

Pharmacovigilance vétérinaire. Le système français de pharmacovigilance et les principaux événements 2012 en matière d'effets indésirables. Rapport annuel

Jean-Pierre Orand, Sylviane Laurentie, Elisabeth Begon, Luc Charles, Cédric Colmar, Eric Fresnay, Catherine Sallard, Gregory Verdier, Gwenaelle Voisin

▶ **To cite this version:**

Jean-Pierre Orand, Sylviane Laurentie, Elisabeth Begon, Luc Charles, Cédric Colmar, et al.. Pharmacovigilance vétérinaire. Le système français de pharmacovigilance et les principaux événements 2012 en matière d'effets indésirables. Rapport annuel. 2013. hal-00876990

HAL Id: hal-00876990
https://anses.hal.science/hal-00876990

Submitted on 25 Oct 2013

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.

anses
agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail

Pharmacovigilance vétérinaire

Le système français de pharmacovigilance et les principaux événements 2012 en matière d'effets indésirables

Rapport annuel

Octobre 2013 Édition scientifique



anses
agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail

Pharmacovigilance vétérinaire

Le système français de pharmacovigilance et les principaux événements 2012 en matière d'effets indésirables

Rapport annuel

Octobre 2013 Édition scientifique

Agence nationale du médicament vétérinaire

PHARMACOVIGILANCE VÉTÉRINAIRE

Le système français de pharmacovigilance et les principaux évènements 2012 en matière d'effets indésirables

Fougères, octobre 2013

Rédaction : Anses - Agence nationale du médicament vétérinaire

Jean-Pierre ORAND, Sylviane LAURENTIE, Elisabeth BEGON, Luc CHARLES, Cédric COLMAR, Eric FRESNAY, Catherine SALLARD, Grégory VERDIER et Gwénaëlle VOISIN - Anses-ANMV

Sommaire

Résumé **4**

INTRODUCTION **10**

I – L'ORGANISATION DE LA PHARMACOVIGILANCE VETERINAIRE **11**

I – 1 L'expertise des déclarations d'effets indésirables 14

I – 2 L'inspection des activités de pharmacovigilance vétérinaire 16

II – L'EVOLUTION DU NOMBRE DE CAS GRAVES AU COURS DES CINQ DERNIERES ANNEES **22**

III - LES EFFETS INDESIRABLES SUR LES ANIMAUX EN 2012 ..... **23**

III – 1 REPARTITION DES CAS PAR ESPECES 24

III – 2 REPARTITION DES EFFETS INDESIRABLES DECLARES PAR ESPECE ET PAR CLASSE THERAPEUTIQUE 24

III – 3 ANALYSE DES EFFETS INDESIRABLES DECLARES PAR CLASSE THERAPEUTIQUE DES MEDICAMENTS UTILISES ET PAR ESPECE 27

III – 4 REPARTITION DES CAS PAR TYPE D'INFORMATION 35

IV – LES MÉDICAMENTS LES PLUS CITES DANS LES CAS GRAVES 2012 ..... **42**

V – LES DOSSIERS MARQUANTS DE 2012 ..... **49**

V – 1 Exonération de la réglementation des substances vénéneuses destinées à la médecine vétérinaire 49

V – 2 Les intra-mammaires hors lactation 50

V – 3 La perméthrine chez le chat 51

V – 4 Les modifications d'AMM liées aux données de pharmacovigilance et notifiées en 2012 52

VI – LES ACTIONS SPECIFIQUES 2012 ..... **55**

VII – LES EFFETS INDESIRABLES CHEZ L'HOMME EN 2012 ..... **57**

CONCLUSION **59**

ANNEXES **63**

Résumé

Les médicaments vétérinaires ne bénéficient d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) que si l'évaluation des données relatives à leur qualité, leur innocuité et leur efficacité permet de conclure que le bénéfice lié à leur utilisation est supérieur aux risques encourus.
Les différents essais cliniques réalisés dans le cadre d'une demande d'AMM, peuvent permettre de mettre en évidence un certain nombre d'effets indésirables susceptibles de survenir suite à l'utilisation d'un médicament. Cependant, ces essais étant réalisés sur un nombre limité d'animaux et dans des conditions d'utilisation standardisées, l'utilisation du médicament à grande échelle et dans les conditions réelles du terrain dès lors qu'il a obtenu son AMM, permet de préciser les effets indésirables de ce médicament et d'identifier de potentiels facteurs de risque (espèce, race, âge, affections pré-existantes…).
La surveillance de ces effets des médicaments vétérinaires est réalisée grâce au système national de pharmacovigilance vétérinaire. Toutefois, la réglementation applicable au médicament vétérinaire étant une réglementation européenne, la surveillance exercée par l'Anses-ANMV s'inscrit également dans un cadre européen.
Le périmètre de la pharmacovigilance vétérinaire est très large puisqu'il englobe :

- le signalement des effets indésirables sur les animaux suite à l'administration d'un médicament vétérinaire ou d'un médicament à usage humain dans le cadre de la cascade,
- le signalement des effets indésirables sur les êtres humains suite à 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,
- les problèmes environnementaux.

L'objectif de la pharmacovigilance est 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, pouvant aller de l'ajout d'une précaution d'emploi au retrait de l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

Les titulaires d'AMM doivent mettre en place un système de pharmacovigilance répondant à leurs différentes obligations réglementaires notamment en termes d'enregistrement, de transmission et d'évaluation des effets indésirables. En France, les entreprises qui assurent cette responsabilité sont des établissements pharmaceutiques autorisés par l'Anses-ANMV en tant qu'exploitants de médicaments vétérinaires et ils sont inspectés régulièrement par les inspecteurs de l'Anses-ANMV.

A ce jour, 57 établissements ont aujourd'hui le statut d'exploitants et compte tenu des décisions de périodicité d'inspection du Directeur général de l'Anses, 12 à 15 sites en charge de la pharmacovigilance sont inspectés chaque année par l'ANMV, sans compter les éventuelles inspections liées à des évènements particuliers.
Les résultats des inspections 2012 montrent que les systèmes de pharmacovigilance mis en place sont opérationnels. Les principales marges de progrès concernent les processus d'organisation des systèmes de pharmacovigilance et les processus de management de la qualité.

Le nombre de cas graves déclarés en France continue à augmenter régulièrement. Cette augmentation concerne globalement la totalité des espèces animales.

Le bilan 2012 des effets indésirables chez les animaux

En 2012, l'ANMV a enregistré dans sa base nationale 3058 cas d'effets indésirables chez les animaux, dont 43 % ont été jugés comme étant des effets indésirables graves. Toutefois, si l'on veut se placer dans les mêmes conditions que celles retenues pour le rapport 2011, il faut soustraire les 149 cas d'effets indésirables non graves réclamés par l'Anses-ANMV au titulaire d'AMM concerné dans le cadre de la préparation du communiqué de presse sur les colliers SERESTO.
Dans ces conditions, on constate une légère augmentation du nombre de cas déclarés par rapport à l'année précédente (2909 cas en 2012 contre 2836 en 2011).

Ce nombre inclut la totalité des déclarations transmises soit directement aux acteurs institutionnels que sont l'Anses-ANMV et le Centre de pharmacovigilance vétérinaire de Lyon ainsi que les déclarations transmises électroniquement à l'Anses-ANMV par les titulaires d'AMM.

Plus de 90 % des déclarations transmises aux acteurs institutionnels sont envoyées par des vétérinaires. Celles transmises par les propriétaires d'animaux et les éleveurs représentent 7,57 %.
Comme en 2011, la très grande majorité des effets indésirables déclarés en 2012 concernent les carnivores domestiques avec 82 % des déclarations pour les chiens et les chats. Les déclarations chez les bovins représentent 9,3 % des déclarations. Pour les autres espèces, les déclarations représentent moins de 2 % par espèce.
La part relative des différentes classes thérapeutiques impliquées varie en fonction des espèces considérées. Chez les carnivores domestiques, la classe thérapeutique la plus souvent citée concerne les antiparasitaires (43 % chez les chiens et 47 % chez les chats en dehors de la perméthrine). Chez les bovins, ce sont les vaccins qui sont le plus souvent cités (32 %).
Plus qu'un profil de risque particulier, les chiffres ci-dessus reflètent une exposition beaucoup plus importante des différentes populations animales à certains types de produits et/ou une réactivité plus élevée des déclarants par rapport à des effets survenant sur des animaux sains.
La répartition entre cas graves et non graves varie en fonction de la classe thérapeutique concernée : pour les antiparasitaires externes et internes, les déclarations sont majoritairement non graves (respectivement 75 % et 64 %). A l'inverse, pour les vaccins, les anti-inflammatoires non stéroïdiens

et les antibiotiques, les déclarations concernent majoritairement des cas graves (respectivement 74 %, 65 % et 59 %).

La pharmacovigilance en dehors des effets indésirables stricts

La pharmacovigilance concerne certes les effets indésirables des médicaments vétérinaires au sens strict mais également les suspicions de manque d'efficacité, les informations sur les risques éventuels sur l'environnement ainsi que sur la validité des temps d'attente des médicaments vétérinaires. Toutefois, les cas d'effets indésirables chez l'animal sont toujours nettement prépondérants puisqu'ils représentent 94 % des déclarations. Les suspicions de manque d'efficacité représentent 5,8 % des déclarations et les autres cas moins de 1 %.

Les effets indésirables lors des utilisations en dehors du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)

Dans un certain nombre de cas définis par la réglementation, un vétérinaire peut prescrire l'utilisation d'un médicament en dehors des conditions de son AMM. Sur l'ensemble des 3058 cas déclarés chez l'animal en 2012, 1028 concernaient des utilisations en dehors des conditions définies dans l'autorisation de mise sur le marché, ce qui représente 34 % des déclarations. Les espèces concernées sont principalement les chats (54 % des déclarations), les chiens (30 %) et les bovins (5 %). Cette répartition par espèce est tout à fait comparable aux résultats obtenus en 2011 avec respectivement 52 %, 32 % et 6 % chez ces trois espèces.

Chez les chats, près de la moitié de ces déclarations mettent en cause l'utilisation de médicaments contenant de la perméthrine alors que ce principe actif est formellement contre-indiqué chez cette espèce. En effet, la perméthrine est un antiparasitaire autorisé chez le chien qui, chez les chats, peut provoquer des effets indésirables graves voire entraîner leur mort. Cette information a été rappelée au grand public par un communiqué de presse publié en juin 2013.
Chez les chiens, 50 % des cas sont liés à des antiparasitaires. Chez cette espèce, le caractère hors-AMM tient le plus souvent à un mauvais dosage (souvent surdosage).
Chez les bovins, la part respective des différentes classes thérapeutiques est plus équilibrée, et aucune ne se distingue de manière aussi évidente que pour les carnivores domestiques. Globalement, les motifs d'usage hors AMM sont essentiellement des erreurs de dosage et le non-respect des indications thérapeutiques des produits et/ou de leurs voies d'administration.

Etude des médicaments les plus cités dans les cas graves 2012

Sur les 35 médicaments vétérinaires impliqués dans au moins 10 déclarations de cas graves en 2012, 27 sont exclusivement autorisés pour les animaux de compagnie.
En termes de classe thérapeutique, 16 des médicaments cités sont des vaccins, 10 sont des antiparasitaires et 3 des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Le nombre de déclarations d'effets indésirables n'est qu'un des éléments d'appréciation du risque potentiel que représente l'utilisation d'un médicament. Il est en effet indispensable de rapporter ce nombre brut de cas au nombre total d'animaux exposés sur la période considérée. C'est ce que permet d'apprécier l'incidence.
Le calcul de l'incidence des effets indésirables de ces 35 médicaments montre que, pour 27 médicaments, l'incidence reste très rare (inférieure à un cas pour 10 000) et que dans aucun cas, l'incidence n'est supérieure à un cas pour 100 animaux traités.
Il convient également de garder à l'esprit que certes l'incidence est un paramètre important dans la surveillance des médicaments, mais que compte tenu de ses modalités de calcul, il demeure une donnée relative. Pour cette raison, en complément des résultats statistiques obtenus, la surveillance d'un médicament vétérinaire prend en compte d'autres facteurs comme le profil des signes cliniques observés par rapport au profil pharmaco-toxicologique des molécules impliquées, leur gravité ainsi que l'évolution dans le temps (épiphénomène ou persistance dans le temps).

Les faits marquants 2012

L'exonération de la réglementation des substances vénéneuses destinées à la médecine vétérinaire

Les substances actives contenues dans les médicaments vétérinaires sont, à de rares exceptions, classées comme substances vénéneuses sur la base des classifications induites pour les utilisations pour le médicament à usage humain. Cette classification a des conséquences notamment sur les règles de délivrance des médicaments concernés (nécessité d'une ordonnance, quantité délivrée…). Toutefois, il est également possible, sous certaines conditions, d'exonérer ces substances des obligations découlant de la classification substance vénéneuse.

Les ministères chargés de l'agriculture et de la santé ont souhaité procéder à une révision des dispositions existantes et des listes de substances ou préparations concernées en raison du caractère obsolète au plan thérapeutique des substances exonérées et du recul en matière de pharmacovigilance sur certains médicaments.

Dans ce cadre, l'Agence nationale du médicament vétérinaire a été chargée de procéder, en lien avec la Commission nationale des médicaments vétérinaires (CNMV), à une évaluation scientifique des exonérations existantes et de celles demandées par les professionnels de santé.

Cet exercice a conduit à la publication de l'arrêté du 24 avril 2012 portant exonération de la réglementation des substances vénéneuses destinées à la médecine vétérinaire qui a abrogé l'arrêté du 20 juillet 1949 modifié par l'arrêté du 3 décembre 1986.

Les intra-mammaires hors lactation

Suite à la mise en évidence de cas de mortalité chez les vaches présentant des cas de mammites suraiguës survenues au tarissement après administration de pommades intra-mammaires, l'Anses-ANMV a interrogé la CNMV sur les conditions d'imputation de ces déclarations. Ce travail a conduit à

préciser dans le RCP de tous les médicaments hors lactation la possibilité de survenue de mammites malgré le traitement.

La perméthrine chez le chat

La perméthrine est un antiparasitaire autorisé chez le chien qui peut provoquer des effets indésirables graves chez les chats et entraîner leur mort. Cette toxicité est liée à une incapacité des chats à éliminer certains composés comme la perméthrine. Les chats affectés présentent majoritairement des troubles nerveux (tremblements, convulsions, ataxie, agitation, hyperesthésie, coma) associés ou non avec des signes digestifs tels que l'hypersalivation.
Même si les actions de communication réalisées en 2006 et les modifications d'étiquetage ont permis de diminuer le nombre d'accidents survenant chez le chat, l'Anses-ANMV enregistre toujours des déclarations d'effets indésirables chez le chat (258 en 2012 dont 121 ont été jugées graves).
Afin de rappeler la toxicité des antiparasitaires à base de perméthrine chez le chat, l'Anses-ANMV a publié, en juin 2013, un nouveau communiqué de presse.

Les modifications d'AMM liées aux données de pharmacovigilance et notifiées en 2012

Les résultats des données de pharmacovigilance peuvent conduire à des modifications des autorisations des médicaments vétérinaires. Lorsque l'AMM octroyée est une AMM centralisée, ces décisions sont prises par la Commission Européenne (CANILEISH®, COXEVAC®, CERTIFECT®, ATOPICA®). En cas d'AMM nationale, ces décisions relèvent de la compétence de l'Anses-ANMV (FELIGASTRYL®, CALMIVET COMPRIMES®).

Les actions spécifiques 2012

Deux communiqués de presse, publiés en juillet 2012, ont permis d'attirer l'attention des prescripteurs sur deux médicaments : le CLOSAMECTIN POUR ON SOLUTION POUR BOVINS® et les colliers SERESTO® dans le but de les sensibiliser à déclarer tout effet indésirable.

Le bilan 2012 des effets indésirables chez l'homme

Les effets indésirables chez l'homme peuvent survenir par contact avec les animaux traités, ou bien par contact direct avec le médicament vétérinaire lors de l'administration à l'animal, ou encore suite à une erreur de manipulation, un mésusage ou un abus du médicament vétérinaire.
Les 435 cas d'effets indésirables recensés en 2012 concernent au moins 228 médicaments vétérinaires différents. Comme en 2011, les principales classes thérapeutiques concernées sont les antiparasitaires (44 %,) les vaccins (23 %) et les euthanasiques (4 %). Les déclarations se répartissent ensuite entre les différentes autres classes thérapeutiques. En dehors des déclarations liées aux euthanasiques, les symptômes décrits ont été des irritations transitoires et relativement bénignes : signes essentiellement cutanés, oculaires et/ou respiratoires avec les antiparasitaires externes, ou réactions inflammatoires en cas d'injections accidentelles.

Conclusion

Le bilan 2012 montre que le nombre total de déclaration continue à augmenter régulièrement. Les résultats sont dans l'ensemble, comparables à ceux obtenus en 2011 et confirment que le système national mis en place permet effectivement de détecter de nouveaux signaux et donc de compléter les connaissances disponibles sur les médicaments vétérinaires.

Toutefois le constat effectué en 2011 d'un faible taux de notifications dans certaines filières se confirme. C'est pourquoi en plus de ses activités d'évaluation proprement dites, l'Anses-ANMV a conduit une réflexion pour développer un certain nombre d'actions en termes de communication mais également de promotion de la pharmacovigilance dans les filières industrielles.

En termes de communication, différents travaux ont été réalisés en lien avec la Commission nationale des médicaments vétérinaires (CNMV*). Nb : Les différents documents (procès-verbaux, modifications de RCP, avis de la CNMV) sont disponibles sur le site de l'Anses*.

Les actions de promotion dans les filières industrielles ont également démarré (participation à des congrès, modification des modèles de déclaration) et, grâce au renforcement des effectifs du département pharmacovigilance, vont se poursuivre (mise en place de réseaux, …).

Pour 2013, les thématiques prioritaires retenues par l'Anses-ANMV dans le domaine de la pharmacovigilance et de sa dynamisation concernent la poursuite des actions de communication, ainsi que de promotion des déclarations dans les filières industrielles, avec notamment des actions privilégiées vis-à-vis de la formation des vétérinaires tant initiale que continue.

Au-delà de la pharmacovigilance, un effort particulier est accordé au suivi des différents impacts de l'usage des médicaments vétérinaires, après leur mise sur le marché (post-AMM en général). La réorganisation de l'ANMV, avec la création de l'Unité de surveillance du marché, intervenue en juillet 2013, devrait également permettre d'optimiser les actions dans ce domaine.

INTRODUCTION

La pharmacovigilance vétérinaire est la surveillance des effets des médicaments vétérinaires et l'information sur le risque d'effet indésirable. Le périmètre de la pharmacovigilance vétérinaire est actuellement très large puisqu'il englobe :

- le signalement des effets indésirables sur les animaux suite à l'administration d'un médicament vétérinaire ou, dans les cas très encadré de la cascade[1], d'un médicament à usage humain,
- le signalement des effets indésirables sur les êtres humains suite à 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.

La pharmacovigilance comprend l'enregistrement des données transmises, leur expertise, l'appréciation de la relation de causalité entre le médicament et les effets constatés, l'évaluation et le suivi du rapport bénéfice-risque et, si nécessaire, la prise de mesures correctives (précautions ou restrictions d'emploi voire arrêt de la commercialisation du médicament).

Cette activité de veille s'exerce sur les médicaments vétérinaires bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) délivrée par l'Anses-ANMV ou d'une autorisation de mise sur le marché européen délivrée par la Commission européenne, sur les médicaments vétérinaires bénéficiant d'une autorisation temporaire d'utilisation délivrée par l'Anses-ANMV mais également sur les autovaccins.

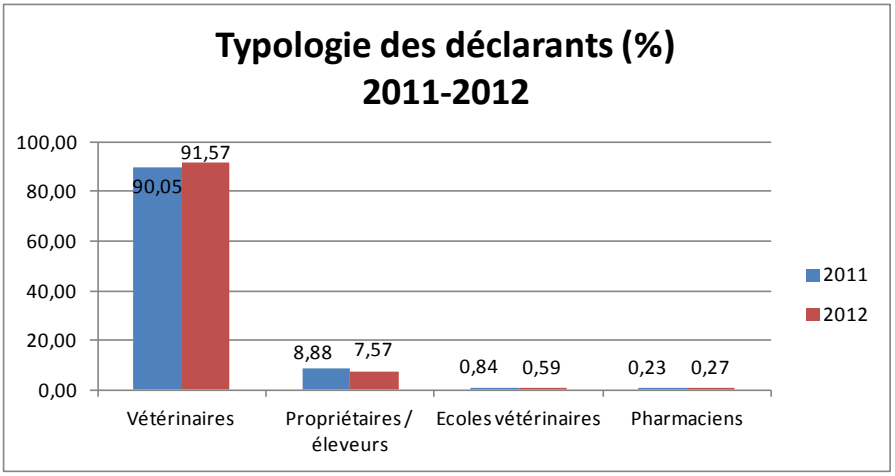
Les essais cliniques qui sont mis en place et expertisés dans le cadre d'une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un médicament sont réalisés sur un nombre limité d'animaux et dans des conditions d'utilisation standardisées. L'AMM accordée peut mentionner un certain nombre d'effets indésirables susceptibles de survenir ainsi que des précautions d'utilisation. Il n'en demeure pas moins que c'est grâce à l'utilisation du médicament à grande échelle et dans les conditions réelles du terrain que l'on pourra véritablement apprécier les effets indésirables de ce médicament.

En effet, la pharmacovigilance, réalisée sur un grand nombre d'observations, permet de mieux appréhender la nature, l'incidence et les facteurs de risque (espèce, race, âge, affections pré existantes…). Les informations ainsi récoltées et analysées permettent une meilleure information des prescripteurs comme des utilisateurs sur les précautions à observer voire sur les risques potentiels suite à l'utilisation de médicaments vétérinaires.

[1] : usage hors AMM encadré réglementairement par le code de la santé publique (L.5143-4) qui définit dans quelles conditions un vétérinaire peut dans des cas exceptionnels recourir à l'usage d'un médicament humain en cas d'indisponibilité sur le marché de médicament vétérinaire pour soigner la pathologie diagnostiquée pour l'espèce concernée.

