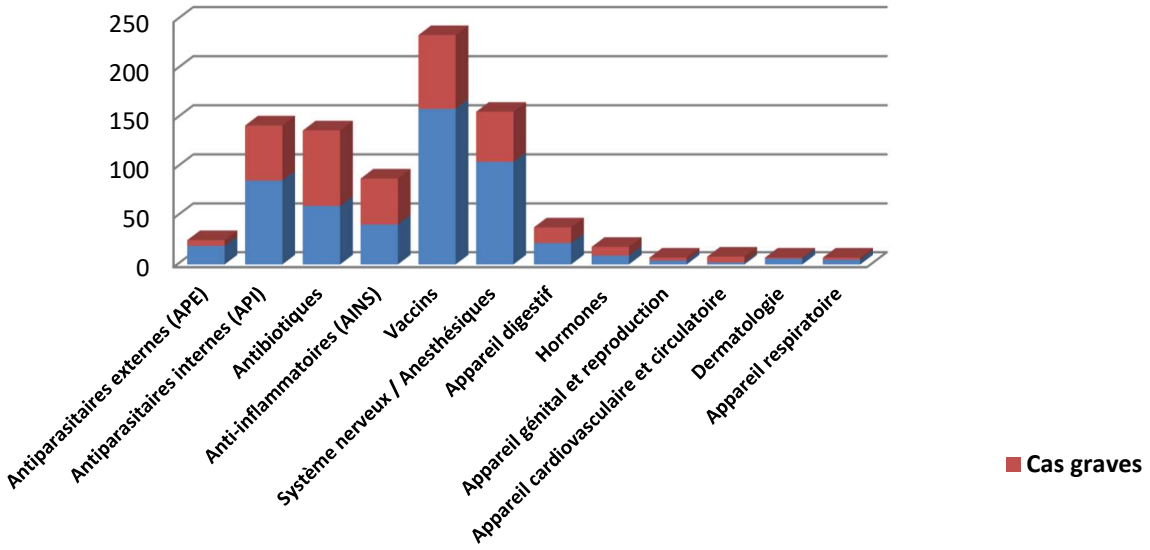
2.3. Bilan sur dix ans des effets indésirables déclarés chez les chevaux

Sur les 689 déclarations concernant les chevaux reçues sur une période de 10 ans allant du 1er janvier 2006 au 31 décembre 2015, 657 déclarations ont été finalement retenues pour l'analyse après exclusion des 32 cas imputés N-improbable, c'est-à-dire des cas pour lesquels une relation de causalité avec le médicament a pu être écartée (encadré 3). Dans ces 657 déclarations, 1051 chevaux ont été affectés par les effets indésirables signalés et 209 d'entre eux sont morts.

L'utilisation de 879 médicaments a été rapportée dans l'ensemble de ces déclarations (correspondant à 214 spécialités différentes citées au moins une fois), ce qui correspond en moyenne à 1,3 médicament administré par cas. Lorsque plusieurs médicaments ont été administrés concomitamment, il est souvent difficile de déterminer leur rôle respectif ou d'éventuelles interactions [3]. Sur cette période, les cinq principales classes thérapeutiques impliquées sont par ordre décroissant les vaccins (26,6 %), les médicaments agissant sur le système nerveux (17,7 %), les API (16,2 %), les antibiotiques (15,6 %) et les AINS (10 %). Certains effets secondaires, tels que les réactions d'hypersensibilité ou les réactions locales au site d'injection, peuvent être observés dans toutes les classes thérapeutiques [6]. La répartition entre cas graves et non-graves varie selon la classe thérapeutique concernée (figure 3). Pour les antiparasitaires, les médicaments agissant sur le système nerveux et les vaccins, les cas déclarés sont majoritairement non graves, alors que pour les antibiotiques et les AINS ils sont majoritairement graves. Cette répartition cas graves/non graves est globalement similaire à celle observée toutes espèces confondues sauf dans le cas des vaccins et des médicaments du systèmes nerveux qui sont généralement très majoritairement des cas graves dans les autres espèces. Cette différence tient au fait que chez le cheval, la majorité des effets indésirables rapportés après vaccination sont des réactions locales au site d'injection considérées comme non graves. De la même façon, pour les médicaments du système nerveux, si les anesthésiques génèrent comme dans les autres espèces des cas graves, de nombreux effets non graves sont rapportés chez le cheval avec le pergolide.