I – L'ORGANISATION DE LA PHARMACOVIGILANCE VETERINAIRE

La surveillance des médicaments vétérinaires qui sont commercialisés en France met en jeu différents acteurs (cf. Annexe 1) : à la base, on trouve les professionnels de santé, principalement les vétérinaires, qui sont en première ligne pour caractériser les effets indésirables qui surviennent suite à l'utilisation de médicaments vétérinaires.
Ces professionnels de santé sont à l'origine de la majorité des déclarations qui sont effectuées en France.
En effet, pour les déclarations qui sont transmises directement aux acteurs institutionnels, plus de 90 % des déclarants sont des vétérinaires libéraux (cf. graphique ci-dessous). La répartition par type de déclarant en 2012 est tout à fait similaire à celle constatée l'année précédente, avec toutefois, une très légère baisse des déclarations en provenance des propriétaires et des éleveurs.



Ces déclarations sont transmises soit aux acteurs institutionnels, l'Anses-ANMV et le centre de pharmacovigilance vétérinaire de Lyon (CPVL), soit aux firmes pharmaceutiques concernées, les titulaires d'AMM.

Sont ainsi enregistrées dans la base nationale, la totalité des déclarations qui sont transmises soit au CPVL, soit directement à l'Anses-ANMV.

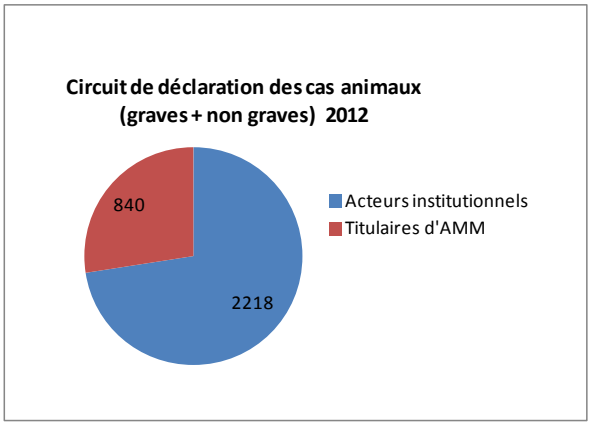
En ce qui concerne les déclarations transmises aux titulaires d'AMM, ces derniers ont une obligation règlementaire de transmission par voie électronique à l'Anses-ANMV de tous les cas graves survenus en France dans un délai de 15 jours. En revanche, à l'heure actuelle, cette obligation de transmission au fil de l'eau ne concerne pas les cas non graves. Ces derniers sont certes enregistrés et analysés également par les titulaires d'AMM mais ils ne sont portés à la connaissance de l'Anses-ANMV qu'à l'occasion du dépôt de rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs). Ces rapports font la

Cas grave chez l'animal

Lorsqu'il survient chez l'animal, un effet indésirable 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.

synthèse des cas (graves et non graves collectés et analysés par le titulaire d'AMM) et sont transmis selon un calendrier défini par la règlementation. C'est ainsi que les cas non graves peuvent être portés à la connaissance de l'Anses-ANMV jusqu'à trois ans après leur survenue.

Dans le cadre de ce rapport, pour les déclarations transmises par les titulaires d'AMM, seules celles transmises électroniquement ont été prises en compte.



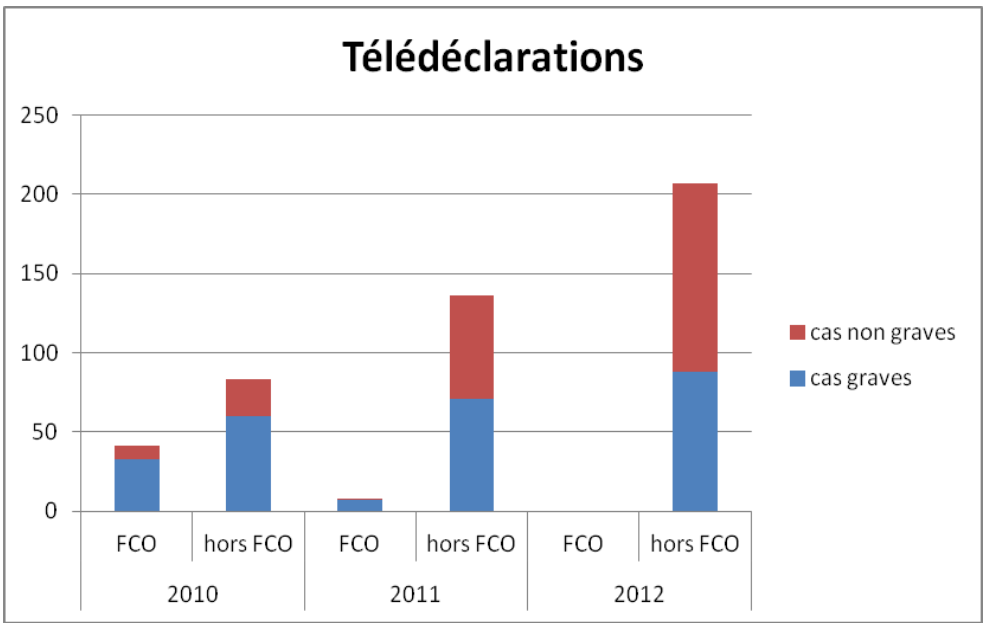
En 2012, 72,5 % des déclarations enregistrées dans la base nationale ont été adressées aux acteurs institutionnels : l'Anses-ANMV et le CPVL. Cette répartition entre acteurs institutionnels et titulaires d'AMM est comparable à celle observée en 2011 (76 %).

En France, le modèle de déclaration est fixé par une décision du Directeur général de l'Anses. Les modalités de transmission de ces déclarations vers les acteurs institutionnels sont variées puisqu'actuellement trois systèmes sont à la disposition des déclarants :

- l'envoi par courrier des fiches de déclaration qui sont disponibles à la fois sur le site de l'Anses (http://www.ansespro.fr/notificationMV/) et sur celui du CPVL (http://www2.vetagro-sup.fr/serv/p_doc/pdf/fiche_animal02.pdf)
- l'appel téléphonique vers le CPVL, accessible 24h/24h. Suite à cet appel, le CPVL envoie au déclarant une fiche de déclaration pré-remplie qui est à compléter et à retourner au CPVL.
- la télédéclaration via le site de l'Anses (http://www.ansespro.fr/notificationMV/). Ce portail de télédéclaration des effets indésirables a été mis à disposition des déclarants en février 2010. A chaque télédéclaration envoyée, le système envoie automatiquement un accusé de réception au déclarant.



Mis en place initialement dans le cadre de la vaccination contre la fièvre catarrhale ovine (FCO, cf. II), la figure ci-dessous montre que ce portail a toujours été utilisé pour déclarer également des effets indésirables survenant après utilisation d'autres médicaments que les vaccins contre la FCO. De plus, on peut noter que chaque année, une centaine de déclarations supplémentaires parviennent à l'Anses-ANMV par l'intermédiaire de ce portail. Ces déclarations concernent à la fois des cas graves (42 % en 2012) et non graves.



Chaque déclaration fait l'objet d'une expertise individuelle et l'ensemble des déclarations est utilisée pour réaliser une expertise globale.
Les titulaires d'AMM ont l'obligation réglementaire de surveiller les effets indésirables survenant suite à l'utilisation de leurs médicaments.
L'Anses-ANMV, en tant qu'autorité compétente a pour mission d'exercer une surveillance sur l'ensemble des médicaments commercialisés en France.
Elle assure également le contrôle des systèmes de pharmacovigilance mis en place par les titulaires pour les entreprises françaises, via des inspections sur site.

I -1 L'expertise des déclarations d'effets indésirables

L'expertise individuelle

Chaque déclaration enregistrée dans la base nationale fait l'objet d'une expertise individuelle par l'Anses-ANMV ou par le CPVL.

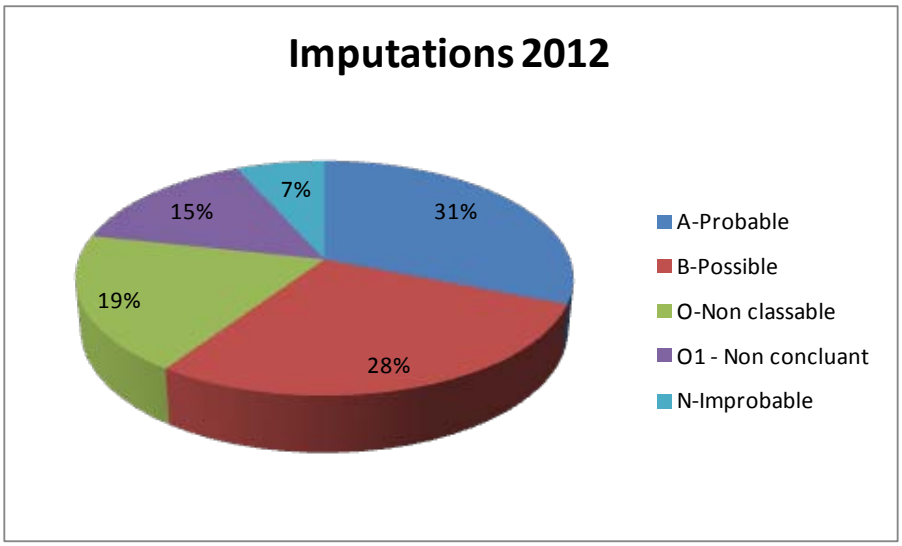
Cette expertise individuelle est réalisée par l'un des trois experts du Département Pharmacovigilance de l'Anses-ANMV ou l'un des trois experts du CPVL, tous vétérinaires. Elle s'appuie sur l'ensemble des informations fournies dans la déclaration, ainsi que sur les connaissances disponibles sur le(s) médicament(s) impliqué(s) et les principes actifs correspondants : données du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), connaissances d'ordre pharmaco-toxicologique, données bibliographiques scientifiques, données de pharmacovigilance déjà collectées (cas similaires enregistrés dans la base de données nationale). Cette expertise aboutit à la définition d'une note d'imputation pour chacun des médicaments cités dans la déclaration, selon le système ABON, qui caractérise la probabilité du lien de causalité entre le médicament et l'effet indésirable observé.

Cette note d'imputation, assortie d'un texte récapitulant le raisonnement qui la sous-tend est, pour les déclarations transmises initialement à l'Anses-ANMV ou au CPVL communiquée au déclarant initial via un courrier de réponse qui lui est adressé personnellement.

La note d'imputation reflète à un temps « t » l'intensité estimée du lien de causalité entre un médicament et un effet indésirable. La méthode d'imputation utilisée en pharmacovigilance vétérinaire a évolué au niveau européen dans le courant de l'année 2012 avec la subdivision de la classe « O » en O (non classable) et O1 (non concluant). Cette méthode est décrite en annexe 2 du rapport.

Cette note est susceptible d'évoluer, en même temps qu'évoluent les connaissances sur les médicaments et les informations relatives à la déclaration (réception de résultats d'examens complémentaires par exemple). Une grande proportion de cas reçus sont imputés « O » ou « O1 », ce qui correspond à des situations pour lesquelles on ne peut pas conclure quant au lien potentiel entre le médicament et la réaction, soit par manque d'information dans la déclaration, soit parce que l'on se trouve face à un effet inattendu. Ainsi, bien que l'imputation « O » ou « O1 » d'une déclaration individuelle peut paraître frustrante aux yeux du déclarant, il faut garder à l'esprit que c'est à partir de ces déclarations que sont susceptibles d'émerger le plus de signaux.

Les imputations A et B, qui correspondent principalement à des effets indésirables déjà connus, représentent, en 2012, 59 % des déclarations. C'est donc la même proportion que celle enregistrée en 2011.



Les imputations O et O1 représentent, comme en 2011, 34 % des déclarations. La répartition des imputations en 2011 est donc strictement identique à celle observée en 2012.

L'évaluation du rapport bénéfice-risque est réalisée en tenant compte de l'ensemble des déclarations A, B et O/O1 qui permettent de détecter de nouveaux effets indésirables ou bien de nouveaux aspects d'effets indésirables déjà connus (en terme de fréquence, de gravité…), ce que l'on peut regrouper sous le terme de « signal ».

L'expertise globale

L'expertise individuelle des déclarations est une étape-clef de la détection de signal, puisqu'à chaque nouvelle déclaration reçue, l'ensemble de la base de données est consultée à la recherche de cas similaires. Elle est complétée par une revue de l'ensemble des déclarations, ce qu'on peut appeler « expertise globale », dont la méthodologie est différente puisqu'il s'agit d'une exploitation statistique d'un grand nombre de déclarations. Cette expertise dite « globale » peut intervenir à différentes occasions : évaluation de Rapports Périodiques de Sécurité (qui récapitulent toutes les déclarations reçues pour un médicament donné, sur une période pouvant aller de 6 mois à 3 ans), évaluation des demandes de renouvellement d'AMM (à cette occasion sont évaluées les données de pharmacovigilance collectées pour le médicament concerné sur une période 5 ans) ou suite à d'autres sollicitations extérieures (par exemple, plainte d'un vétérinaire au sujet d'un ou de plusieurs médicaments).

Ces deux approches, expertises individuelle et globale, sont complémentaires dans la détection de signal.

L'expertise interne de l'Anses-ANMV et du CPVL est complétée par une expertise externe, réalisée au niveau national, par les experts de la Commission nationale du Médicament Vétérinaire (CNMV), et au niveau européen, par les experts du groupe de travail en pharmacovigilance de l'Agence Européenne du Médicament (PhVWP).

Cette expertise externe peut permettre de confirmer ou d'infirmer un signal, au niveau national ou européen. De plus, ces experts externes peuvent également être eux-mêmes à l'origine de signaux. Les échanges sont donc bidirectionnels.

Au niveau national, à chaque réunion de la CNMV, une session pharmacovigilance est animée par les experts du Département Pharmacovigilance de l'Anses-ANMV. A cette occasion, un bilan des cas graves reçus à l'ANMV depuis la dernière réunion est présenté. De plus, l'Anses-ANMV peut également solliciter les experts de la CNMV sur tout autre sujet. De la même manière, les experts de la CNMV peuvent alerter l'Anses-ANMV sur tel ou tel médicament et leur demander d'approfondir l'analyse sur tel ou tel élément. Ces échanges nourrissent et complètent l'expertise interne réalisée à l'Anses-ANMV et au CPVL.

Les groupes de travail européens de l'EMA et en particulier le PhVWP sont également des lieux d'échanges entre Etats Membres de l'union européenne autour de problématiques ayant trait à la pharmacovigilance. Les réunions physiques (bimestrielles) sont complétées par un système d'échange électronique d'information (les « Rapid Alert System » et « Non Urgent Information System ») qui permettent aux Etats Membres de s'informer et de se solliciter mutuellement, ce qui permet là encore de compléter l'expertise interne menée à l'Anses-ANMV et au CPVL.

I – 2 L'inspection des activités de pharmacovigilance vétérinaire

L'Anses-ANMV est également responsable du contrôle de l'application des dispositions réglementaires dans le domaine de pharmacovigilance vétérinaire.

Ce contrôle est assuré notamment par la réalisation d'inspections des établissements pharmaceutiques vétérinaires ayant des activités de pharmacovigilance.

Les établissements concernés

La surveillance des effets indésirables inattendus ou pharmacovigilance des médicaments à usage vétérinaire est assurée par les établissements responsables de leur mise sur le marché. Le responsable de la mise sur le marché (RMM) est soit le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché distribuant son médicament en France à partir d'un pays de l'Union européenne, soit un établissement installé en France. Dans ce dernier cas, l'établissement pharmaceutique a alors le statut d'exploitant de médicaments vétérinaires.

Parallèlement aux activités de pharmacovigilance, ces établissements pharmaceutiques sont généralement en charge des activités de publicité, de commercialisation, de distribution, du suivi des lots et des réclamations et des rappels de lots, pour lesquelles ils sont également inspectés.

Les activités de pharmacovigilance concernent aussi les établissements :

- de préparation des autovaccins,
- bénéficiant d'une autorisation d'importation parallèle,
- responsables de la mise sur le marché des médicaments homéopathiques soumis à enregistrement.

L'ANMV inspecte ainsi 57 établissements ayant le statut d'exploitants. Parmi ces établissements, 20 structures ont également le statut de fabricant de médicaments vétérinaires.

Compte tenu des décisions de périodicité d'inspection décidées par le Directeur général de l'Anses, 12 à 15 sites en charge de la pharmacovigilance sont inspectés chaque année par l'ANMV. La planification est modulée au regard des analyses de risque établies après chaque inspection.

Objectifs et référentiel d'inspection

Depuis le démarrage des inspections de pharmacovigilance en 2004, les référentiels ont évolué :

- 1er cycle d'inspection (2004-2006) : sensibilisation aux BPF[2]-BPD[3] et code de la santé publique (CSP),
- 2ème cycle d'inspection (2007-2009) : BPF-BPD-CSP et sensibilisation au volume 9,
- 3ème cycle d'inspection (2010-2013) : BPF-BPD-CSP-vol 9B[4] et sensibilisation au volume 9B,
- 4ème cycle d'inspection (2013-2016) : BPF-BPD-CSP-vol 9B.

Les principaux objectifs d'inspection visent à :

- déterminer quels sont le personnel, les moyens, les systèmes et les installations mis en place par l'exploitant pour répondre aux obligations en matière de pharmacovigilance,
- identifier, enregistrer et notifier les non-conformités qui peuvent constituer un risque pour la santé publique.

Type d'inspections

Le terme « inspection de pharmacovigilance » distingue plusieurs types d'inspection :

- L'inspection système ou l'inspection produit,
- L'inspection de routine ou l'inspection de suivi,
- L'inspection globale ou l'inspection ciblée sur un sujet ou un processus,
- L'inspection nationale (Anses-ANMV) ou l'inspection européenne (pour le compte de l'EMA).

Durée des inspections

La durée des inspections de pharmacovigilance est variable selon :

- Le type d'inspection,
- La taille de l'exploitant et le nombre d'AMM gérées,
- La composition de l'équipe d'inspection (inspecteurs + experts).

[2] Bonnes pratiques de fabrication
[3] Bonnes pratiques de distribution
[4] Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Veterinary Use

Lors des inspections des systèmes mis en place par les exploitants, les inspecteurs peuvent consacrer un quart du temps à l'évaluation générale de l'organisation des activités de pharmacovigilance.

Les inspections de pharmacovigilance réalisées à la demande de l'EMA se déroulent sur une période plus longue pouvant durer jusqu' à trois jours. Il s'agit dans ce cas d'inspections essentiellement ciblées sur le système de pharmacovigilance d'une ou plusieurs AMM spécifiques.

Exploitation des résultats des inspections

Chaque inspection fait l'objet d'un rapport qui, à l'issue du processus contradictoire, permet au Directeur de l'ANMV de se prononcer sur le niveau de conformité des activités de l'établissement au regard des référentiels applicables.

L'exploitation statistique des données présentées ci-dessous est réalisée à partir des écarts relevés dans l'ensemble des rapports de l'année 2012. Elle vise pour le présent programme à identifier les principaux écarts permettant d'identifier les risques liés à cette activité.

Bilan 2012

Données quantitatives

L'ANMV a conduit douze inspections de pharmacovigilance en 2012. D'un point de vue planification, huit établissements ont été programmés selon la périodicité réglementaire, trois ont été anticipés en suivi d'inspection pour vérification et une inspection de pharmacovigilance effectuée à la demande de l'EMA (procédures centralisées).

Figure 1 : Evolution des inspections de pharmacovigilance réalisées par l'Anses-ANMV sur la période 2010-2012

Année	2010	2011	2012
Inspections PhV	14	13	**12**
dont inspection CVMP	0	1	**1**

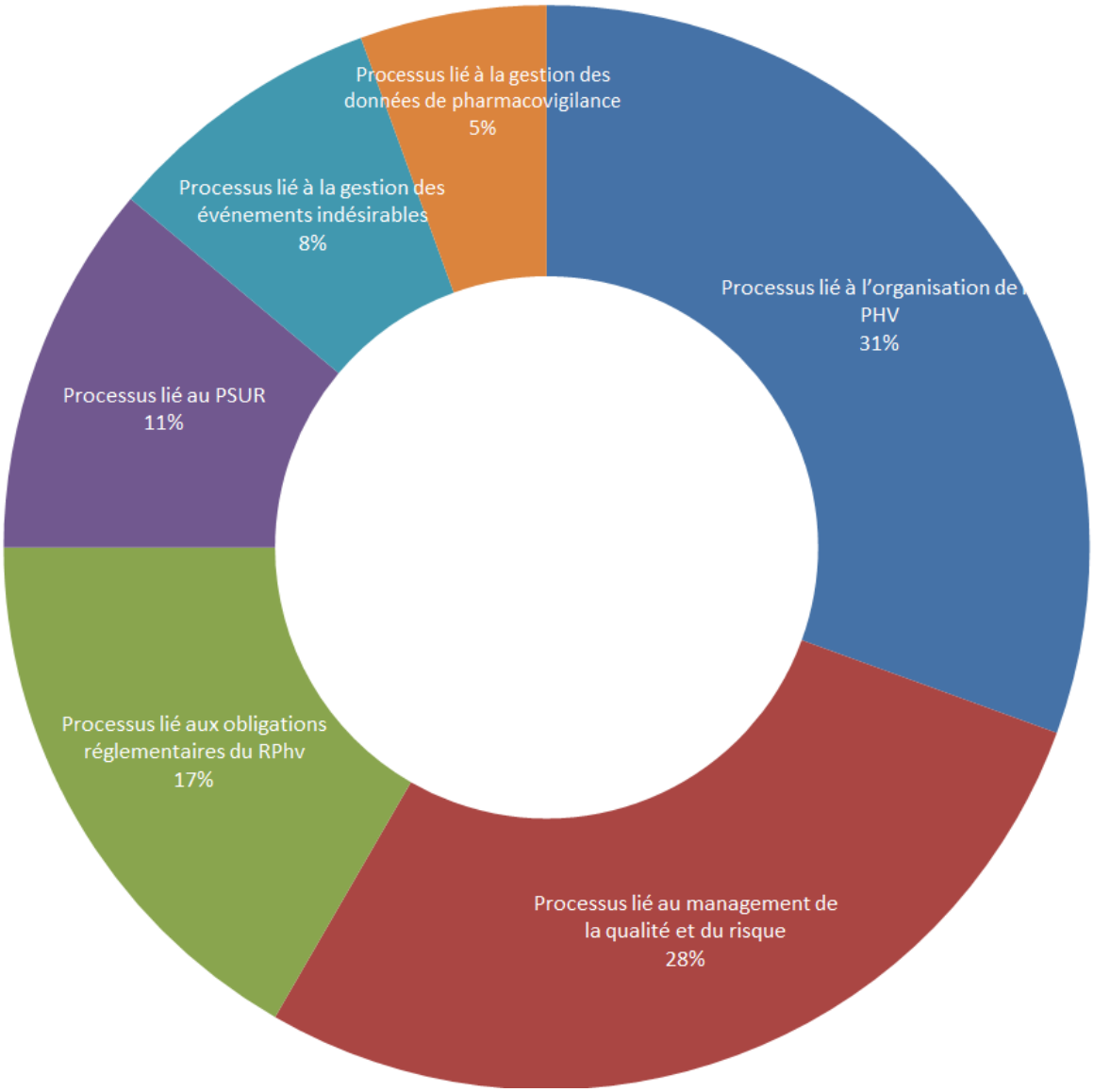
Les inspections montrent que les systèmes de pharmacovigilance sont bien mis en place chez les exploitants d'AMM même si des progrès sont encore à faire.

Sur l'année 2012, 36 écarts ont été relevés dans le champ de la pharmacovigilance. Les principaux domaines non-satisfaisants concernent le processus de management de la qualité, le management du risque et l'organisation de la pharmacovigilance.

Figure 2 : Classement des écarts relevés lors des inspections de pharmacovigilance en 2012

Processus de pharmacovigilance inspectés	Nombre d'ecarts
Processus lié à l'organisation de la PHV	**11**
Contrats	4
Formation	4
Interaction avec les autres entités	2
Interaction avec les filiales	1
Processus lié au management de la qualité et du risque	**10**
Documentation - éléments du système qualité / procédure	9
Auto-inspection	1
Processus lié aux obligations réglementaires du RPhv	**6**
Supervision du système de pharmacovigilance	3
Responsabilités	2
Désignation	1
Processus lié au PSUR	**4**
Gestion des PSUR	3
Surveillance de la conformité dans la soumission des PSUR	1
Processus lié à la gestion des événements indésirables	**3**
Surveillance de la conformité dans la notification des cas graves	2
Gestion des effets indésirables	1
Processus lié à la gestion des données de pharmacovigilance	**2**
Gestion des données physiques	1
Gestion des données electroniques	1
Total des écarts sur l'année 2012	**36**

Figure 3 : Fréquence des écarts constatés en 2012 par grand processus de pharmacovigilance



Analyse et synthèse des déficiences constatées

Les inspecteurs ont constaté des lacunes du système de management de la qualité notamment dans les procédures du système de pharmacovigilance (9 écarts), dans la réalisation des audits internes et des opérations de contrôle qualité des activités de pharmacovigilance (1 écart). Ces lacunes sont susceptibles de conduire à des pratiques non harmonisées et non maitrisées au sein du système de pharmacovigilance. Il est rappelé que, dans ce contexte, la qualité des données de pharmacovigilance peut alors être altérée entrainant un retard dans la détection d'un éventuel changement dans le rapport bénéfice / risque d'un médicament vétérinaire.

L'analyse fine des écarts montre également des manquements observés relatifs au personnel du système de pharmacovigilance. D'une part, les déficiences relatives à des lacunes dans les organigrammes de l'établissement, les fiches de fonction et les délégations des responsabilités (6 écarts) ne garantissent pas une supervision effective du responsable de la pharmacovigilance sur le système de pharmacovigilance de l'exploitant.

D'autre part, l'absence, l'insuffisance ou encore la non évaluation de la formation dispensée au personnel susceptible d'être impliqué à différent niveau du système de pharmacovigilance (4 écarts) traduisent un certain degré de non maitrise dans le processus d'acquisition et de consolidation des connaissances et des savoirs-faire indispensables à l'exercice de la pharmacovigilance vétérinaire au sein de l'établissement pharmaceutique.
Enfin, les inspecteurs ont relevé des lacunes dans les arrangements contractuels relatifs aux activités de pharmacovigilance. Elles concernent les activités de pharmacovigilance réparties entre deux établissements pharmaceutiques responsables de la mise sur le marché d'une même AMM (4 écarts). Ces insuffisances notamment dans la formalisation des responsabilités respectives de chaque partie impliquée et des modalités de partage des données de pharmacovigilance peuvent conduire pour ces établissements à des difficultés dans l'accomplissement de leurs obligations en matière de pharmacovigilance.

Activités internationales

L'unité inspection dispose d'un représentant auprès du groupe européen de travail sur l'inspection mis en place par l'EMA dans le domaine de la pharmacovigilance. La mission principale du groupe concerne l'harmonisation et la coordination des activités liées à la pharmacovigilance et à l'inspection au niveau communautaire. Chaque membre est impliqué dans la préparation des orientations et des procédures relatives à l'inspection et à la pharmacovigilance et joue un rôle clé dans le développement de projets de collaboration au sein de la communauté.
En parallèle, l'EMA s'appuie sur l'expertise de l'unité inspection pour la réalisation des inspections de pharmacovigilance des titulaires d'autorisation de mise sur le marché de produits autorisés via la procédure centralisée situés sur le territoire français ou en Europe.
L'ANMV a également rejoint en 2008 la « Pharmaceutical Inspection coopération Scheme (PIC/S) » qui est une structure comprenant 41 autorités ayant pour objectifs principaux l'élaboration de recommandations pour les bonnes pratiques dans le domaine pharmaceutique. La PIC/S a pour projet d'étendre son mandat et son champ de compétence aux bonnes pratiques de pharmacovigilance et aux bonnes pratiques cliniques par la création d'un groupe de travail ad-hoc.

Perspectives 2013

Pour l'année 2013, les principaux objectifs pour les inspections de pharmacovigilance visent à veiller au respect de la périodicité des inspections, en l'évaluation de la conformité au volume 9B[5] et bientôt aux bonnes pratiques de pharmacovigilance vétérinaires françaises en cours d'élaboration et la montée en puissance des inspections réalisées à la demande du CVMP.

Par ailleurs, lors des inspections, une attention particulière sera portée aux dispositions mises en place par les exploitants concernant les deux thèmes suivants :

- récupération effective dans Eudravigilance des déclarations transmises par l'ANMV,
- enregistrement des demandes d'indemnisation pour préjudice sur un animal en tant que cas de pharmacovigilance.

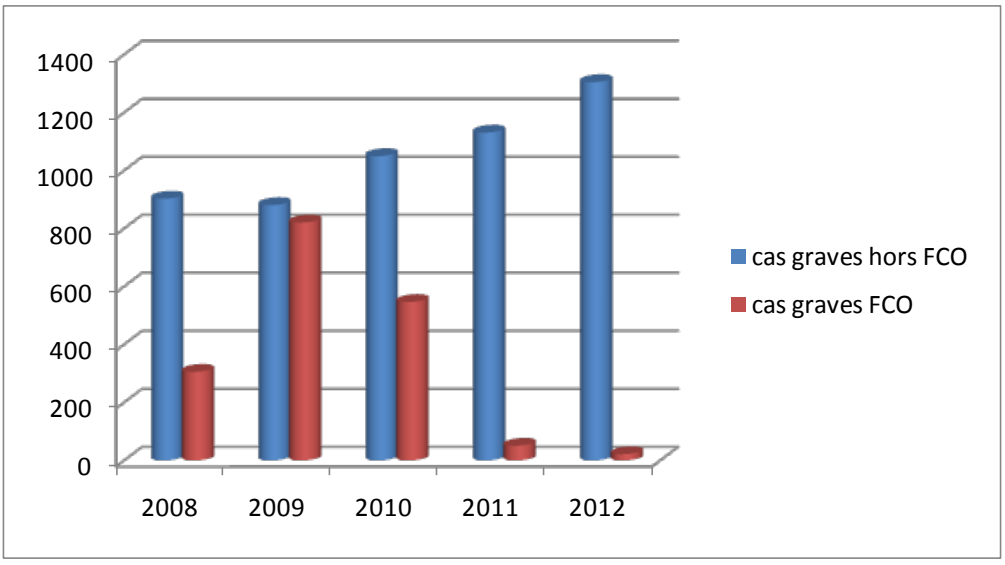
[5] : Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Veterinary Use

II - L'EVOLUTION DU NOMBRE DE CAS GRAVES AU COURS DES CINQ DERNIERES ANNEES

L'évolution du nombre total des cas d'effets indésirables **graves** survenus chez l'animal, reçus au cours des cinq dernières années, est représentée sur le schéma ci-dessous. Les données correspondent au nombre de déclarations d'effets indésirables graves survenus chez l'animal à la suite de l'administration d'un médicament vétérinaire ou, dans le cadre de la « cascade », d'un médicament à usage humain.

Les cas graves en lien avec la vaccination contre la fièvre catarrhale ovine (FCO) ont été comptabilisés séparément. En effet, il s'agissait d'un épiphénomène qui est maintenant pratiquement terminé puisqu'en 2012, 22 cas graves ont été déclarés suite à l'administration de vaccins contre la FCO (*cf. le rapport annuel sur la pharmacovigilance relatif à l'année 2011*).

En revanche, contrairement au rapport précédent, les cas graves survenus chez le chat en lien avec l'administration de la perméthrine (antiparasitaire externe), continuant à être déclarés sont inclus dans le nombre global.



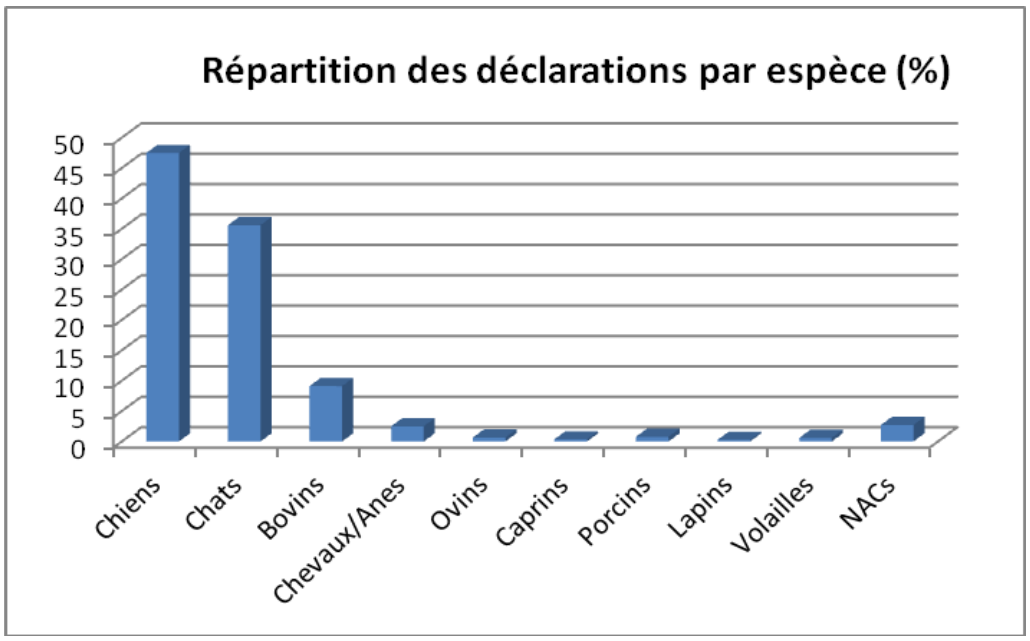
Le nombre de cas graves (hors FCO) augmente régulièrement depuis 2009 avec en moyenne 14 % d'augmentation tous les ans. En 2008, le nombre de cas graves est légèrement plus élevé qu'en 2009 du fait de l'accroissement des cas de perméthrine chez le chat cette année là.

III - LES EFFETS INDESIRABLES SUR LES ANIMAUX EN 2012

Par rapport à 2011, ont été enregistrées en 2012, 222 déclarations supplémentaires. Toutefois, si l'on veut comparer dans les mêmes conditions les deux années, seules 73 déclarations supplémentaires sont à prendre en compte. En effet, dans le cadre de la préparation du communiqué de presse sur les colliers SERESTO (cf. V-3), l'Anses-ANMV a demandé au titulaire concerné de lui transmettre tous les cas non graves qu'il avait enregistrés. C'est ainsi que 149 cas non graves, qui n'auraient été portés à la connaissance de l'Anses-ANMV qu'ultérieurement par l'intermédiaire des PSURs, ont également été enregistrés en 2012.
Le nombre de déclarations enregistrées en 2012 est donc très légèrement supérieur à celui de 2011. En revanche, la répartition entre cas graves et non graves est strictement identique sur ces deux années.

III - 1 - REPARTITION DES CAS PAR ESPECES

Comme en 2011, la très grande majorité des déclarations des effets indésirables déclarés en 2012 concernent les carnivores domestiques avec 82 % des déclarations pour les chiens et les chats. Les déclarations chez les bovins représentent un peu moins de 10 % des déclarations.
Pour les autres espèces, les déclarations représentent moins de 3 % par espèce.



III - 2 - REPARTITION DES EFFETS INDESIRABLES DECLARES PAR ESPECE ET PAR CLASSE THERAPEUTIQUE

Une déclaration peut contenir plusieurs médicaments et chaque médicament appartient à une classe thérapeutique. Ainsi, en 2012, 3764 médicaments sont recensés dans les 3058 déclarations collectées pour l'animal. La répartition des effets indésirables par espèce en fonction de la ou (des) classe(s) thérapeutique(s) des médicaments cités dans les déclarations est présentée ci-après.

	Chiens	Chats	Bovins	Chevaux /Anes	Ovins	Caprins	Porcins	Lapins	Volailles	NACs /Faune sauvage	TOTAL
Antiparasitaires externes	495	535	5	4	1	0	0	0	5	36	1081
Antiparasitaires internes	235	254	86	23	9	4	0	0	8	14	633
Antibiotiques	133	92	79	15	2	5	0	0	4	2	332
Anti-inflammatoires (AINS)	123	55	14	7	1	0	0	0	0	3	203
Vaccins	350	148	107	24	11	3	28	7	4	33	715
Système nerveux / Anesthésiques	128	105	15	10	0	0	0	0	0	2	260
Appareil digestif	63	38	17	6	0	1	0	1	0	4	130
Hormones	56	19	4	2	0	0	0	1	0	3	85
Appareil génital et reproduction	48	17	4	0	0	0	0	1	0	0	70
Appareil cardiovasculaire et circulatoire	47	12	3	1	0	0	0	0	0	0	63
Dermatologie	35	19	1	1	0	0	0	0	1	2	59
Autres	74	*46*	*8*	*1*	*0*	*0*	*1*	*0*	*0*	*3*	*133*
TOTAL	**1787**	**1340**	**343**	**94**	**24**	**13**	**29**	**10**	**22**	**102**	**3764**

Les déclarations survenues chez les lapins ont été réparties entre les cas apparus dans les élevages industriels (colonne « lapins ») et ceux apparus chez les lapins domestiques (colonne « NACs »).

Les principales classes thérapeutiques impliquées dans des déclarations de pharmacovigilance sont reprises dans le tableau ci-dessus. En ce qui concerne les médicaments regroupés dans la catégorie « autres » , il s'agit très majoritairement de gouttes ou pommades auriculaires, de produits immunomodulateurs ou de vitamines.
A noter que certains types de médicaments étant très fréquemment associés (par exemple les anesthésiques, ou encore certains vaccins), la part totale de leurs catégories se trouve ainsi fortement augmentée.

En termes de répartition entre cas graves et non graves, le graphique ci-dessous montre que pour les antiparasitaires externes, 75 % des déclarations sont classées en non graves. Les principaux signes cliniques rapportés sont majoritairement de trois ordres :

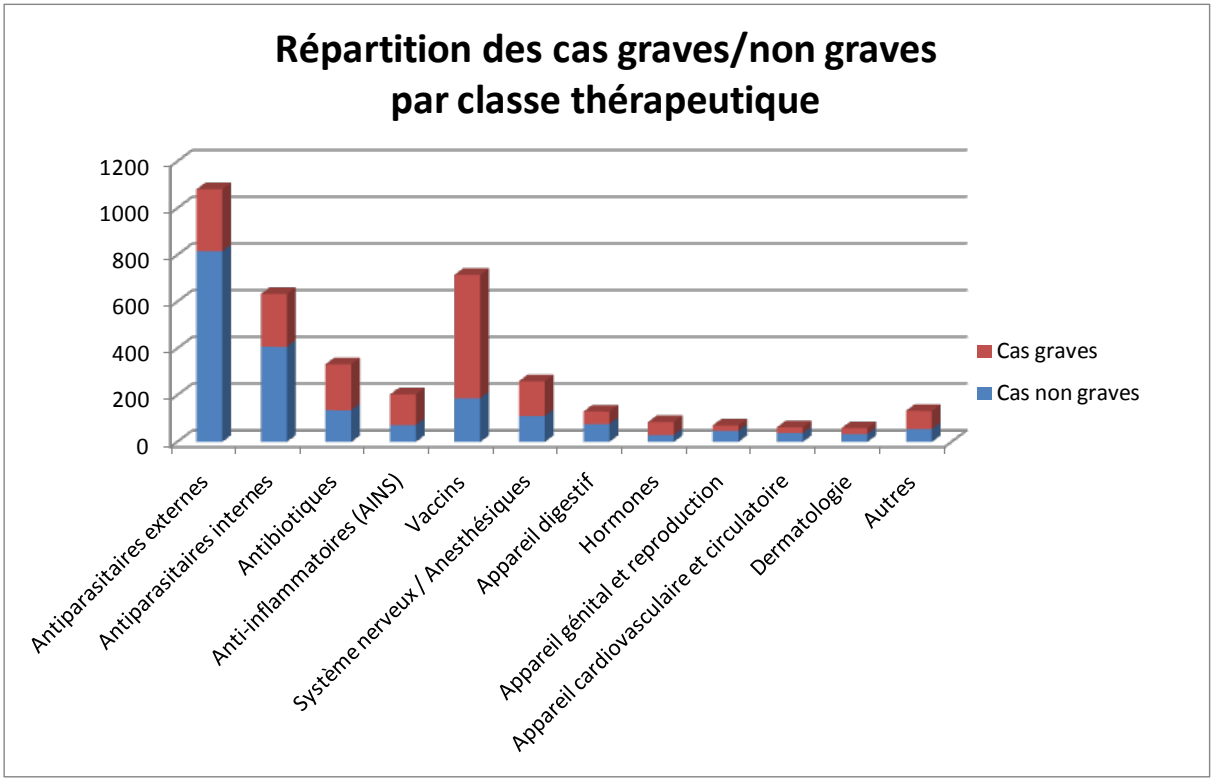
- Gastro-intestinaux (vomissements, anorexie, hypersalivation, diarrhée…), notamment en cas d'ingestion accidentelle de produit, le plus souvent par léchage ;
- Neurologiques (tremblements, léthargie, hyperactivité, mydriase…), liés au mécanisme d'action de ces produits ;
- Réactions locales au site d'application (erythème, prurit, dépilations…) en cas d'intolérance au produit chez certains animaux.

Pour les antiparasitaires internes, 64 % des déclarations ont été classées en non graves. Comme pour les précédents, les principaux symptômes associés sont des troubles neurologiques (ataxie, léthargie, tremblements…) et/ou gastro-intestinaux (vomissements, diarrhée, anorexie, hypersalivation…).

A l'inverse, pour les vaccins, 74 % des cas enregistrés sont graves. Il s'agit pour la plupart de réactions post-vaccinales fébriles (léthargie, hyperthermie…) et/ ou d'hypersensibilité (œdèmes allergiques, vomissements, diarrhées). Plusieurs cas de réactions anaphylactiques ont entraîné la mort des animaux.

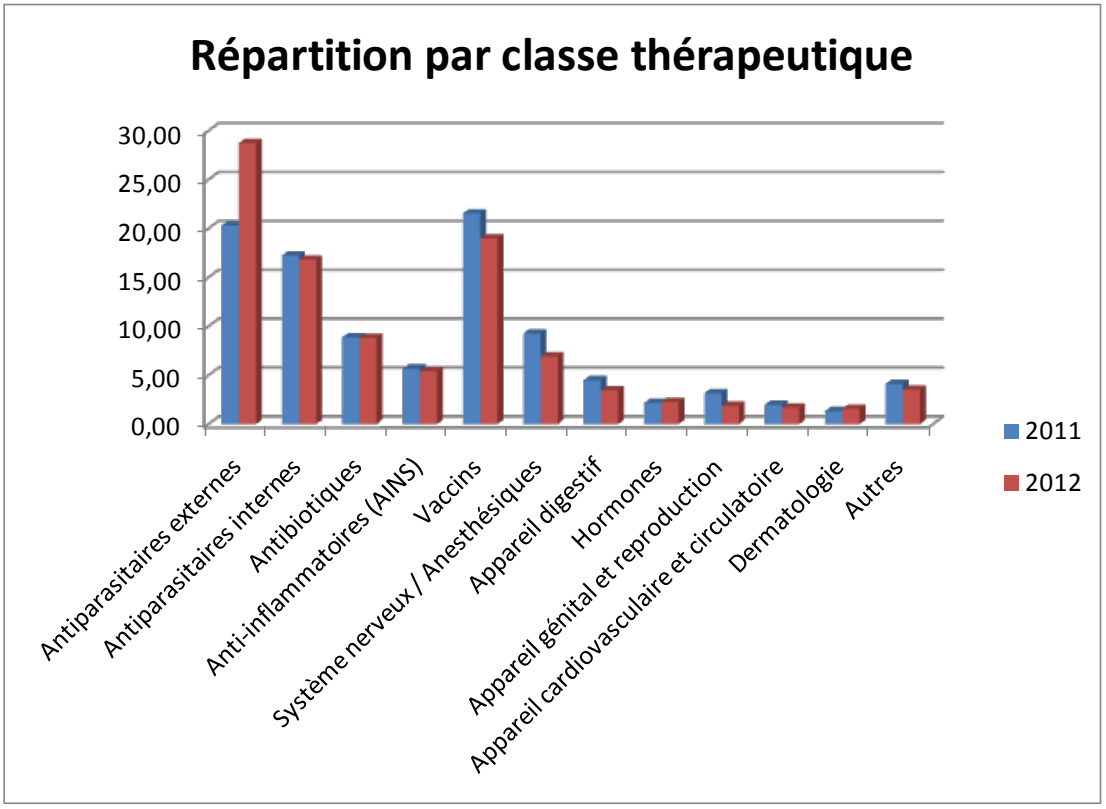
De même, pour les anti-inflammatoires non stéroïdiens, 65 % des cas sont graves. Il s'agit essentiellement de troubles gastro-intestinaux (vomissements, ulcérations gastro-duodénales), de troubles rénaux et hépatiques, ainsi que de quelques cas d'anaphylaxie.