Figure 3 : Répartition des cas chevaux graves/non-graves par classes thérapeutiques (en nombre de médicaments).

Figure 3 : Répartition des cas chevaux graves/non-graves par classes thérapeutiques
(en nombre de médicaments)

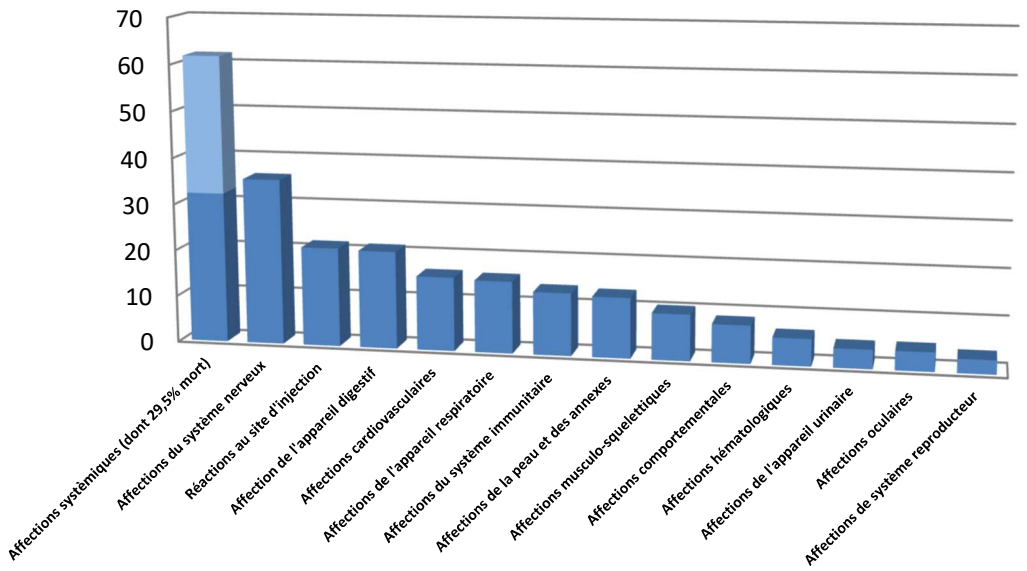


Les principaux types d'effets rapportés sont des troubles systémiques dans 61,8 % des déclarations (abattement, anorexie, fièvre, décubitus, etc., mais aussi la mort dans 29,5 % des cas), des troubles neurologiques (35,6 %), des réactions au site d'injection (21,2 %) notamment pour les vaccins, des troubles digestifs (20,9 %), des troubles cardiovasculaires (15,8%), des troubles respiratoires (15,4 %), des réactions immunitaires (13,4 %), des réactions cutanées (12,9 %) et des troubles musculo-squelettiques (9,9 %), différents troubles pouvant être rapportés dans une même déclaration (figure 4).

Parmi les 657 déclarations, 21 (soit environ 3 %) concernent des suspicions de manque d'efficacité, ce qui est assez faible comparé à la proportion de manque d'efficacité déclarés toutes espèces confondues (11 % en 2015). Sept déclarations concernent des anesthésiques, sédatifs et/ou euthanasiques dont l'effet a été insuffisant à la posologie recommandée. Ces insuffisances d'efficacité sont principalement liées à des variations individuelles de sensibilité des animaux. Cinq déclarations concernent des vaccins : 2 chevaux sont morts de tétanos malgré un protocole vaccinal adéquat et 3 juments ont avortées malgré leur vaccination contre la rhinopneumonie. Dans ces trois derniers cas aucune recherche de l'agent responsable de l'avortement n'a toutefois pas été réalisée.