Enfin, pour les antibiotiques, 59 % des déclarations sont graves. Là encore, les principaux signes décrits sont des manifestations d'hypersensibilité (vomissements, troubles respiratoires, décubitus, tremblements…), avec une mortalité dans plusieurs cas.



Par rapport à 2011, on constate principalement une augmentation du nombre de déclarations suite à l'utilisation d'antiparasitaires externes (+ 8 %) ainsi qu'une légère diminution des déclarations liées aux vaccins (-2,5 %) et aux médicaments relevant du système nerveux et anesthésique (- 2,3 %).

Cette évolution est à considérer en parallèle de celle du marché des médicaments vétérinaires. Selon les chiffres publiés par l'AIEMV (Association Interprofessionnelle d'Etudes du Médicament Vétérinaire), les insecticides et antiparasitaires externes sont les catégories qui ont enregistré la plus forte croissance en termes de marché entre 2011 et 2012 (un peu moins de 10 %, alors que la croissance moyenne globale du marché des médicaments vétérinaires avoisine 4 %).

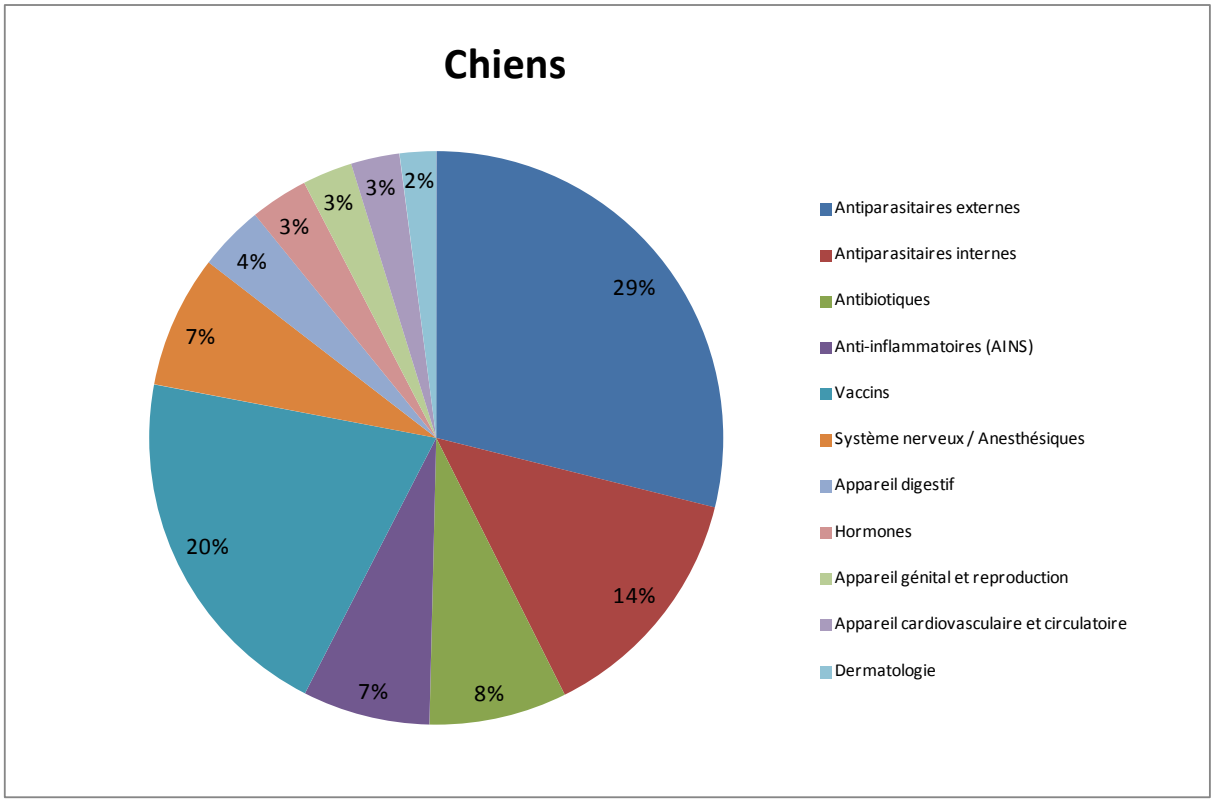


Concernant les autovaccins, qui, en France, sont inclus dans le périmètre de la pharmacovigilance au même titre que les autres médicaments, une seule déclaration a été enregistrée en 2012, faisant état d'une réaction locale (gonflement) au site d'injection chez un chien.

III - 3 - ANALYSE DES EFFETS INDESIRABLES DECLARES PAR CLASSE THERAPEUTIQUE DES MEDICAMENTS UTILISES ET PAR ESPECE

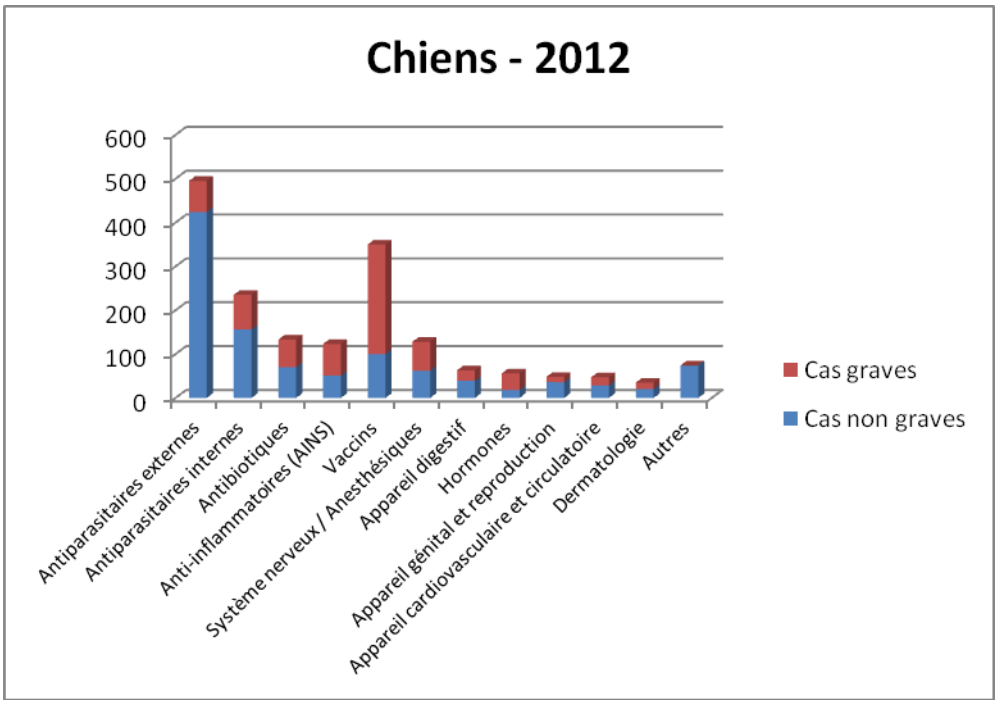
III.3.a - Chiens

En 2012, chez les chiens, les déclarations collectées sont majoritairement liées aux antiparasitaires externes (29 %), aux vaccins (20 %) et aux antiparasitaires internes (14 %). Les autres classes thérapeutiques représentent chacune moins de 10 % des déclarations.



En ce qui concerne la répartition entre cas graves et non graves, 58 % des déclarations concernent des cas non graves.

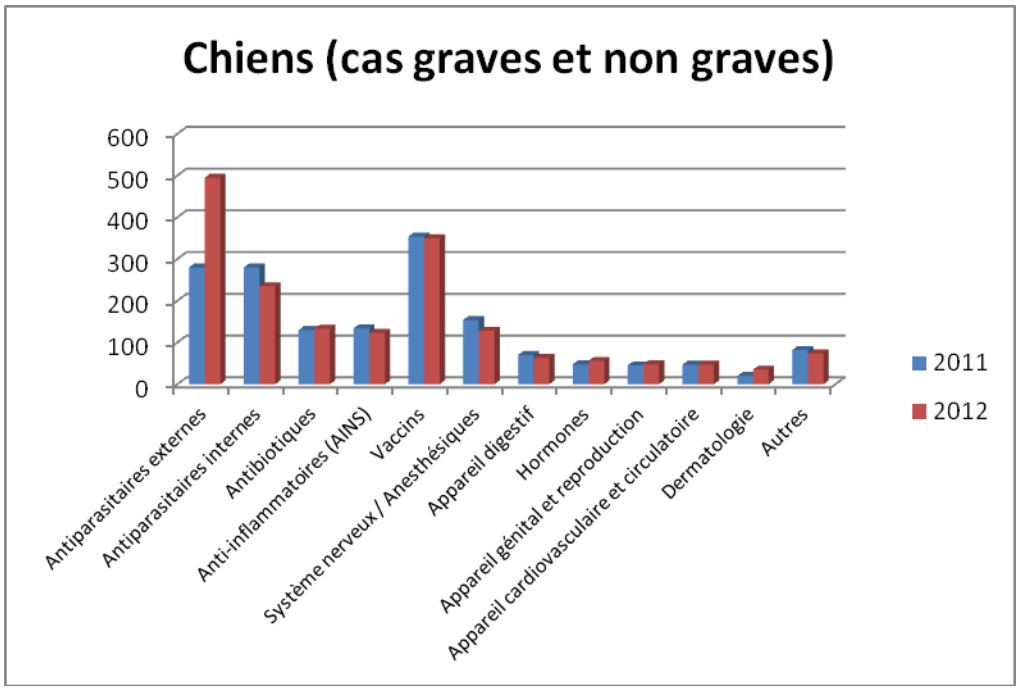
Pour cette espèce, 86 % des cas liés aux antiparasitaires externes ont été classés non graves. Pour les autres classes thérapeutiques, la répartition observée entre cas graves et non graves est similaire à celle obtenue toutes espèces confondues.



En termes de profil clinique, les effets décrits sont pour la plupart conformes à l'analyse générale proposée plus haut par classes thérapeutiques : symptômes gastro-intestinaux (vomissements, hypersalivation, diarrhée…) et nerveux (tremblements, ataxie, hyperactivité…) pour les antiparasitaires, réactions fébriles (léthargie, hyperthermie, anorexie…) et/ou d'hypersensibilité pour les vaccins. Des réactions locales au site d'administration sont également assez régulièrement décrites pour les produits à usage externe (antiparasitaires externes) ou pour les vaccins (inflammations au site d'injection, prurit).

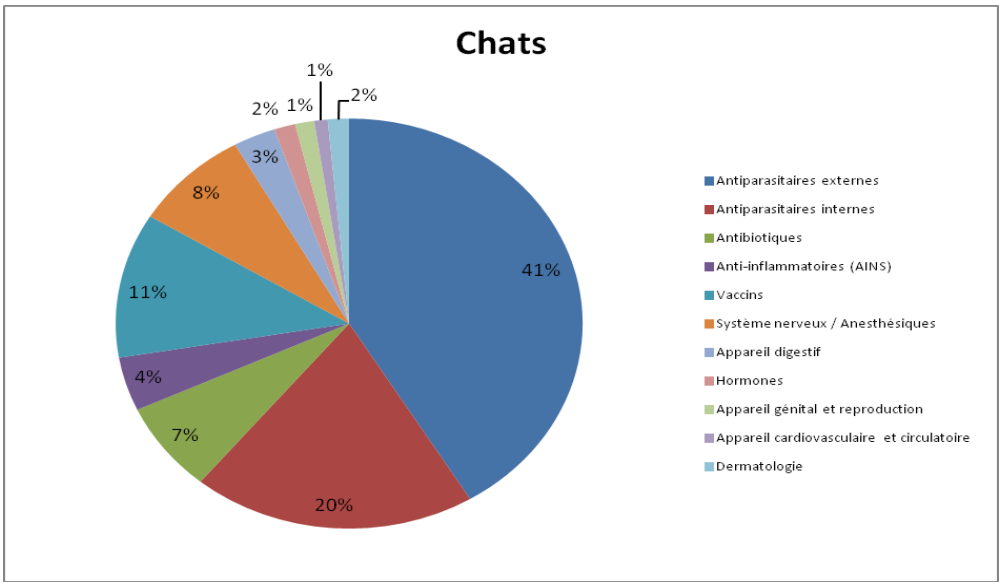
Par rapport à 2011, on observe une forte augmentation des antiparasitaires externes (18 % en 2011 contre 29 % en 2012) mais une diminution des cas liés aux antiparasitaires internes (18 % en 2011 contre 14 % en 2012) et aux agents actifs sur le système nerveux - principalement des anesthésiques (10 % en 2011 contre 7 % en 2012).

Cette évolution reflète en partie l'évolution globale du marché du médicament vétérinaire en France (décrite précédemment). De plus, dans le cadre de l'enquête réalisée en 2012 sur les effets indésirables des colliers SERESTO, le titulaire d'AMM a transmis une série de cas non-graves (généralement pas déclarés immédiatement à l'ANMV), ce qui entraîne un biais méthodologique (cf. III – 4).

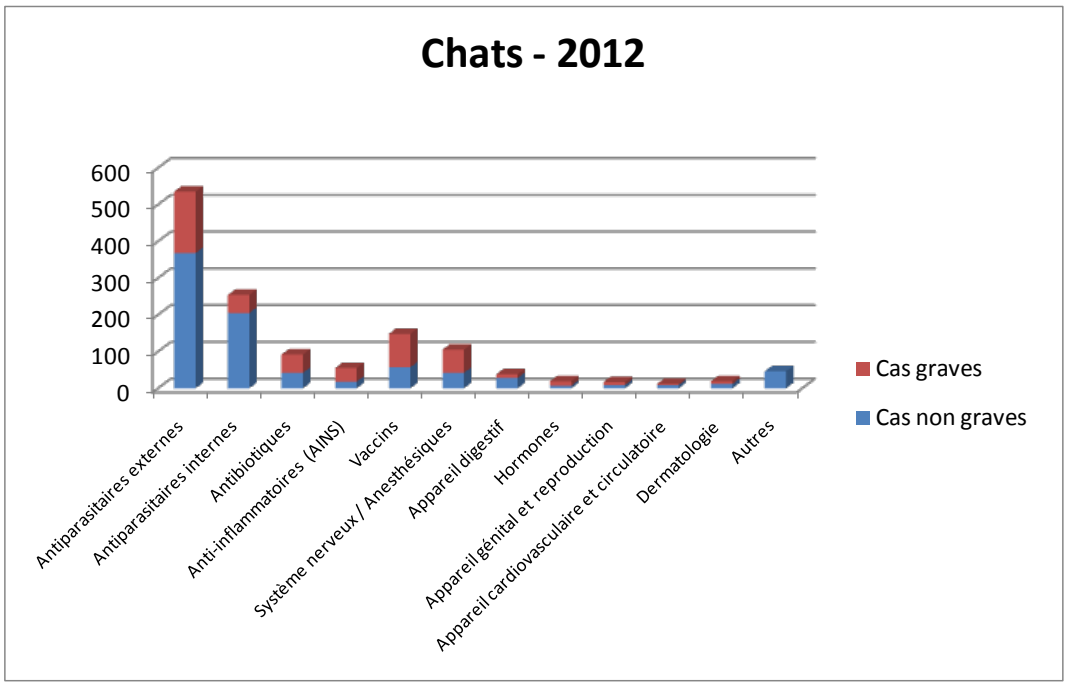


III.3.b - Chats

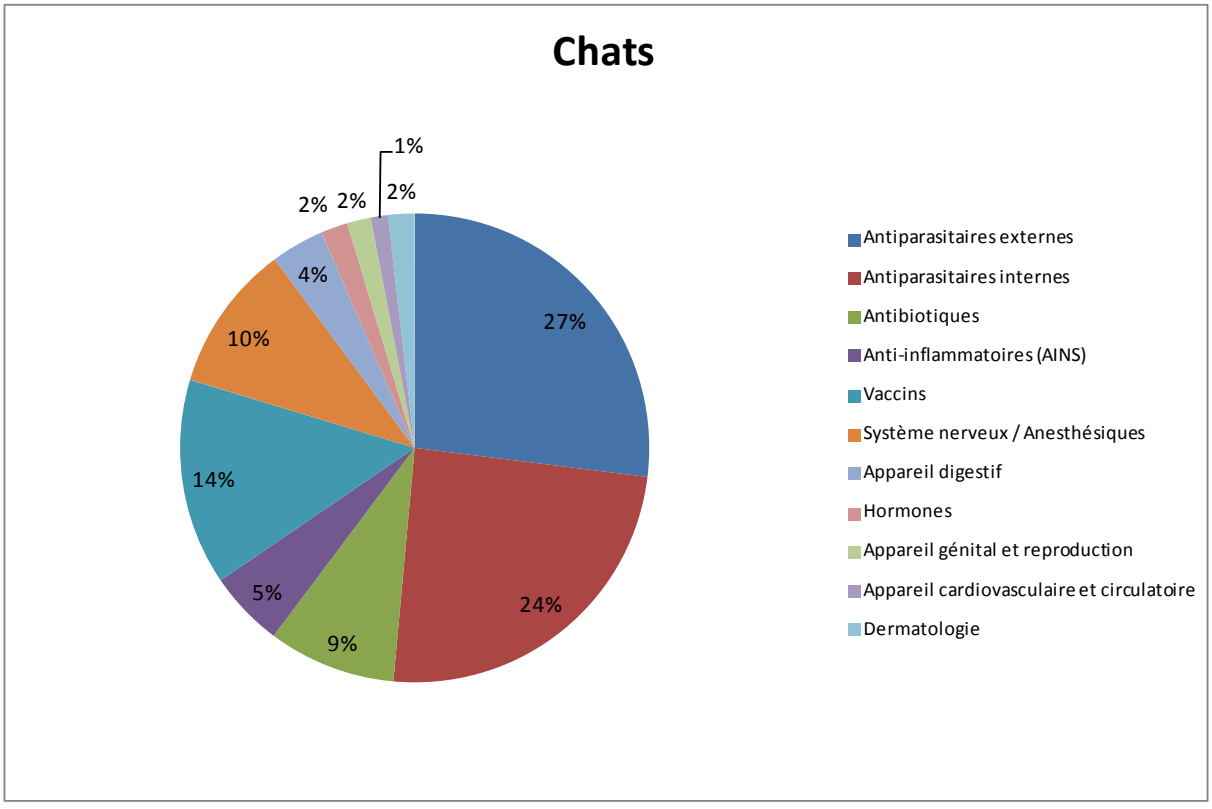
Chez les chats, les antiparasitaires externes représentent 41 % des déclarations et les antiparasitaires internes 20 %. Les vaccins sont impliqués dans 11 % des cas. Comme chez le chien, les autres classes thérapeutiques représentent chacune moins de 10 % des déclarations.



La répartition cas graves/non graves par classe thérapeutique est similaire à celle observée pour les autres espèces, sauf pour la catégorie des antiparasitaires externes pour laquelle 31 % des cas sont graves chez cette espèce. Le principal élément expliquant cette différence est lié aux nombreux cas d'intoxications survenant chez le chat suite à l'utilisation de médicaments pour chiens à base de perméthrine. En effet, cette substance est extrêmement toxique chez le chat, provoquant des tableaux convulsifs pouvant être mortels.

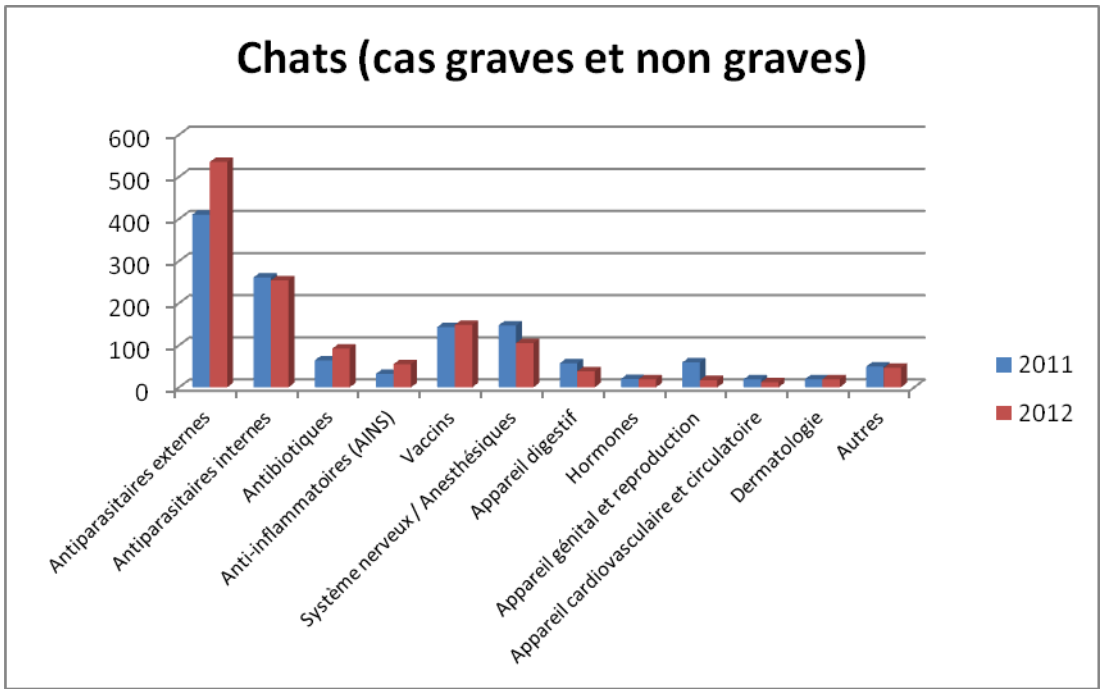


Si l'on supprime les déclarations liées à l'utilisation de la perméthrine chez le chat, la répartition des effets indésirables par classe thérapeutique s'établit comme suit :



La part relative aux antiparasitaires externes est alors de 27 % (contre 41 % avec la perméthrine) et en terme de répartition, les cas non graves représentent alors 83 % des déclarations collectées pour cette classe thérapeutique.

Par rapport à 2011, on observe principalement une forte augmentation des antiparasitaires externes (33 % en 2011 contre 41 % en 2012) et une diminution des cas liés aux agents actifs sur le système nerveux - principalement des anesthésiques (15 % en 2011 contre 8 % en 2012).



Toutefois, ces chiffres sont à nuancer du fait de l'enquête menée en 2012 sur les effets indésirables des colliers SERESTO, pour laquelle le titulaire d'AMM a transmis une série de cas non graves parmi lesquels 86 étaient des effets indésirables (le plus souvent des réactions cutanées localisées) chez des chats.

Pour pouvoir comparer ces résultats à ceux de 2011, il faut exclure ces 86 cas. La proportion de cas liés aux antiparasitaires externes (hors perméthrine) chez le chat est alors de 20 % en 2012 contre 16 % en 2011.

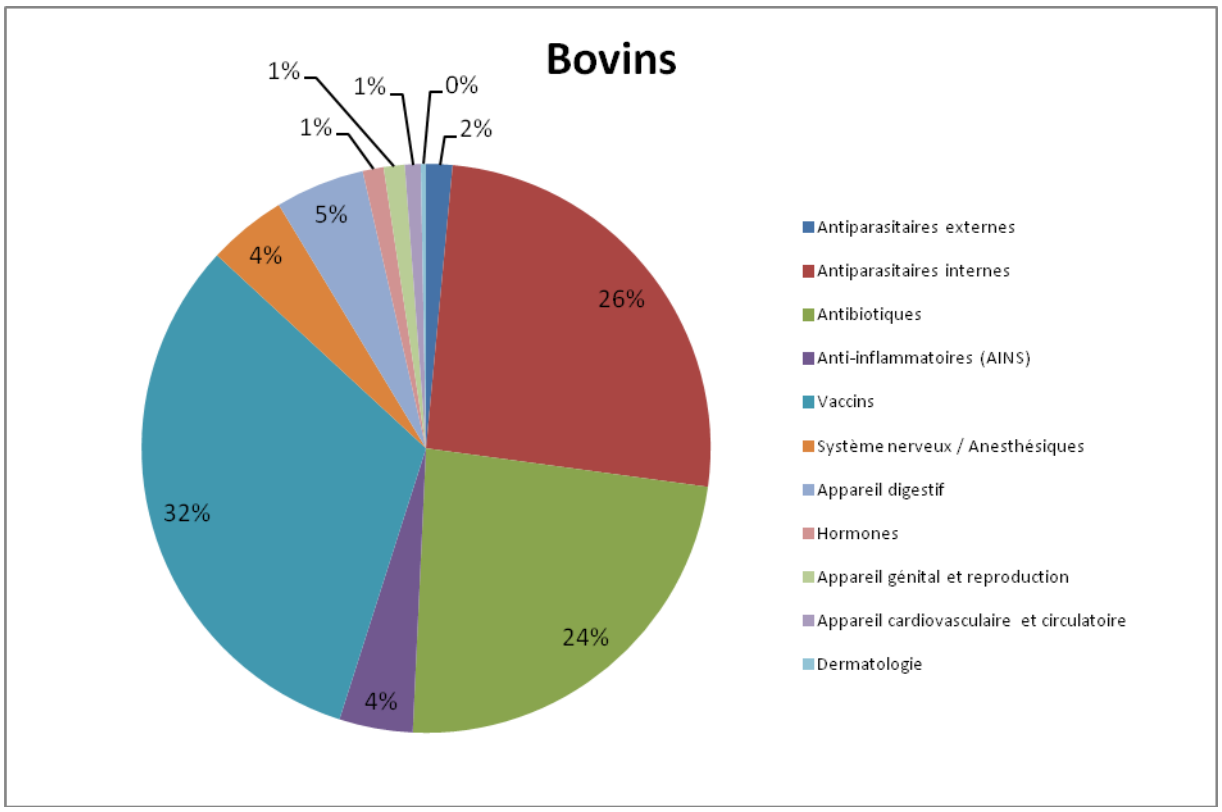
Concernant le profil clinique des effets indésirables déclarés il est assez conforme à la tendance générale décrite dans les paragraphes précédents. Toutefois, tous cas confondus, la symptomatologie des cas impliquant les antiparasitaires externes s'avère sensiblement plus grave du fait des nombreux cas impliquant la perméthrine (dont les effets toxiques typiques chez le chat incluent principalement des tremblements marqués et des convulsions, pouvant aller jusqu'à la mort de l'animal). Ces cas particuliers mis à part, le profil des cas associés aux autres antiparasitaires s'avère tout à fait comparable à celui décrit chez le chien, à savoir essentiellement des signes neurologiques (léthargie, ataxie, tremblements légers) et gastro-intestinaux en cas d'ingestion (vomissements, anorexie, diarrhée).

De même et toujours dans la catégorie des antiparasitaires externes, les réactions locales au site d'application (dépilation, prurit, érythème, et plus rarement ulcérations, associées ou non à une surinfection bactérienne) sont sensiblement surreprésentées du fait des cas supplémentaires transmis dans le cadre de l'enquête concernant les colliers SERESTO.

Exception faite des situations particulières mentionnées ci-dessus, le profil clinique des autres cas reste assez classique, en fonction des classes thérapeutiques concernées : signes nerveux et gastro-intestinaux pour les antiparasitaires (ainsi que des réactions locales au site d'application pour les formulations externes), et réactions de type fébrile et anaphylactique (ainsi que des réactions inflammatoires au site d'injection) pour les vaccins essentiellement.

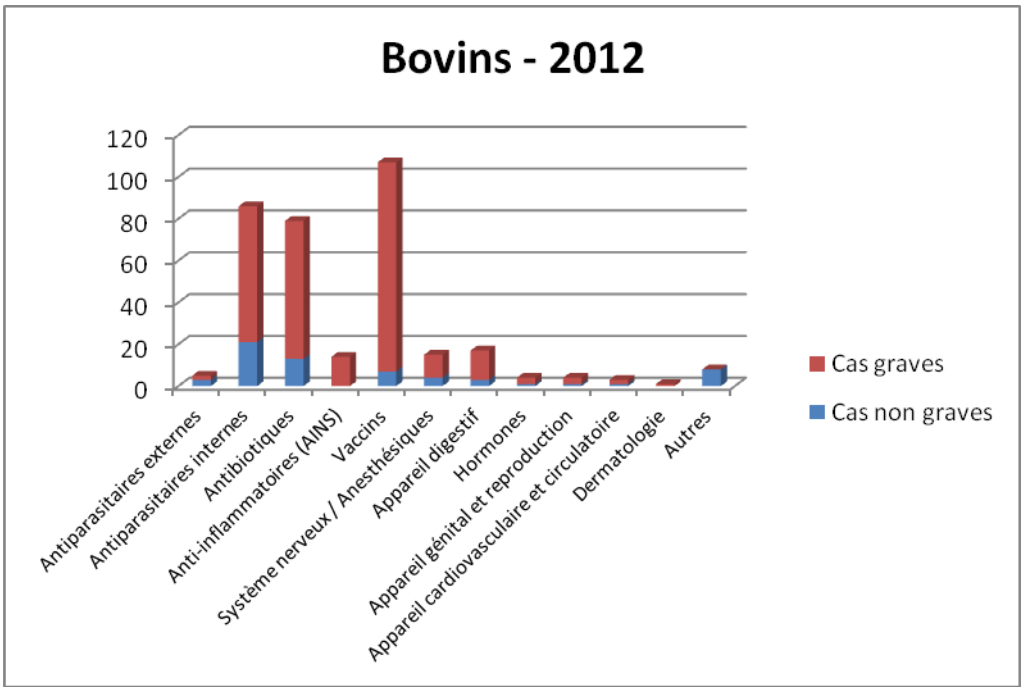
III.3.c Bovins

Chez les bovins, les vaccins représentent à eux seuls 32 % des déclarations. Les antiparasitaires internes sont ensuite cités dans 26 % des déclarations et les antibiotiques dans 24 %.



Au sein des antibiotiques, environ 47 % des produits impliqués sont des Bétalactamines (dont 5 % de Céphalosporines) qui sont également les antibiotiques les plus utilisés chez les bovins (cf. le rapport Anses « Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2012 »). Ensuite, 17 % des antibiotiques impliqués sont des Macrolides et les Quinolones ne représentent qu'un peu plus de 6 %.

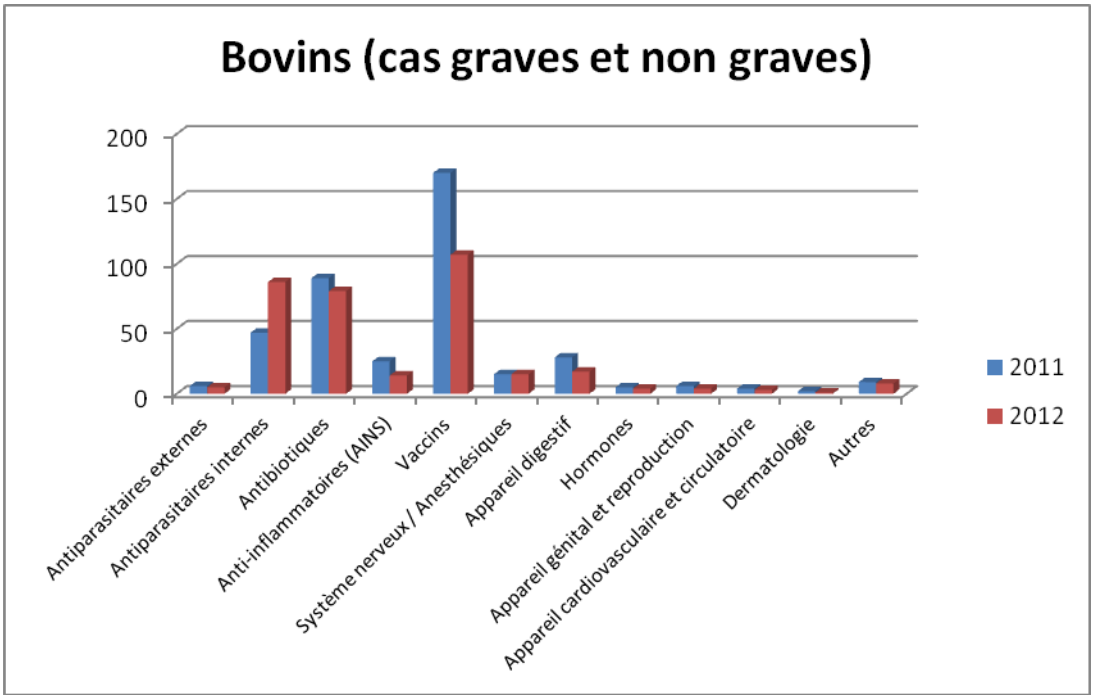
Chez les bovins, les déclarations concernent essentiellement des cas graves (84 %). Toutefois, compte-tenu des impératifs des systèmes de production animale, les problèmes (et notamment les effets indésirables) susceptibles d'être rencontrés avec les médicaments vétérinaires ne sont généralement rapportés – aux vétérinaires, et donc aux autorités compétentes – que lorsque les conséquences zootechniques et/ou financières sont importantes. Ainsi, il s'agit principalement de cas graves.



Du fait de la déclaration de cas principalement graves chez les bovins – par rapport aux carnivores domestiques – et du profil sensiblement différent des produits utilisés (avec notamment une très forte prépondérance des antiparasitaires internes sur les formulations externes), le profil clinique des effets indésirables déclarés varie également. En effet, si la nature des signes cliniques associés aux différentes classes thérapeutiques reste conforme à la tendance générale, leur importance respective se trouve modifiée. Ainsi, les vaccins étant les produits les plus fréquemment cités, les principaux symptômes décrits concernent des réactions de type anaphylactique (et plus rarement des manifestations fébriles). Par ailleurs, ces manifestations d'hypersensibilité ne sont pas spécifiques et peuvent également survenir avec d'autres produits comme par exemple les antibiotiques (également plus cités que chez les chiens et les chats).
Les cas de troubles de la reproduction (avortements notamment) sont également proportionnellement plus nombreux que chez les animaux de compagnie, qu'il s'agisse (de suspicions) d'effets directs des produits ou des conséquences d'autres mécanismes (en particulier de fièvres marquées ou de réactions d'hypersensibilité).
Enfin, du fait des particularités de l'élevage de rente en termes de contexte épidémiologique, de modalités de traitement et de suivi des performances, la part respective des cas de suspicions de manques d'efficacité est très supérieure chez les bovins, par rapport aux autres espèces (notamment domestiques). Ces cas sont analysés dans le chapitre suivant.

Par rapport à 2011, on peut noter une diminution des déclarations impliquant les vaccins (43 % en 2011 contre 32 % en 2012). Cette diminution est sans doute à mettre en lien avec la diminution des cas liés aux vaccins contre la FCO. En effet, en 2011, avec 60 déclarations, les cas FCO correspondaient à 42,6 % des déclarations avec les vaccins alors qu'en 2012, seules 24 déclarations concernaient les vaccins contre la FCO, soit 22 % des cas observés pour cette classe thérapeutique.

D'autre part, on constate également une augmentation des déclarations liées aux antiparasitaires internes (12 % en 2011 contre 26 % en 2012).



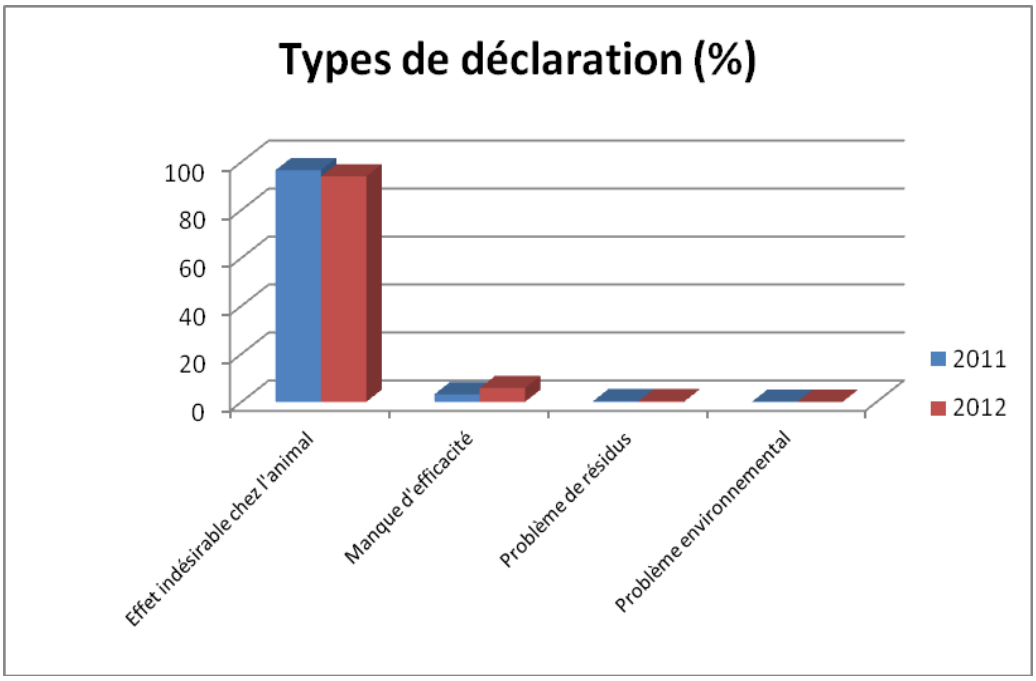
III - 4 - REPARTITION DES CAS PAR TYPE D'INFORMATION

Les effets indésirables susceptibles d'être déclarés comprennent à la fois les effets indésirables des médicaments vétérinaires au sens strict, les suspicions de manque d'efficacité, les informations sur les risques éventuels sur l'environnement ainsi que sur la validité des temps d'attente des médicaments vétérinaires. La répartition des cas reçus en 2012 dans chacune de ces catégories est reprise dans le tableau suivant.

Effet indésirable chez l'animal	2872
Manque d'efficacité	177
Problème de résidus	9
Problème environnemental	0

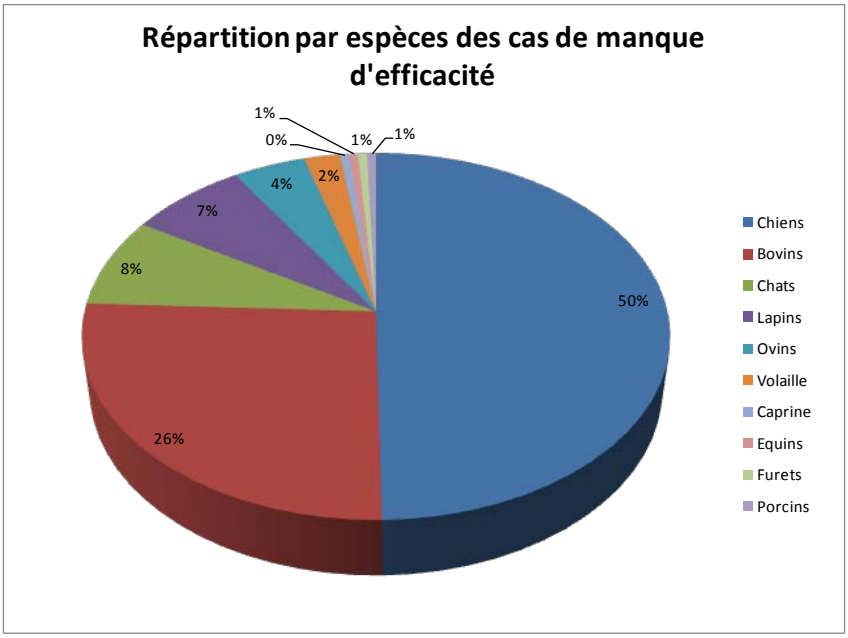
Comme les années précédentes, les cas d'effets indésirables chez l'animal sont toujours nettement prépondérants (94 %).

Les suspicions de manque d'efficacité représentent 5,8 % des déclarations et les autres cas moins de 1 %. Toutefois, ces déclarations étant généralement des cas non graves, ils sont transmis à l'ANMV par les titulaires d'AMM par l'intermédiaire des PSURs et non au fur et à mesure de leur survenue.



Suspicions de manque d'efficacité

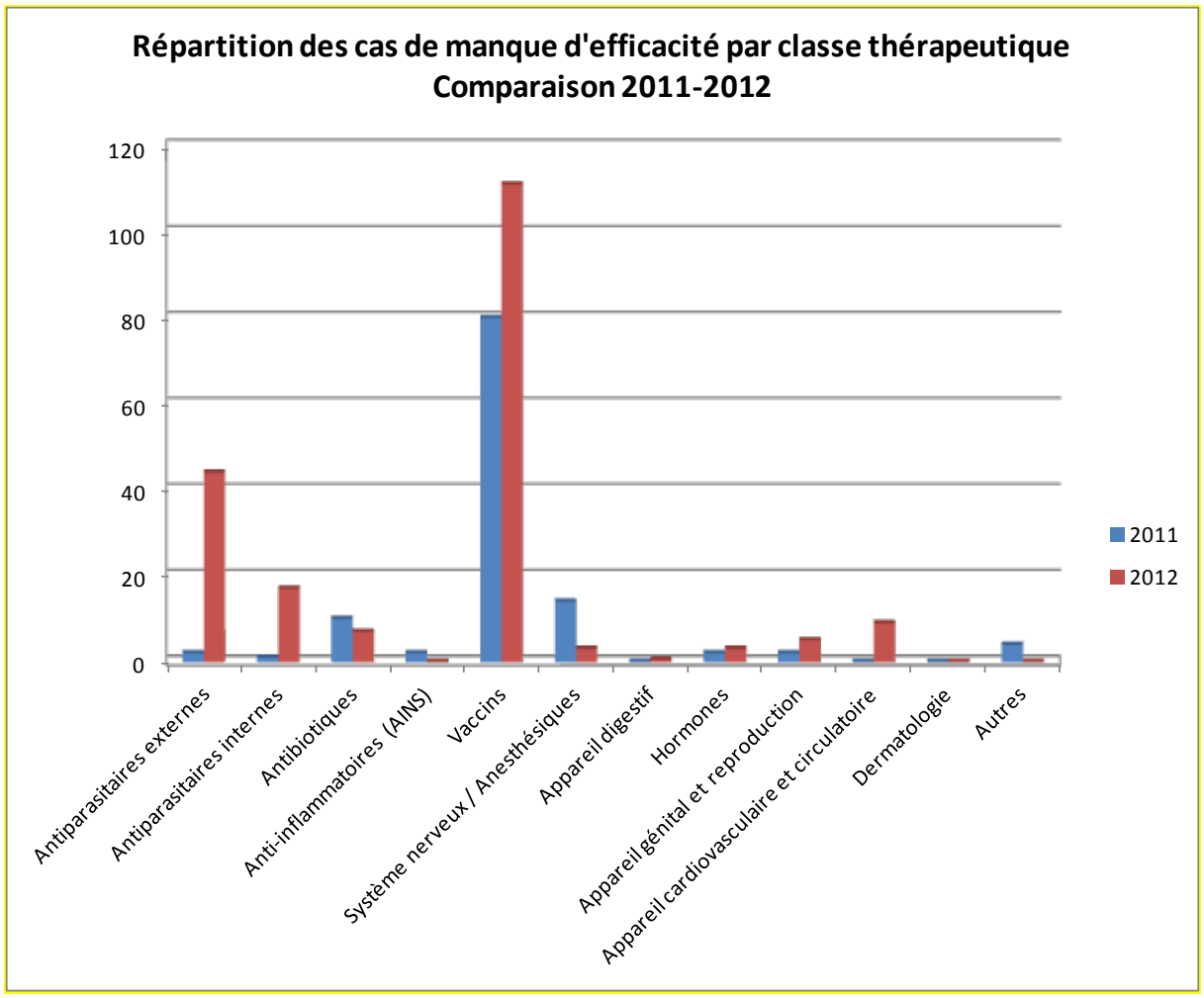
Par rapport à 2011, avec 177 déclarations contre 89, on observe près de deux fois plus de déclarations de manque d'efficacité en 2012.



Les espèces les plus représentées dans les déclarations de manque d'efficacité sont, comme en 2011, les chiens (50 %) et les bovins (26 %).
Par ailleurs, la grande majorité des cas de manque d'efficacité déclarés en 2012 sont graves (116 cas graves sur 177 manques d'efficacité).