Figure 4 : Répartition des principales fonctions atteintes dans les 657 déclarations cheval
(en % de citations)

Figure 4 : Répartition des principales fonctions atteintes dans les 657 déclarations cheval
(en % de citations)



3. Mesures prises à la suite des déclarations

Outre la réponse individuelle par courrier envoyée au vétérinaire déclarant pour chaque cas reçu directement, les résultats de l'évaluation des déclarations conduisent l'Anses-ANMV à prendre différentes mesures de gestion pour améliorer la sécurité du médicament. En ce qui concerne les médicaments destinés aux chevaux, seules des mises à jour des résumés des caractéristiques du produit (RCP), notamment de la rubrique « effets indésirables » de plusieurs d'entre eux, ont été effectuées ces dernières années. Il s'agit principalement de vaccins pour lesquels la fréquence et/ou la sévérité des réactions locales au point d'injection a été actualisée (par exemple ProteqFlu-Te®, Equip FT®, etc.) ou de vermifuges à base de moxidectine et de praziquantel pour lesquels la survenue possible d'anorexie et de léthargie dans de très rares cas a été ajoutée.

Toutefois, en fonction du type de signal identifié, d'autres mesures peuvent le cas échéant être prises, comme pour le cas récemment concernant des médicaments destinés à d'autres espèces : il peut s'agir de communiqués de presse destinés soit au grand public (par exemple les colliers Seresto®) soit aux vétérinaires (par exemple Pexion®), de suspensions (par exemple Closamectin pour-on®, Velactis®) ou de retrait de l'AMM. Les déclarations d'effets indésirables permettent également de mettre en évidence un problème sur la qualité d'un médicament pouvant conduire à un rappel des lots concernés (par exemple Nerfasin® 20 mg/ml).

Les modifications de RCP sont publiées chaque mois sur le site internet de l'Anses dans la «Lettre mensuelle d'information sur les médicaments vétérinaires». Les informations destinées aux vétérinaires (communiqués et/ou rappels de lots) sont diffusées via l'Ordre des vétérinaires et/ou la presse professionnelle.

Conclusion

Le système de pharmacovigilance vétérinaire français repose sur les déclarations spontanées qui, dans plus de 90 % des déclarations, sont transmises par les vétérinaires. Acteurs clés du système, les vétérinaires, par leurs déclarations, contribuent à améliorer les connaissances sur les médicaments vétérinaires, pour le plus grand bénéfice des animaux, de leurs propriétaires et de l'ensemble des acteurs de la santé animale.

Références bibliographiques :

1. Anses. Pharmacovigilance vétérinaire : Rapport annuel 2015 sur le système français de surveillance et de pharmacovigilance des médicaments vétérinaires (https://www.anses.fr)

2. Desjardins I. Les réactions médicamenteuses indésirables chez le cheval. Prat. Vét. Equine. 2010; 42: 47-57.

3. Desjardins I, Touzot-Jourde G. Les interactions médicamenteuses significatives en médecine équine, Prat. Vét. Equine. 2010; 42 : 63-70.

4. Fresnay E, Laurentie S, Orand JP. Etude de cas d'événements indésirables dus aux médicaments vétérinaires. Bulletin des GTV. 2015 ; 80, 95-102.

5. Hennel C K. Pharmacovigilance Vétérinaire: Application aux médicaments antibactériens, anti-inflammatoires et antiparasitaires disponibles en médecine équine. Revue d'actualité. [Thèse de doctorat vétérinaire]. Faculté de Médecine de Créteil, Ecole vétérinaire de Maisons-Alfort; 2006.

6. Picandet V. Les effets secondaires des médicaments utilisés en médecine équine. Prat. Vét. Equine. 2010; 42 : 71-75.

Encadré 1 : Comment déclarer les suspicions d'événements indésirables ?

La déclaration des événements observés peut se faire :

- directement par internet grâce à la télédéclaration : https://pharmacovigilance-anmv.anses.fr ;
- à l'aide de formulaires de déclaration qui, une fois complétés, doivent être adressés par courrier, fax ou courriel à l'Anses-ANMV (Agence nationale du médicament vétérinaire) ou au centre de pharmacovigilance vétérinaire de Lyon (CPVL).

Ces formulaires sont téléchargeables sur le site de l'Anses (http://www.anses.fr/), dans la rubrique « médicament vétérinaire », ou obtenus auprès de l'Anses-ANMV ou du CPVL

- par téléphone au centre de pharmacovigilance vétérinaire de Lyon au 04 78 87 10 40, un conseil préalable peut également y être obtenu 24 heures/24.