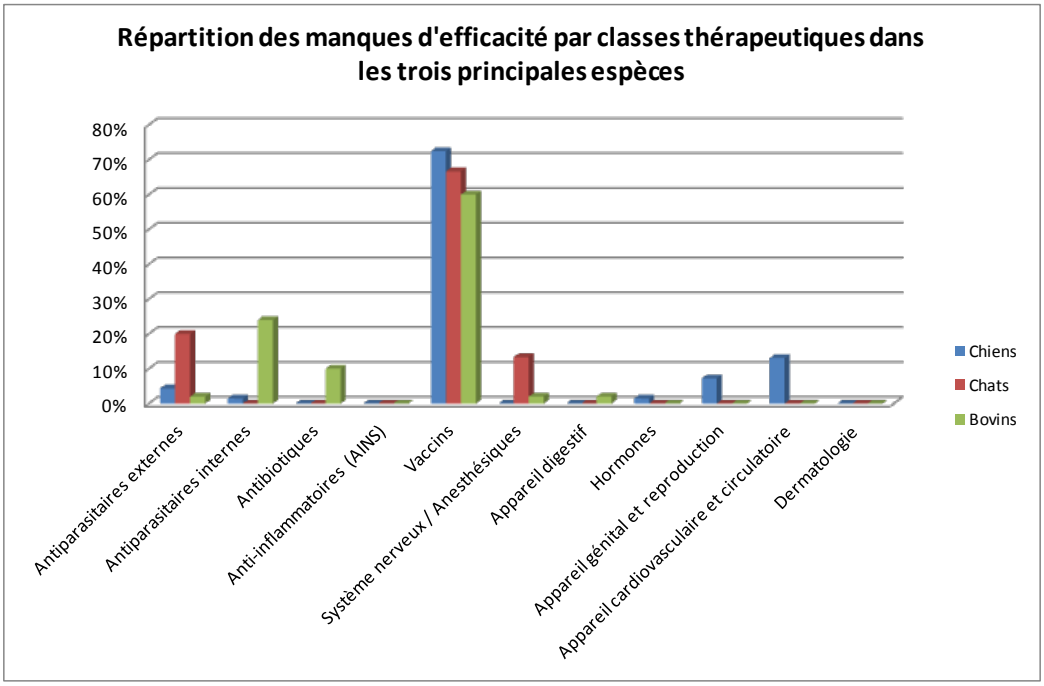
Comme l'année dernière, on peut noter la part importante des bovins dans cette sous-catégorie par rapport au nombre global de cas par espèces (où les bovins comptent pour moins de 10 % du total).

Par rapport à l'année dernière, la part relative des chiens a progressé de 38 % en 2011 à 50 % en 2012. Les chiffres 2012 sont toutefois augmentés notamment par l'enquête menée en 2012 sur les effets indésirables des colliers SERESTO, pour laquelle le titulaire d'AMM a transmis 36 cas de suspicions de manque d'efficacité chez des chiens.
Cependant, par rapport à 2011, on constate également une augmentation des déclarations de manque d'efficacité pour différentes classes thérapeutiques avec notamment les antiparasitaires externes, mais également les antiparasitaires internes et les vaccins.



La très grande majorité des manques d'efficacité concerne des vaccins, avec 73 % chez le chien, 67 % chez les chats et 60 % chez les bovins. Néanmoins, très souvent, la suspicion de défaut d'efficacité se fonde sur l'apparition de maladies chez les animaux vaccinés, alors que certains produits ne sont destinés qu'à offrir une protection partielle contre certains symptômes.

Par ailleurs, les protocoles vaccinaux (nombre d'injections à réaliser, calendrier précis, âge minimum des animaux…) nécessaires à l'obtention d'une bonne immunité peuvent ne pas être respectés (notamment lorsque la maladie survient avant la fin de la primovaccination). L'évaluation de ces cas est donc assez délicate et plurifactorielle, et la plupart du temps les conditions d'utilisation de ces vaccins (non respects des protocoles, infection préexistante à la vaccination …) ne permettent pas de conclure quant à un éventuel défaut des produits.



Outre les vaccins, les autres catégories des médicaments vétérinaires majoritairement impliqués dans des suspicions de manques d'efficacité sont les antiparasitaires, externes chez les carnivores domestiques (respectivement 20 % des manques d'efficacité déclarés chez le chat et 4 % chez le chien hors cas issus de l'enquête SERESTO) et internes chez les bovins (24 %). Toutefois, comme pour les vaccins, il est généralement difficile de conclure à un éventuel manque d'efficacité du médicament utilisé, car plusieurs facteurs, et notamment la pression d'infestation dans l'environnement des animaux, interviennent également.

Par ailleurs, chez les bovins plus particulièrement, les antibiotiques sont également régulièrement impliqués dans des suspicions de manques d'efficacité. Cependant, de manière comparable aux vaccins ou aux antiparasitaires, les particularités du contexte épidémiologique et l'aspect très majoritairement plurifactoriel des maladies animales rencontrées en élevage rendent souvent difficile l'appréciation exacte de l'efficacité de ces médicaments. Ainsi, une molécule donnée pourra par exemple être efficace contre un germe particulier (conformément à ses indications), mais pour autant ne pas suffire à soigner complètement une maladie qui implique conjointement d'autres facteurs (autres germes non sensibles au produit, coïnfection virale, apparition de résistance, facteurs d'environnement…).

Chez les carnivores domestiques, les autres classes thérapeutiques impliquées dans les suspicions de manques d'efficacité sont :

- les anesthésiques et sédatifs (particulièrement en cas de résultats insatisfaisants des protocoles anesthésiques)
- les médicaments à action cardiaque ou circulatoire, intervenant notamment dans le traitement d'affections au long cours comme les insuffisances cardiaques ou rénales pour lesquelles un traitement, même efficace, ne peut souvent que retarder l'évolution des symptômes).

Les problèmes de résidus

Comme l'année dernière, des déclarations relatives à des suspicions de résidus de médicaments vétérinaires dans le lait ont été déclarées. Les neuf déclarations transmises à l'ANMV en 2012 concernent toutes des échantillons de lait déclarés « positifs » aux inhibiteurs par la méthode officielle de dépistage des résidus d'antibiotiques dans le lait mais sans quantification ni identification de la ou des molécules incriminées.

Depuis début 2011, dans le cadre du contrôle de la qualité du lait, l'interprofession laitière utilise en screening un nouveau test : l'ECLIPSE 3G. Le passage à ce test a été principalement motivé par la nécessité d'une meilleure détection des tétracyclines, qui, en 2010, était la famille d'antibiotiques la plus utilisée en France chez les bovins laitiers (cf. le « Rapport annuel sur le suivi des ventes des médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2010 », disponible sur le site Internet de l'Anses).

En fonction de la sensibilité des différents tests qui peuvent être réalisés, certaines molécules peuvent être détectées sous la LMR (Limite Maximale de Résidus), d'autres au-dessus et le plus grand nombre autour de la LMR.

Pour remettre en cause les temps d'attente des médicaments concernés à partir de ces résultats positifs, il faut s'assurer que l'inhibiteur détecté soit la molécule suspectée, que le médicament incriminé a bien été utilisé conformément à son RCP puis réaliser une recherche spécifique quantitative des résidus dans les échantillons de lait incriminés et mettre en évidence un taux de résidus supérieur à la LMR après l'observation du temps d'attente. A l'heure actuelle, les données fournies dans les déclarations transmises ne permettent pas de conclure sur la présence éventuelle de résidus de médicaments vétérinaires car il s'agit généralement de tests qualitatifs multirésidus ne permettant pas de définir le taux ni la nature du résidu présent dans l'échantillon. Aussi, toutes ces déclarations ont été imputées « O ». Toutefois, ce genre de déclarations est important car même si l'évaluation au cas par cas ne parait pas satisfaisante, elles permettent d'alerter sur l'apparition de nouveaux problèmes potentiels.

Grâce à la mobilisation des différents acteurs concernés par cette problématique, un protocole devrait bientôt être finalisé afin de pouvoir analyser qualitativement et quantitativement les échantillons positifs.

A noter enfin que, indépendamment de la pharmacovigilance, les pouvoirs publics mettent en œuvre chaque année un plan de contrôle et de surveillance des résidus de médicaments vétérinaires dans la chaîne alimentaire, permettant de s'assurer du respect des limites réglementaires.

Les problèmes environnementaux

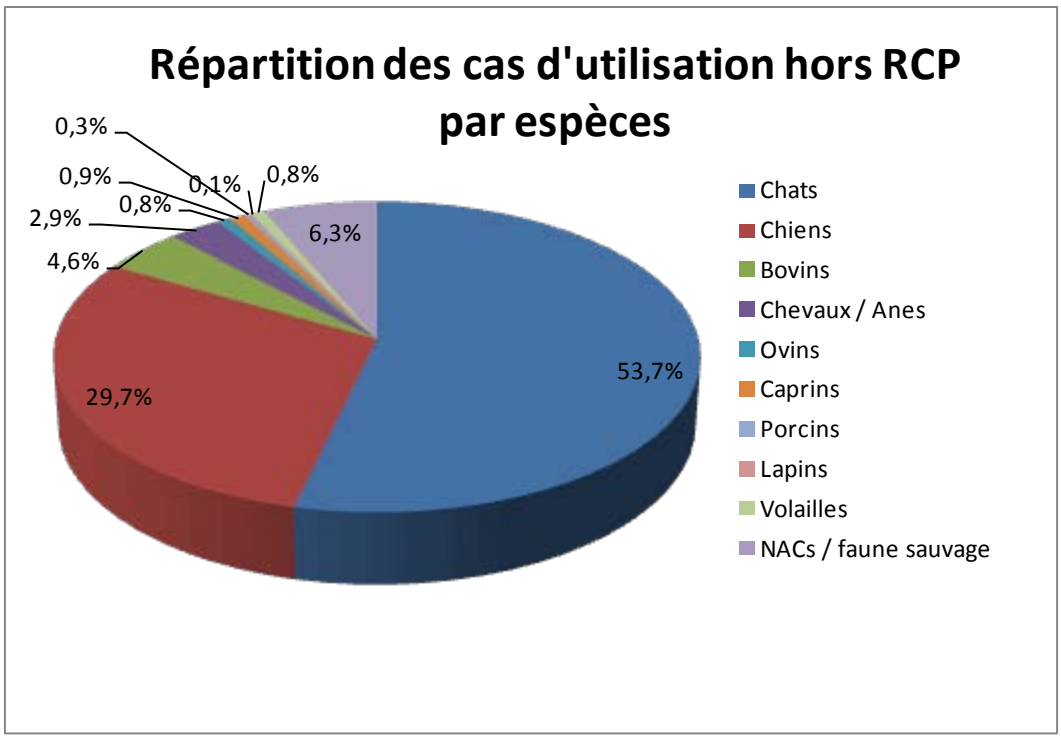
Aucun problème environnemental n'a été déclaré en 2012.

Utilisations hors RCP

Le code de la santé publique (article L.5143-4) définit dans quelles conditions un vétérinaire peut prescrire l'utilisation d'un médicament en dehors des conditions de son autorisation. Sur l'ensemble des 3058 cas déclarés chez l'animal en 2012, 1028 concernaient des utilisations en dehors des conditions définies dans l'autorisation de mise sur le marché, ce qui représente environ 34 % des déclarations. Toutefois, ce nombre est probablement sous estimé, car, en dehors des cas évidents tels qu'une espèce de destination non prévue par l'AMM et en l'absence de la précision formelle de l'utilisation hors AMM, les effets indésirables sont considérés par défaut comme étant survenus à la suite d'une administration dans le cadre de l'autorisation du médicament.

Les espèces concernées sont principalement les chats (54 % des déclarations), les chiens (30 %) et les bovins (5 %). Cette répartition par espèce est tout à fait comparable aux résultats obtenus en 2011 avec respectivement 52, 32 et 6 % chez ces trois espèces.

On peut également noter que 6,3 % des déclarations hors RCP concernent les Nacs / faune sauvage alors que ces derniers ne représentent que 1 % du total des déclarations survenues chez les animaux en 2012. Ce résultat n'est pas surprenant dans la mesure où peu de médicaments vétérinaires sont autorisés chez ces espèces mineures. Ces déclarations concernent principalement les lapins de compagnie et les furets.



La très nette prédominance de l'espèce féline dans ces chiffres tient en partie aux nombreux cas (244) déclarés suite à l'utilisation hors AMM d'antiparasitaires pour chiens à base de perméthrine chez des chats. Si l'on exclut les données correspondantes, la part relative des chiens et des chats dans les effets déclarés après utilisation hors AMM de médicaments vétérinaires s'équilibre à hauteur de 39 % pour chacune de ces espèces.
Toutefois, même en écartant les cas perméthrine, les antiparasitaires restent impliqués dans la grande majorité (environ les 2/3) des usages hors AMM déclarés chez des chats : il s'agit principalement de surdosages, d'usage chez des chats de produits destinés aux chiens et/ou d'erreur d'administration (ingestion de produits prévus pour application cutanée).

Ces tendances se retrouvent chez le chien, pour lesquels les antiparasitaires représentent également à eux seuls plus de la moitié des cas déclarés d'usages hors AMM, avec des motifs très comparables : principalement des erreurs de dosage, l'utilisation chez le chien de produits destinés à d'autres espèces (souvent les bovins ou les chevaux) et l'ingestion (accidentelle par l'animal ou suite à une erreur d'administration) de médicaments à usage externe.

Chez les bovins, la part respective des différentes classes thérapeutiques est plus équilibrée, et aucune ne se distingue de manière aussi évidente que pour les carnivores domestiques. Globalement, les motifs d'usage hors AMM sont essentiellement des erreurs de dosage et le non-respect des indications thérapeutiques des produits et/ou de leurs voies d'administration.

IV - LES MÉDICAMENTS LES PLUS CITES DANS LES CAS GRAVES 2012

Le tableau ci-après (cf. page 44) récapitule les 35 médicaments vétérinaires qui ont été mentionnés dans au moins **10 cas graves** en 2012.
Pour comptabiliser les cas graves, une recherche sur le nom de gamme a été réalisée, puis un regroupement de tous les médicaments qui ne diffèrent entre eux que par le dosage (ou la concentration).
Ainsi, plusieurs médicaments correspondent aux noms de gammes citées ci-dessous :

- Advantix spot-on : 4 pipettes (Advantix très petit chien, Advantix petit chien, Advantix chien moyen et Advantix grand chien) ;
- Atopica : 3 capsules (25 mg, 50 mg et 100 mg) ;
- Certifect : 4 pipettes (Certifect chien 2-10 kg, Certifect chien 10-20 kg, Certifect chien 20-40 kg et Certifect chien 40-60 kg) ;
- Comfortis : 5 comprimés à croquer (270 mg, 425 mg, 665 mg, 1040 mg et 1620 mg) ;
- Milbémax comprimés : 2 comprimés (Milbémax comprimés pelliculés pour petits chats et chatons et Milbémax comprimés pelliculés pour chats) ;
- Prévicox comprimés : 2 comprimés à croquer (57 mg et 227 mg) ;
- Profender comprimés : 3 comprimés (Profender comprimés pour petits chiens, Profender comprimés pour chiens moyens et Profender comprimés pour grands chiens) ;
- Profender spot-on : 3 pipettes (Profender solution spot-on pour petits chats, Profender solution spot-on pour chats moyens et Profender solution spot-on pour grands chats) ;
- Stronghold : 6 pipettes (15 mg, 30 mg, 45 mg, 60 mg, 120 mg et 240 mg) ;
- Trocoxil : 5 comprimés à croquer (6 mg, 20 mg, 30 mg, 75 mg et 95 mg) ;
- Zolétil : 3 dosages de solution injectable (20, 50 et 100).

Sur ces 35 médicaments vétérinaires recensés, 27 concernent uniquement les animaux de compagnie dans les espèces de destination autorisées, 5 concernent uniquement les productions animales et 3 sont destinés aux deux catégories précédentes.
En terme de classe thérapeutique, 16 des médicaments cités sont des vaccins, 10 des antiparasitaires (internes ou externes) et 3 des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

A partir de ce classement, le risque que représente l'emploi de ces médicaments vétérinaires a été évalué. Ce risque s'estime à l'échelle d'une population par :

- des critères d'ordre quantitatif : calcul de l'incidence des effets indésirables, c'est-à-dire sur une période donnée, le rapport du nombre d'animaux présentant ces effets indésirables au nombre d'animaux traités ;
- des critères qualitatifs : étude du profil clinique des réactions observées.

$$Incidence = \frac{Nombre\ d'animaux\ affectés\ après\ administration\ du\ médicament\ *}{Nombre\ d'animaux\ traités\ pendant\ la\ période}$$

* : Nombre d'animaux affectés pour lesquels l'imputation du « médicament » est A, B, O ou O1. Ne sont pas pris en compte dans ce calcul les cas pour lesquels il a été mis en évidence que le médicament administré n'était pas responsable de l'effet indésirable (sont donc exclues les déclarations pour lesquelles le médicament évalué a été imputé « N »).

Le nombre d'animaux traités est calculé à partir du volume des ventes du médicament. Pour un médicament « isolé » et autorisé pour une seule espèce, le calcul du nombre d'animaux traités est relativement aisé.

Lorsque les déclarations mettent en évidence des effets indésirables survenus chez une espèce non autorisée, aucune estimation du volume de vente pour cette espèce ne peut être réalisée. Le nombre total de vente est attribué à l'espèce de destination autorisée et ne permet pas d'estimer la fréquence d'apparition d'effets indésirables chez une espèce non autorisée. L'incidence n'est donc pas un paramètre pertinent pour évaluer le risque chez une espèce non autorisée. Dans ce cas particulier, l'évaluation portera sur la gravité des signes cliniques observés, le nombre de déclarations et son évolution au cours du temps.

Il convient toutefois de garder à l'esprit que l'incidence demeure une donnée relative. En effet, les modalités du calcul employé sont fondées, à un instant donné, sur le nombre de cas déclarés (et non sur le nombre réel de cas, qui demeure inconnu) et sur une estimation du nombre d'animaux traités. En fonction du médicament concerné, cette estimation sera plus ou moins facile à quantifier. Entre un médicament autorisé pour une seule espèce en une prise unique et un autre autorisé pour plusieurs espèces et/ou avec une posologie liée au poids de l'animal, et/ou avec plusieurs schémas posologiques autorisés, l'estimation du nombre d'animaux traités va être plus ou moins proche de la réalité.
Dans ce chapitre, pour les médicaments autorisés pour plusieurs espèces de destination, le calcul de l'incidence a d'abord été effectué par espèce. Ces incidences spécifiques par espèce n'ayant pas mis en évidence de phénomènes notables pour des couples produits/espèces-cibles, le tableau présente une incidence cumulée toutes espèces-cibles confondues.

Les catégories de fréquence des effets indésirables sont définies de la façon suivante, à partir des valeurs d'incidence calculées :

- **Très fréquent** si plus d'un animal sur 10 traités est susceptible de présenter une réaction
- **Fréquent** si 1 à 10 animaux sur 100 traités sont susceptibles de présenter une réaction
- **Peu fréquent** si 1 à 10 animaux sur 1 000 traités sont susceptibles de présenter une réaction
- **Rare** si 1 à 10 animaux sur 10 000 traités sont susceptibles de présenter une réaction
- **Très rare** si moins d'1 animal sur 10 000 est susceptible de présenter une réaction

Classement par ordre alphabétique des médicaments vétérinaires cités dans au moins 10 cas graves en 2012

Médicament	Espèce(s) de destination	Voie d'administration	Classe thérapeutique	Fréquence des cas graves
Advantix spot on	Chien	Cutanée	Ectoparasiticide	Très rare
Atopica	Chien	Orale	Immuno-suppresseur sélectif	Très rare
Bovilis bovigrip	Bovin	Injectable	Vaccin	Rare
BTVPur Alsap 1-8	Bovin, Ovin	Injectable	Vaccin	Très rare
Canigen DHPPI/L	Chien	Injectable	Vaccin	Très rare
Canileish	Chien	Injectable	Vaccin	Rare
Carbésia	Bovin, Chien	Injectable	Antiprotozoaire interne	Très rare
Certifect	Chien	Cutanée	Ectoparasiticide	Très rare
Closamectin pour on bovins	Bovin	Cutanée	Endectocide	Très rare
Comfortis	Chien, Chat	Orale	Ectoparasiticide	Rare
Convenia	Chien, Chat	Injectable	Antibiotique	Très rare
Enduracell 7	Chien	Injectable	Vaccin	Très rare
Eurican CHPPI2	Chien	Injectable	Vaccin	Très rare
Eurican CHPPI2-L	Chien	Injectable	Vaccin	Très rare
Eurican CHPPI2-LR	Chien	Injectable	Vaccin	Très rare
Frontline combo spot on chat	Chat	Cutanée	Ectoparasiticide	Très rare
Imalgène 1000	Chien, Chat, Bovin, Ovin, Caprin, Equin, Porcin, animaux de laboratoire, animaux sauvages, oiseaux	Injectable	Anesthésique/ sédatif	Rare
Imavéral	Chat, Chien, Bovin, Equin	Cutanée	Antifongique	Rare
Leukocell 2	Chat	Injectable	Vaccin	Très rare
Métacam 5 mg/ml solution injectable pour chiens et chats	Chien, Chat	Injectable	AINS	Très rare
Milbémax comprimés	Chat	Orale	Endoparasiticide	Très rare
Nobi vac lepto	Chien	Injectable	Vaccin	Rare
Nobi-vac CHPPI	Chien	Injectable	Vaccin	Très rare
Nobivac myxo-RHD	Lapin	Injectable	Vaccin	Rare
Prévicox comprimés	Chien	Orale	AINS	Très rare

Médicament	Espèce(s) de destination	Voie d'administration	Classe thérapeutique	Fréquence des cas graves
Profender comprimés	Chien	Orale	Endoparasiticide	Très rare
Profender spot on	Chat	Cutanée	Endoparasiticide	Très rare
Purevax RCP FELV	Chat	Injectable	Vaccin	Très rare
Purevax RCPCH FELV	Chat	Injectable	Vaccin	Très rare
Stop M	Bovins	Injectable	Antibiotique	Très rare
Stronghold	Chien, Chat	Cutanée	Endectocide	Très rare
Trocoxil	Chien	Orale	AINS	Peu fréquente
Vanguard 7	Chien	Injectable	Vaccin	Très rare
Versifel CVR	Chat	Injectable	Vaccin	Très rare
Zolétil	Chien, Chat	Injectable	Anesthésique/ sédatif	Très rare

Remarque : le vaccin Pregsure BVD® devrait également figurer dans ce tableau, celui-ci ayant été cité dans plus de dix cas graves en 2012. Toutefois, les effets rapportés apparaissant très tardivement après l'administration (pancytopénie néonatale bovine chez des veaux nés de mères vaccinées dans les mois/années précédents) et le produit ayant été retiré de la commercialisation depuis l'été 2010, aucun calcul d'incidence ne peut être réalisé pour l'année 2012.

Parmi les 35 médicaments vétérinaires figurant dans ce classement, 10 médicaments étaient déjà cités en 2011 : Advantix spot on, BTVPur Alsap 1-8, Enduracell 7, Eurican CHPPI2, Eurican CHPPI2-L, Eurican CHPPI2-L-R, Frontline combo spot-on chat, Prévicox comprimés, Purevax RCP FELV, Trocoxil et Zolétil. Pour ces médicaments, la fréquence des effets indésirables enregistrée est restée la même sauf pour l'Enduracell 7 qui est passé de la fréquence rare à très rare.
En ce qui concerne ADVANTIX SPOT ON, comme en 2011, la grande majorité des effets indésirables graves enregistrés concernent des chats (96,5 % des animaux affectés en 2012), alors que ce médicament est contre-indiqué chez cette espèce.
En parallèle, il est à noter qu'en 2012, 25 nouveaux médicaments ont enregistré un nombre de cas graves supérieur ou égal à 10. Toutefois, il faut garder à l'esprit que le nombre de déclarations n'est pas un critère suffisant pour estimer un risque potentiel lié à l'utilisation d'un médicament et qu'il faut également prendre en compte le nombre d'animaux traités, les effets mentionnés dans le RCP ainsi que l'évolution des données au cours du temps.

Parmi les 35 médicaments ayant été cités dans au moins dix cas graves en 2012, aucun ne correspond pour autant à une incidence supérieure à un cas pour 100 animaux traités. La grande majorité est même en-dessous d'un cas pour 10 000 (fréquence très rare).

En 2012, huit médicaments ont une incidence supérieure à un cas pour 10.000 : le TROCOXIL®, le CANILEISH®, le COMFORTIS® et le NOBIVAC MYXO-RHD® qui bénéficient d'une AMM centralisée, le BOVILIS BOVIGRIP®, l'IMALGENE 1000®, l'IMAVERAL® et le NOBI VAC LEPTO® qui disposent d'une AMM purement nationale. Il faut noter que seul le TROCOXIL® avait une incidence de cet ordre en 2011.

Pour ces huit médicaments, un rappel de la situation est présenté ci-après.

TROCOXIL® est un anti-inflammatoire non stéroïdien, qui comprend une gamme de cinq comprimés à croquer (6, 20, 30, 75 et 95 mg) uniquement destinés au chien. La substance active est le mavacoxib de la famille des coxibs, inhibiteurs de la cox-2 (cyclo-oxygénase) qui stimule la synthèse des prostaglandines médiateurs de l'inflammation.
De part leur mode d'action, les anti-inflammatoires non-stéroïdiens sont susceptibles d'interférer avec les mécanismes de protection des muqueuses digestives, augmentant ainsi le risque de survenue d'ulcères gastriques et/ou duodénaux. Ils peuvent également modifier le flux sanguin au niveau des glomérules rénaux et ainsi être à l'origine d'insuffisance rénale aigüe. Ces effets ne sont pas spécifiques du Trocoxil ; néanmoins ils sont bien connus et documentés dans le résumé des caractéristiques du produit et dans la notice.
La grande majorité des cas déclarés en 2012 ont décrit ce type de symptômes.

CANILEISH® est un vaccin contre la leishmaniose canine. A la suite des déclarations enregistrées, le RCP de ce médicament a été complété en 2012 (cf. V – 4).
Dans leur grande majorité, les cas enregistrés en 2012 par l'Anses-ANMV suite à l'utilisation de ce vaccin ont fait état de réactions d'hypersensibilité, de type œdèmes allergiques et/ou choc anaphylactique (pouvant être mortels). Néanmoins, ces effets sont liés à la sensibilité propre de certains animaux qui, même s'ils sont mentionnés dans le RCP, ne sont absolument pas spécifiques du Canileish. En effet, des cas comparables sont rapportés régulièrement avec pratiquement tous les types de médicaments (et notamment les vaccins).

COMFORTIS® est un antiparasitaire oral contre les puces chez les chiens et les chats, comprenant une gamme de cinq comprimés à croquer (270 mg, 425 mg, 665 mg, 1040 mg et 1620 mg). La substance active est le spinosad.
Les effets déclarés en 2012 ont principalement concernés le chien, avec un profil symptomatologique assez conforme aux mentions du RCP : léthargie, ataxie, anorexie, vomissements… Toutefois, plusieurs cas faisant état de symptômes plus inattendus (dont des troubles ophtalmologiques) ont également été identifiés et font l'objet d'investigations au niveau européen.

NOBIVAC MYXO-RHD est un vaccin vivant de la myxomatose et de la maladie hémorragique des lapins.
Les évènements indésirables en lien avec ce vaccin se répartissent principalement en deux catégories : des suspicions de réactions post-vaccinales et des suspicions de défauts d'efficacité.
Le nombre de cas déclarés est à interpréter avec prudence car la commercialisation de ce vaccin est récente (absence de recul sur les données de pharmacovigilance). L'expertise de ces données est en cours au niveau européen.

BOVILIS BOVIGRIP est un vaccin inactivé contre les affections respiratoires des bovins dues aux virus RSB et parainfluenza-3 et à *Mannheimia haemolytica.*
De façon assez comparable au précédent, ce vaccin a principalement donné lieu à des effets indésirables déclarés de deux types :

- Réactions post-vaccinales d'hypersensibilité, provoquant généralement des troubles respiratoires marqués et pouvant être mortels. Bien que non-mentionnés spécifiquement dans le RCP, ces effets sont assez bien connus avec les vaccins ;
- Suspicions de manques d'efficacité. Toutefois, compte-tenu de l'étiologie multifactorielle des affections respiratoires des bovins (et des informations parfois insuffisantes concernant les protocoles vaccinaux), il est souvent délicat d'objectiver un réel défaut de protection vaccinale.

IMALGENE 1000 est un anesthésique général injectable à base de kétamine autorisé chez de multiples espèces (chiens, chats, bovins, ovins, caprins, équins, porcins, animaux de laboratoire, animaux sauvages et oiseaux).
Du fait de son mode d'action, ce médicament est susceptible d'induire une dépression cardio-respiratoire marquée. Cela peut également se trouver renforcée par l'utilisation (fréquente) de protocoles combinés impliquant d'autres molécules (xylazine, médétomidine…). Le risque de complications per anesthésiques qui en résultent est bien connu (et mentionné dans le RCP) et justifie la surveillance particulière mise en place lors des anesthésies. Néanmoins la survenue d'accidents anesthésiques reste inévitable, même si leur fréquence est limitée.

IMAVERAL est un antimycosique externe, dont la substance active est l'énilconazole, autorisé pour le traitement de dermatophytoses chez les chats, chiens, bovins et équins.
La symptomatologie des effets indésirables déclarés en 2012 pour ce produit reste assez conforme aux mentions du RCP, avec essentiellement des signes digestifs (hypersalivation, vomissements, anorexie) et nerveux (léthargie, ataxie, convulsions). Quelques cas ont impliqué des mortalités, notamment lors d'utilisation chez des espèces non-cibles (dindes, lapins).

NOBI VAC LEPTO est un vaccin inactivé contre la leptospirose du chien due à *Leptospira interrogans* sérogroupes Canicola et Icterohaemorrhagiae.
Comme pour la grande majorité des vaccins, les principaux effets indésirables rapportés ont été des réactions d'hypersensibilité post-vaccinales (œdèmes allergiques, anaphylaxie) et des réactions locales au site d'injection (conformes aux mentions du RCP). Quelques cas de suspicions de défauts d'efficacité ont également été enregistrés, mais ils sont souvent délicats à interpréter, compte-tenu notamment de la variété des souches de leptospires (le vaccin ne protégeant efficacement que contre deux sérogroupes spécifiques de *Leptospira interrogans*).

Concernant les médicaments dont l'incidence en 2011 était supérieure à 1 cas pour 1000, mais qui n'apparaissent pas dans le classement 2012, leur suivi est présenté ci-dessous :

PORCILIS AR-T DF® est un vaccin indiqué dans la prévention de la rhinite atrophique progressive chez le porcelet par vaccination des mères. En 2010, le vecteur utilisé pour exprimer la « protéine dO » de la toxine dermonécrotique a été modifié. Suite à ce changement, une augmentation du nombre de déclarations d'effets indésirables avait été constatée en 2011, majoritairement en France et faisant état d'avortements et de réactions de type anaphylactique. Suite à l'expertise de ces données au niveau européen, le CVMP a recommandé l'ajout en rubrique « Effets indésirables » du RCP de la phrase : *« Dans de très rares cas, des réactions de type anaphylactique et des avortements ont été rapportés. »*
Toutefois, au 1er juillet 2013, la demande de modification du RCP correspondante n'a pas été déposée.

IMPROVAC® est un vaccin destiné à la castration du porc (alternative à la castration physique). En 2011, une augmentation de l'incidence des effets indésirables, liée à des réactions de type anaphylactique avait été observée en France tandis que les autres Etats Membres n'étaient pas concernés. De plus, dans certains des cas déclarés, la réaction n'était pas observée dès la première injection.
Ce type de réaction figure déjà au RCP d'IMPROVAC®, mais avec la fréquence « très rare » et la précision que les animaux réagissent en général à la première injection mais pas aux suivantes. L'expertise au niveau européen des données de pharmacovigilance en 2012 n'a pas confirmé cette tendance : l'incidence des réactions de type anaphylactique est redevenue très rare partout en Europe, et la grande majorité a bien lieu après la première injection uniquement. Le CVMP n'a donc pas recommandé de modification du RCP, qui mentionne toujours :
« Dans de très rares cas, des réactions de type anaphylactique (dyspnée, collapsus, cyanose et hypersalivation associés ou non avec des convulsions ou des vomissements) ont été observés dans les minutes suivant la première vaccination et pouvant durer jusqu'à 30 minutes. Chez un petit nombre d'animaux, ces réactions ont entrainé la mort, cependant la plupart des animaux ont récupéré sans traitement et n'ont pas semblé réagir aux vaccinations ultérieures. »

V – LES DOSSIERS MARQUANTS DE 2012

V-1 Exonération de la réglementation des substances vénéneuses destinées à la médecine vétérinaire

Le code de la santé publique et notamment les articles L.5132-1 et R. 5132-2 prévoient la classification par arrêté de certaines substances ou préparations, entrant dans la composition des médicaments, comme substances vénéneuses et le cas échéant la possibilité de les exonérer, sous certaines conditions, des obligations qui découlent de cette classification. Lorsqu'un arrêté d'inscription ou d'exonération concerne le médicament vétérinaire, le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé sollicite l'avis de l'Anses avant de le proposer à la signature des ministres compétents.

L'Anses a été saisie le 16 janvier 2012 par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé d'une demande d'avis concernant un projet d'arrêté portant exonération de la réglementation des substances vénéneuses de certaines substances entrant dans la composition des médicaments vétérinaires.

Les substances actives contenues dans les médicaments vétérinaires sont, à de rares exceptions, classées comme substances vénéneuses sur la base des classifications induites pour les utilisations pour le médicament à usage humain. Il existe par contre, des dispositions spécifiques en matière d'exonération, découlant d'un arrêté du 20 juillet 1949 modifié par un arrêté du 3 décembre 1986.

Les ministères chargés de l'agriculture et de la santé ont souhaité procéder à une révision de ces dispositions et des listes de substances ou préparations concernées en raison du caractère obsolète au plan thérapeutique des substances exonérées et du recul en matière de pharmacovigilance sur certains médicaments.

Un groupe de travail a été instauré par les ministères pour faire un bilan des conditions d'utilisation des médicaments vétérinaires exonérés, essentiellement à destination des animaux de compagnie et des propositions. Ce groupe de travail était composé de représentants des professionnels du médicament vétérinaire (Ordres des pharmaciens et des vétérinaires, Syndicats représentatifs des vétérinaires libéraux et des pharmaciens d'officine, SIMV), de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et de l'Agence nationale du médicament vétérinaire. Après concertation une liste de médicaments éligibles aux règles d'exonération a été proposée à l'Agence nationale du médicament vétérinaire pour évaluation.

Dans ce cadre, l'Agence nationale du médicament vétérinaire a été chargée de procéder, en lien avec la Commission nationale des médicaments vétérinaires, à une évaluation scientifique des exonérations existantes et de celles demandées par les professionnels de santé.

Les critères d'évaluation retenus ont été les suivants :

- les indications thérapeutiques, la posologie et la durée de traitement ;
- le contenu du RCP, quand il existe, en particulier les rubriques « contre-indications » et « effets indésirables » ;
- **les données de pharmacovigilance** ;
- la nécessité ou non d'un examen vétérinaire préalable ;

- la taille des présentations (nombre de comprimés, volume….) en lien avec les posologies et les durées de traitement.

Le résultat de ces travaux a été transmis à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé en vue de l'élaboration de l'arrêté qui fait l'objet de la saisine.

Cet exercice a conduit à la publication de l'arrêté du 24 avril 2012 portant exonération de la réglementation des substances vénéneuses destinées à la médecine vétérinaire qui a abrogé l'arrêté du 20 juillet 1949 modifié par l'arrêté du 3 décembre 1986.

Les listes de substances exonérées sont réduites drastiquement par rapport aux listes précédentes. Un certain nombre de substances actives initialement exonérées ne le sont plus ou leurs conditions d'exonération ont été modifiées. D'autres substances vénéneuses sont exonérées pour la première fois. Ont ainsi été supprimés les psychotropes ou stupéfiants, les corticoïdes, les antibiotiques, les anesthésiques locaux, les AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) et les produits pour la prévention des chaleurs en raison des risques de mésusage ou des cas de pharmacovigilance rencontrés. Sont essentiellement conservés les médicaments antiparasitaires sous forme orale avec adjonction de nouvelles substances appartenant à cette classe thérapeutique.

Les doses retenues sont conformes aux dosages unitaires utilisés et validés par l'autorisation de mise sur le marché. Les quantités remises au public sont compatibles avec un traitement ponctuel adapté aux indications.

La liste des médicaments concernés par ces différentes modifications de conditions de délivrance est disponible sur le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

V – 2 Les intra-mammaires hors lactation

Courant 2011, des déclarations faisant état de vaches mortes des suites de mammites suraiguës survenues au tarissement, après administration de pommades intramammaires dites « hors lactation », ont été reçues par l'ANMV. Ces déclarations posaient des problèmes d'interprétation en termes d'implication du médicament en lui-même, du traitement (geste médical), et de l'environnement de la vache (conditions d'hygiène, éloignement de l'ambiance de traite). En effet, pour un des titulaires d'AMM concerné, le germe à l'origine de la mammite suraiguë (*Pseudomonas aeruginosa* en général) préexistait dans la mamelle avant traitement et l'arrêt de la traite entraînait l'accumulation de toxines dans la mamelle. La mort qui pouvait alors être observée était donc sans lien avec le médicament, ou avec le traitement. A contrario, la Commission Nationale de Pharmacovigilance Vétérinaire concluait, dans son rapport de 2005, que la colonisation de la mamelle avait lieu pendant ou juste après le traitement, et que le rôle du médicament était donc possible.

Ces deux approches peuvent tout à fait coexister : dans certains cas, le quartier peut avoir été contaminé par *Pseudomonas aeruginosa* au moment du tarissement (par exemple lors de l'administration du produit intramammaire) et dans d'autres cas, il peut l'avoir été préalablement. Dans les deux cas toutefois, les réactions locales au niveau du quartier liées à l'arrêt brutal de la traite (œdème, douleur, perte de lait…) associées à la résistance intrinsèque de *Pseudomonas aeruginosa* aux antibiotiques utilisés permettent la prolifération des *Pseudomonas* dans le quartier et la survenue d'une mammite suraigüe pouvant être mortelle.

Suite à une demande d'un des titulaires concernés au sujet de la possibilité d'imputer en « N » ces déclarations, la Commission nationale du médicament vétérinaire conclut lors de sa session d'octobre 2011 que l'imputation des effets indésirables doit prendre en compte le rôle du traitement au sens large, incluant de ce fait les modalités d'administration et que ce type de cas ne peut être imputé « N-Improbable ». De plus, la Commission nationale du médicament vétérinaire a également demandé que des précisions sur la possibilité de survenue de mammites malgré le traitement soient ajoutées dans le RCP de tous les médicaments hors lactation.

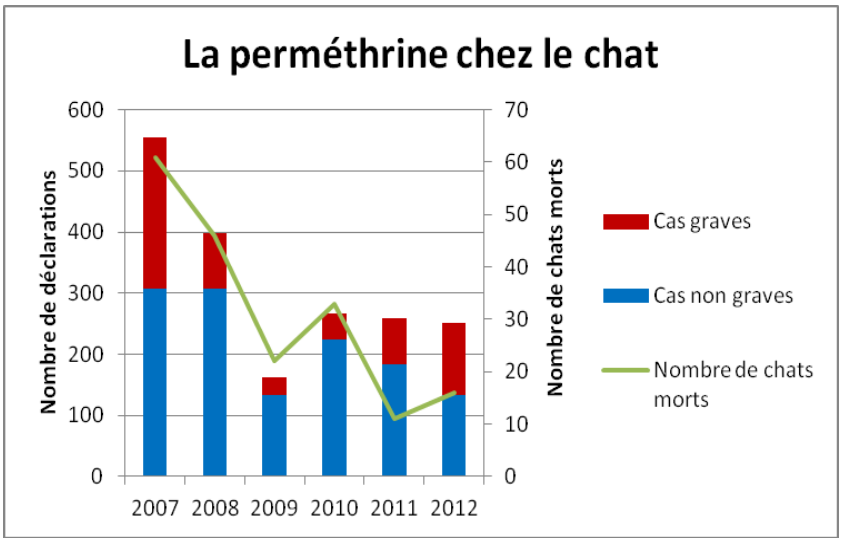
Suite à cet avis, l'Anses-ANMV a, courant 2012, modifié les RCP de tous les intramammaires hors lactation autorisés en France afin d'inclure dans la rubrique « Précautions particulières d'emploi chez les animaux », les informations suivantes :

« L'efficacité du produit n'a été établie que contre les germes mentionnés dans les indications (rubrique 4.2). En conséquence, la survenue après le tarissement d'une mammite grave [pouvant être mortelle] due à d'autres germes, en particulier Pseudomonas aeruginosa, reste possible.

Pour diminuer ce risque, les règles d'asepsie lors de l'administration du produit doivent être scrupuleusement respectées ; une surveillance des vaches dans les jours suivant le tarissement et leur maintien dans un environnement hygiénique éloigné de l'ambiance de traite doivent également être assurés ».

V – 3 La perméthrine chez le chat

La perméthrine est un antiparasitaire autorisé chez le chien qui peut provoquer des effets indésirables graves chez les chats et entraîner leur mort. Cette toxicité est liée à une incapacité des chats à éliminer certains composés comme la perméthrine. Les chats affectés présentent majoritairement des troubles nerveux (tremblements, convulsions, ataxie, agitation, hyperesthésie, coma) associés ou non avec des signes digestifs tels que l'hypersalivation.
Après examen des données de pharmacovigilance, la Commission Nationale de Pharmacovigilance Vétérinaire, saisie par l'ANMV, a recommandé en 2003 l'amélioration de la lisibilité des emballages pour la contre-indication relative au « chat ». Elle a suggéré également l'ajout de mentions supplémentaires relatives aux effets indésirables susceptibles d'être observés chez le chat [« *peut entraîner des convulsions pouvant être mortelles* »] et à la conduite à tenir si des effets indésirables surviennent chez le chat [« Laver le chat avec un shampooing ou de l'eau savonneuse. Consulter rapidement votre vétérinaire traitant. »]



Suite à l'avis de la Commission, d'une part des actions de communication ont été réalisées (encart dans le numéro 2 de la Lettre de la pharmacovigilance vétérinaire et dans le communiqué de presse de l'ANMV du 11 juillet 2006) et d'autre part, des décisions de modification d'office des autorisations de mise sur le marché des médicaments concernés ont été préparées par l'ANMV imposant de nouvelles règles d'étiquetage à compter de janvier 2007.

A partir de 2007, le nombre de cas enregistrés décroit. Entre 2007 et 2009, la diminution des volumes de vente des principaux médicaments incriminés ne permet pas d'expliquer la baisse observée du nombre de cas déclarés sur cette période.

Toutefois, on enregistre toujours des déclarations d'effets indésirables chez le chat (258 en 2012 dont 121 ont été jugées graves). Afin de rappeler la toxicité des antiparasitaires à base de perméthrine chez le chat, l'Anses-ANMV a publié, en juin 2013, un nouveau communiqué de presse.