Il est important de remplir la déclaration de la façon la plus précise et la plus détaillée possible, afin de permettre une exploitation optimale des données. S'ils sont disponibles, les examens de laboratoire, les rapports d'autopsie, les photos ou toute autre donnée pertinente doivent être joints au dossier, et les diagnostics différentiels plausibles pris en considération.

Encadré 2 : Effets graves et effets inattendus chez l'animal

Effet grave

Lorsqu'il survient chez l'animal, un effet grave est un effet indésirable qui provoque des symptômes permanents ou prolongés, qui se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale ou provoque un handicap ou une incapacité importante chez l'animal traité, qui est susceptible de mettre la vie de l'animal en danger ou qui entraîne la mort.

Effet inattendu

Lorsqu'il survient chez l'animal, un effet inattendu est un effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne concorde pas avec les caractéristiques connues du médicament telles qu'elles figurent dans le résumé des caractéristiques du produit et la notice d'utilisation.

Encadré 3 : La méthode d'imputation des effets indésirables en pharmacovigilance vétérinaire : le systeme ABON

L'ensemble des données disponibles, confrontées aux données bibliographiques et aux précédents cas enregistrés, conduit à une imputation, c'est-à-dire à un classement du cas dans l'une des catégories (A, B, O, N) prévues par les lignes directrices de l'Agence européenne du médicament. Elle exprime le lien entre le médicament administré et les signes cliniques observés :

- A : probable ;
- B : possible ;
- O1 : non concluant ;
- O : non classable ;
- N : improbable.

Pour l'évaluation de l'imputabilité, les facteurs suivants sont à considérer :

- association dans le temps, incluant une éventuelle disparition ou reprise des symptômes à l'arrêt du traitement ou lors d'administrations répétées, ou une correspondance anatomique (notamment avec le site d'injection ou d'application du médicament) ;
- profil pharmaco-toxicologique, concentrations sanguines, et expérience acquise sur le médicament
- présence d'éléments cliniques ou pathologiques caractéristiques ;
- exclusion des autres causes possibles ;
- exhaustivité et fiabilité des données fournies par la déclaration du cas ;
- mesure quantitative du degré de contribution d'un médicament au développement d'un effet indésirable (relation dose-effet).

Pour une inclusion dans la catégorie « A » (probable), il est nécessaire qu'au minimum tous les critères suivants soient remplis :

- raisonnable correspondance dans le temps entre l'administration du médicament vétérinaire, la survenue et la durée des effets rapportés ;
- cohérence, ou du moins plausibilité, de la description des éléments cliniques, compte-tenu du profil pharmacologique et toxicologique connu du médicament ;
- aucune autre cause possible et un tant soit peu pertinente ne doit être susceptible d'expliquer le cas (si une ou plusieurs autres causes sont néanmoins suggérées, sont-elles valides ? Quel est leur degré de certitude ?). Prise en compte dans l'évaluation de toute administration concomitante d'un autre médicament (ou toute possible interaction), ainsi que toute maladie intercurrente.

Dès lors que l'un des critères précédents n'est pas rempli (par suite de données contraires ou d'un manque d'informations), les rapports correspondants pourront seulement être classifiés comme « B » (possible), « N » (improbable), « O» (non-concluant).

Une inclusion dans la catégorie « B » (possible) est recommandée quand l'imputabilité au médicament est l'une de plusieurs causes plausibles pouvant expliquer l'effet décrit, mais que les données disponibles ne remplissent pas l'ensemble des critères justifiant une inclusion dans la catégorie « A ».

Une inclusion dans la catégorie « O1 » (non-concluant) est recommandée pour tous les cas pour lesquels un lien avec le médicament ne peut être écarté, mais en présence d'autres facteurs qui empêchent de conclure.

Une inclusion dans la catégorie « O » (non-classable) est recommandée pour tous les cas où des données fiables concernant l'effet indésirable sont indisponibles ou insuffisantes pour évaluer l'imputabilité.

Une inclusion dans la catégorie « N » (improbable) est recommandée pour les cas où des données suffisantes existent pour établir avec un degré raisonnable de certitude qu'une cause alternative et indépendante du médicament permet d'expliquer l'effet rapporté.