V – 4 Les modifications d'AMM liées aux données de pharmacovigilance et notifiées en 2012

FELIGASTRYL® : il s'agit de comprimés d'ésérine destinés au traitement de l'obstruction intestinale due aux poils chez le chat. Pour ce médicament ancien (autorisation délivrée en 1984), le RCP mentionnait que les effets indésirables étaient non connus. Or, l'évaluation d'un Rapport Périodique Actualisé de Sécurité couvrant une période de trois ans a fait apparaître l'enregistrement de 15 déclarations d'effets indésirables dont un cas grave. Ces 15 déclarations citent essentiellement comme effet indésirable de l'agitation, de l'hyperactivité, de l'excitation ou des tremblements musculaires, avec une incidence d'environ un cas sur 25 000 animaux traités (incidence dite « très rare »). L'ANMV a donc demandé au titulaire de mettre à jour la rubrique « Effets indésirables » du RCP de FELIGASTRYL® et cette dernière a été modifiée comme suit :

« Dans de rares cas, des troubles neurologiques, tels que de l'hyperactivité, de l'agitation, des tremblements musculaires liés aux propriétés anticholinestérasiques de l'ésérine peuvent survenir. »

CALMIVET COMPRIMES® est un médicament à base d'acépromazine utilisé comme tranquillisant chez les chiens et les chats, en particulier en prévision de longs trajets en transport, qui se présente sous la forme de petits comprimés. En 2011, le bilan des cas d'intoxications chez les enfants dus à des médicaments vétérinaires a fait apparaître que ce médicament était impliqué dans trois cas d'intoxication (deux ingestions accidentelles et une volontaire), dont deux cas de gravité dite « modérée » (somnolence) et un cas sévère (score de Glasgow à 7).
Le RCP a été modifié comme suit :

- au niveau du conditionnement : *« Tenir hors de la portée et de la vue des enfants. »*
- au niveau du RCP, rubrique 4.5 ii : *« Ne pas laisser les enfants jouer avec les comprimés. En cas d'ingestion accidentelle d'un comprimé, contacter immédiatement votre médecin et lui montrer la notice. »*

CANILEISH® : pour ce vaccin contre la leishmaniose canine bénéficiant d'une AMM centralisée, la France agit comme rapporteur au niveau européen et est donc responsable de la surveillance post-AMM. Après un an de commercialisation, les données de pharmacovigilance récoltées à l'échelle européenne ont mis en évidence la survenue possible après administration de réactions de nécrose cutanée, dont certaines pouvaient être graves de part leur étendue ou leur profondeur nécessitant des soins locaux compliqués voire des interventions chirurgicales, et/ou leur association avec des signes systémiques. Le RCP de **CaniLeish®** a donc été modifié comme suit :
« Après l'injection, des réactions locales modérées et transitoires peuvent survenir telles que : oedème, nodule, douleur à la palpation ou érythème. Ces réactions régressent spontanément en 2 à 15 jours. ***Dans de très rares cas, une réaction plus sévère au site d'injection (nécrose au site d'injection, vascularite) a été rapportée.*** *[…]».*

COXEVAC® : pour ce vaccin contre la fièvre Q destiné aux bovins et caprins bénéficiant d'une AMM centralisée, la France agit comme rapporteur au niveau européen et est donc responsable de la surveillance post-AMM. En 2011 et 2012, les données de pharmacovigilance ont montré, principalement aux Pays Bas, des cas de chute de production laitière chez des chèvres vaccinées, allant jusqu'à la réforme des animaux dans les cas les plus graves. En conséquence, sur recommandation du CVMP, le RCP de COXEVAC® a été modifié afin de faire figurer ce risque spécifique aux chèvres en rubrique « Précautions particulières d'emploi » :
« Dans les conditions du terrain, la vaccination avec Coxevac a fréquemment été suivie d'une diminution de la production de lait chez les chèvres. Des précautions doivent être prises pour réduire le stress autant que possible lors de l'administration du produit puisqu'il contribue à cet effet indésirable. »

CERTIFECT® bénéficie également d'une AMM centralisée pour laquelle la France est rapporteur. Il s'agit d'un spot-on antiparasitaire contenant du fipronil, de l'amitraz et du S-méthoprène, destiné au traitement et à la prévention des infestations par les puces et les tiques chez le chien, et pour lequel la rubrique « Effets indésirables » du RCP mentionne des effets secondaires classiques de l'amitraz, qui sont présentés comme pouvant survenir après léchage du produit. Or, l'analyse des données de pharmacovigilance fait apparaître de nombreux cas d'effets indésirables typiques de l'amitraz chez les chiens traités, parmi lesquels très peu de cas où un léchage du produit est suspecté ou confirmé. En 2012, le CVMP a donc recommandé la reformulation du libellé du RCP afin de ne pas restreindre les possibles effets indésirables aux seuls cas où le chien a léché le produit.
Le titulaire de l'AMM a accepté cette recommandation et s'est engagé à déposer prochainement une demande de modification du RCP de CERTIFECT®.

ATOPICA 25mg/50mg/100mg® : ATOPICA gélules est un médicament à base de ciclosporine indiqué dans le traitement des manifestations chroniques de la dermatite atopique chez le chien. L'analyse des données de pharmacovigilance en 2012 pour ce médicament a mis en évidence des cas de diabète sucré chez des chiens traités, principalement des westies (West Highland white terriers) et principalement au Royaume Uni. Cette race étant elle-même à risque par rapport à la dermatite atopique, il n'est pas étonnant de la voir sur-représentée dans des cas d'effets indésirables dus à ATOPICA : il n'est donc pas évident d'affirmer l'existence d'un réel effet race pour cette potentielle complication de diabète sucré. Cependant, considérant qu'il s'agit d'une complication nécessitant un arrêt ou au moins une adaptation du traitement et une prise en charge adaptée la plus précoce possible, les rubriques « Effets indésirables » et « Précautions particulières d'emploi chez les animaux » du RCP d'ATOPICA gélules ont été respectivement complétées avec les phrases suivantes :
« De très rares cas de diabète ont pu être observés, principalement chez les westies (ou West Highland white terriers). »
« En cas d'apparition de diabète après traitement avec la spécialité (ex : polyurie ou polydipsie), la posologie doit être diminuée ou le traitement arrêté et un vétérinaire doit être consulté. »

VI – LES ACTIONS SPECIFIQUES 2012

Comme l'Anses-ANMV s'y était engagée, un effort particulier a été apporté sur les aspects communication. C'est ainsi qu'en 2012, en plus de la publication de son premier rapport annuel sur la pharmacovigilance vétérinaire, deux communiqués de presse ont également permis d'attirer l'attention des prescripteurs sur des médicaments.

CLOSAMECTIN pour on solution pour bovins® est un antiparasitaire à base d'ivermectine et de closantel indiqué dans le traitement des infestations mixtes chez les bovins. Fin 2011 puis courant 2012, l'ANMV a reçu des déclarations faisant état de symptômes neurologiques chez des bovins traités avec les doses recommandées dans le RCP, sans qu'il ait été observé de léchage. Ces symptômes, incluant des difficultés locomotrices, de l'ataxie, mais également des pertes de vision parfois irréversibles et des troubles du comportement alimentaire (anorexie) et de la digestion (diarrhée) sont tout à fait compatibles avec la toxicité connue du closantel en cas d'overdose, mais ils se produisent pourtant en l'absence de surdosage avéré. Ces cas, rapportés aux volumes de vente de ce médicament, représentaient environ un animal affecté pour 50.000 traités. Ces données de pharmacovigilance ont été discutées avec les experts de la CNMV. Bien que l'incidence soit très rare, la gravité des signes a conduit l'ANMV, sur avis de la CNMV, à communiquer rapidement auprès des professionnels de santé afin de les en informer et de les sensibiliser à déclarer ces cas.
D'autre part, après analyse des déclarations au niveau européen par l'Etat membre de référence pour ce médicament qui est le Royaume-Uni, le RCP de CLOSAMECTIN POUR ON a été modifié en 2012 afin d'ajouter respectivement aux rubriques « Effets indésirables » et « Précautions particulières d'emploi chez les animaux » les précisions suivantes :
« Dans de très rares cas, des troubles neurologiques tels que la cécité ont été observés après l'administration du produit. »
« Des précautions doivent être prises pour éviter un surdosage chez les animaux dû au volume administré, au déversement accidentel du produit ou à l'ingestion par voie orale car un surdosage peut induire des symptômes de toxicité tels qu'un manque de coordination et une cécité.
Il est recommandé de ne pas tondre les animaux avant le traitement afin de réduire le risque d'une absorption accrue du médicament et par conséquent de la biodisponibilité du produit et le risque d'ingestion par voie orale suite à léchage entre animaux. »

SERESTO® : les colliers SERESTO sont des médicaments antiparasitaires à base de fluméthrine et d'imidaclopride autorisés chez les chats et les chiens. Pour ces colliers commercialisés en France depuis le début 2012, l'Anses-ANMV a enregistré sur les six premiers mois de l'année, une série de réactions non graves chez des chats et des chiens.
Les titulaires d'AMM n'ayant pas d'obligation à transmettre au fil de l'eau les cas non graves à l'Anses-ANMV (ces derniers étant portés à la connaissance des autorités via les PSURs), les déclarations déjà enregistrées dans la base nationale ne permettaient pas d'avoir une vision exhaustive de la situation. En conséquence l'Anses-ANMV a demandé au titulaire de lui transmettre rapidement l'ensemble des déclarations non graves qui lui avaient été directement adressées et donc non portées à la connaissance de l'Anses-ANMV.

C'est ainsi que 149 cas non graves supplémentaires ont permis de compléter les données déjà présentes dans la base nationale.

L'analyse par les experts de l'Anses-ANMV et du CPVL a montré que les effets indésirables rapportés étaient principalement des réactions locales, plus fréquentes chez le chat (1 cas pour 374) que chez le chien (1 cas pour 3030). Les réactions constatées correspondent aux effets indésirables décrits dans la notice (dépilation, érythème, prurit), mais dans de très rares cas, la réaction locale observée est plus marquée (brûlure, ulcère). Chez le chien, les cas déclarés sont essentiellement des suspicions de manque d'efficacité du produit vis-à-vis des tiques (1 cas pour 1691 chiens traités).

Ces données de pharmacovigilance ont été discutées avec les experts de la CNMV et ont conduit à la publication d'un communiqué de presse afin d'informer les vétérinaires prescripteurs.

De plus, après analyse des déclarations au niveau européen par l'Etat Membre de Référence pour ce médicament qui est l'Allemagne, le RCP des colliers SERESTO a été modifié à l'été 2013 afin de compléter la rubrique « Effets indésirables (les modifications sont signalées en gras) comme suit:

« Occasionnellement, de légers troubles comportementaux pouvant inclure un grattage au site d'application, peuvent être observés chez les animaux non habitués à porter des colliers, durant les premiers jours qui suivent sa mise en place. *Veiller à ce que le collier ne soit pas trop serré.*

De légères réactions au site d'application comme un prurit, un érythème, une perte de poils, peuvent survenir. Ces réactions ont rarement été reportées chez le chien et peu fréquemment chez le chat, et disparaissent habituellement en 1 ou 2 semaines sans avoir à retirer le collier. *Dans certains cas, un retrait temporaire du collier peut être recommandé jusqu'à la disparition des symptômes.*

Dans de très rares cas chez le chien et de rares cas chez le chat, des réactions au site d'application telles que dermatite, inflammation, eczéma ou lésions peuvent survenir et dans ces cas, il est recommandé de retirer le collier.

Chez le chat, dans de rares cas, des réactions légères et transitoires comme la dépression, le changement de prise alimentaire, salivation, vomissement et diarrhée peuvent survenir au début.

Comme avec d'autres applications topiques, des dermatites allergiques de contact peuvent survenir chez des animaux hypersensibles. »

VII - LES EFFETS INDESIRABLES CHEZ L'HOMME EN 2012

Les effets indésirables chez l'homme peuvent survenir par contact avec les animaux traités, ou bien par contact direct avec le médicament vétérinaire lors de l'administration à l'animal, ou encore suite à une erreur de manipulation, un mésusage ou un abus du médicament vétérinaire.
Tout effet indésirable survenant chez l'homme suite à l'utilisation d'un médicament vétérinaire et porté à la connaissance d'un professionnel de santé ou d'un titulaire d'AMM doit être signalé à l'Anses-ANMV dans les 15 jours suivant leur déclaration.
L'Anses-ANMV ou le Centre de pharmacovigilance vétérinaire de Lyon reçoivent directement quelques déclarations d'effets indésirables chez des êtres humains suite à l'utilisation de médicaments vétérinaires mais la grande majorité de ces cas sont enregistrés dans le cadre de la réponse téléphonique d'urgence auprès des centres antipoison et de toxicovigilance français (CAPTV).
A partir des signalements d'expositions humaines recensées en 2012 par les CAPTV, une extraction des signalements liés aux médicaments vétérinaires, tels que hiérarchisés dans la Base nationale des produits et composition (BNPC) du système d'information des CAPTV, a été réalisée pour l'année 2012.
Les signalements d'expositions humaines à des médicaments vétérinaires collectées par les CAPTV sont peu fréquents puisqu'ils ne représentent que 0,6 % du total des signalements en 2012, soit 1190 cas. Sur ces 1190 cas enregistrés, des effets indésirables ont été signalés dans 380 cas, soit 32 %.

Aux 380 cas d'effets indésirables ainsi enregistrés par le réseau de toxicovigilance humaine, il convient d'ajouter 55 cas déclarés au réseau de pharmacovigilance vétérinaire, soit un total de 435 cas d'effets indésirables déclarés chez l'homme en 2012 suite à l'utilisation de médicaments vétérinaires.
L'ensemble des 435 cas d'effets indésirables concerne au moins 228 médicaments vétérinaires différents.

Les principales classes thérapeutiques concernées dans ces 435 déclarations sont les antiparasitaires (44 %,) les vaccins (23 %) et les euthanasiques (4 %). Les déclarations se répartissent ensuite entre les différentes autres classes thérapeutiques.

Cette répartition reflète assez logiquement les conditions d'utilisation de ces produits :

- Les antiparasitaires s'avèrent les médicaments vétérinaires le plus souvent concernés. Ce sont des produits qui sont largement utilisés lors de traitements de routine destinés à la population animale dans son ensemble (pas seulement les individus malades) et qui sont également fréquemment administrés par les propriétaires eux-mêmes.
- Les vaccins arrivent en seconde position avec essentiellement des injections accidentelles. Bien qu'il s'agisse d'une catégorie de produit dont l'utilisation concerne potentiellement tous les animaux (du fait de son objectif préventif et non curatif), sur les 101 vaccins vétérinaires cités, 98 % sont des produits destinés aux animaux de rente. Ce constat n'est pas surpenant dans la mesure où dans les filières industrielles, il s'agit généralement d'une vaccination de masse souvent réalisée par les éleveurs et non les vétérinaires.

Les symptômes décrits ont principalement été des irritations transitoires et relativement bénignes : signes essentiellement cutanés, oculaires et/ou respiratoires avec les antiparasitaires externes, ou réactions inflammatoires en cas d'injections accidentelles.

- Les euthanasiques représentent quant à eux une catégorie à part. En effet, les effets indésirables survenus avec ce type de produits concernent le plus souvent les vétérinaires eux-mêmes – ou leur proche entourage – dans le cadre de tentatives de suicide, du fait de leur accès possible aux produits concernés.

CONCLUSION

Les médicaments vétérinaires, comme les médicaments humains, sont encadrés par une règlementation européenne et ils ne bénéficient d'une autorisation de mise sur le marché que si l'évaluation des données relatives à leur qualité, leur innocuité et leur efficacité permet de conclure que le bénéfice lié à leur utilisation est supérieur aux risques encourus.
Ce processus d'évaluation permet de définir les conditions d'utilisation de ce médicament, en termes d'espèce(s) de destination, d'indication(s) thérapeutique(s), de schéma thérapeutique, de temps d'attente, de contre-indication(s), de précaution(s) d'emploi… qui sont récapitulées dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) annexé à l'autorisation de mise sur le marché. Sur les 3197 médicaments vétérinaires autorisés en France, 97 % disposent aujourd'hui d'un RCP, consultable sur le site internet de l'Anses (http://www.ircp.anmv.anses.fr/), et l'objectif à fin 2013 est de mettre à disposition ce RCP pour la totalité des médicaments autorisés et commercialisés. Ces informations, validées par l'Anses-ANMV ou par la Commission européenne, sont reprises dans l'étiquetage et/ou la notice qui accompagnent tout médicament.
Toutefois, même si un certain nombre d'effets indésirables figurent dans ce RCP au moment de la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché, la pharmacovigilance permet, lors de l'utilisation à grande échelle et dans les conditions réelles du terrain, de mieux appréhender leur nature, leur incidence et d'éventuels facteurs de risque associés à chaque médicament vétérinaire.

L'efficacité du système de pharmacovigilance vétérinaire français repose sur les déclarations spontanées qui, aujourd'hui, sont transmises dans plus de 90 % des cas par les vétérinaires.
Chaque déclaration fait l'objet d'un enregistrement et d'une expertise à la fois par les titulaires d'AMM concernés et par les acteurs institutionnels que sont l'Anses-ANMV et le Centre de pharmacovigilance vétérinaire de Lyon. Cette expertise conduit à attribuer une note d'imputation pour chacun des médicaments cités dans la déclaration, selon le système ABON, qui caractérise, à un temps « t », la probabilité du lien de causalité entre le médicament et l'effet indésirable observé.

Le résultat de cette expertise individuelle est, pour les déclarations transmises initialement à l'Anses-ANMV ou au CPVL, communiqué au déclarant initial via un courrier de réponse qui lui est adressé personnellement.

Les signaux potentiels qui sont ainsi identifiés font ensuite l'objet d'une évaluation collective. Cette évaluation peut se dérouler au niveau européen avec les experts des autorités compétentes des autres Etats européens et/ou au niveau national, avec les experts de la Commission nationale des médicaments vétérinaires.
L'objectif de cette surveillance est 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, pouvant aller de la modification du RCP à la suspension d'AMM.

Si l'Anses-ANMV assure la mise en œuvre du système national de pharmacovigilance vétérinaire, tous les titulaires d'AMM doivent mettre en place un système de pharmacovigilance répondant à leurs différentes obligations réglementaires notamment en termes d'enregistrement, de transmission et d'évaluation des effets indésirables. En France, les entreprises qui assurent cette responsabilité sont des établissements pharmaceutiques autorisés par l'Anses-ANMV en tant qu'exploitants de médicaments vétérinaires. A ce titre, ils sont également inspectés régulièrement par les inspecteurs de l'Anses-ANMV.
A ce jour, 57 établissements ont aujourd'hui le statut d'exploitants et compte tenu des décisions de périodicité d'inspection du Directeur général de l'Anses, 12 à 15 sites en charge de la pharmacovigilance sont inspectés chaque année par l'ANMV. La planification est modulée au regard des analyses de risque établies après chaque inspection.
Les résultats des inspections 2012 montrent que les principales marges de progrès concernent les processus d'organisation des systèmes de pharmacovigilance et les processus de management de la qualité.

Par ailleurs, dans le cadre de l'amélioration du système national de pharmacovigilance, l'Anses-ANMV a également réalisé deux actions vis-à-vis des titulaires d'AMM. La première concerne l'utilisation du réseau européen de pharmacovigilance, EUDRAVIGILANCE. En effet, les titulaires d'AMM doivent transmettre à l'Anses-ANMV, dans les 15 jours et par voie électronique, les effets indésirables graves dont ils ont connaissance. L'Anses-ANMV a donc organisé, en mars 2012, une nouvelle formation sur l'utilisation d'Eudravigilance. Cette session, basée sur des exercices pratiques, a réuni treize participants provenant d'exploitants français comme de titulaires étrangers. Cette formation a d'autant plus été appréciée qu'en Europe, la France est la seule à proposer ce type de formation.

Afin d'améliorer la qualité des données contenues dans les déclarations, l'Anses-ANMV, en concertation avec le SIMV, a également mis en ligne des recommandations aux titulaires d'AMM afin d'expliciter les attentes de l'Anses-ANMV vis-à-vis du contenu de certains champs.

Le bilan 2012 montre que le nombre total de déclarations continue à augmenter régulièrement. Les résultats sont dans l'ensemble, comparables à ceux obtenus en 2011 et confirment que le système national mis en place permet effectivement de détecter de nouveaux signaux et donc de compléter les connaissances disponibles sur les médicaments vétérinaires.

Suite au rapport précédent, l'Anses-ANMV a, en plus de ses activités d'évaluation proprement dites, développé un certain nombre d'actions en termes de communication mais également de promotion de la pharmacovigilance dans les filières industrielles.

La communication sur la pharmacovigilance

En termes de communication, différents travaux ont été réalisés en lien avec la Commission nationale des médicaments vétérinaires (CNNMV).

Tout d'abord, les procès-verbaux des différentes réunions de la CNMV sont, une fois validés, publiés rapidement sur le site de l'Anses. Ces procès-verbaux comprennent systématiquement des informations sur le bilan des cas graves déclarés depuis la dernière réunion et peuvent également contenir des informations sur un ou plusieurs médicaments spécifiques. Ces points particuliers sont préparés à l'initiative de l'Anses-ANMV ou font suite à une auto-saisine de la Commission. Suite à ces focus, des communiqués de presse ont ainsi été publiés en juillet 2012 sur le CLOSAMECTIN POUR ON SOLUTION POUR BOVINS et sur les colliers SERESTO dans un objectif d'information des prescripteurs. Toutefois, tous les médicaments qui font ainsi l'objet d'une discussion en CNMV ne nécessitent pas systématiquement d'action spécifique.

Ensuite, l'Anses-ANMV met en ligne depuis le début de l'année, en plus des décisions d'octroi ou de suppression d'AMM, les modifications de RCP ayant un impact sur la santé publique (par exemple un allongement du temps d'attente, une restriction d'espèce ou d'indications, des informations supplémentaires issues des données de pharmacovigilance).

Enfin, les experts de la CNMV ont également été sollicités sur des sujets généraux en lien avec la pharmacovigilance, tels que par exemple une définition « opérationnelle » des cas graves non mortels (cf. l'avis de la CNMV publié en juin 2013 sur le site de l'Anses). D'autres réflexions sont également en cours et seront publiées prochainement.

Les actions vis-à-vis des filières industrielles

Compte tenu du faible nombre de déclarations dans les filières industrielles, des actions spécifiques ont été conduites par l'Anses-ANMV afin de sensibiliser les vétérinaires concernés. C'est ainsi qu'une session sur la pharmacovigilance a été présentée lors des journées nationales de la SNGTV (Société Nationale des Groupements Techniques Vétérinaires) à Nantes en mai 2012. Basée sur des cas concrets, la discussion a permis d'échanger sur le travail d'expertise et sur les difficultés rencontrées à la fois par les praticiens et par l'Anses-ANMV.

L'une des difficultés pour ces filières est liée au fait que, contrairement aux animaux domestiques aux bovins ou aux chevaux par exemple, le suivi des animaux n'est pas un suivi individuel mais collectif. En conséquence, afin de mieux prendre en compte les effets indésirables concernant de multiples animaux, les modèles de déclaration d'effets indésirables sont en cours de révision. Ce travail, qui a été initié en 2012 en concertation avec la filière cunicole de la SNGTV, est en cours avec les autres filières de production.

Les premières discussions avec les acteurs de ces filières industrielles ont mis en évidence des attentes fortes non seulement dans le domaine de la pharmacovigilance mais également d'une manière plus générale dans le secteur post AMM, notamment sur l'utilisation des médicaments et leur disponibilité. Ce besoin de développer le secteur post AMM avait également été identifié par les différentes missions d'inspection réalisées à l'Anses en 2011.

Afin de mieux répondre à ces attentes et d'être plus efficiente, l'Anses-ANMV s'est réorganisée et une Unité de surveillance du marché a été créée en juillet 2013 au sein du département Inspection et Surveillance du marché. Les missions de cette unité regroupent :

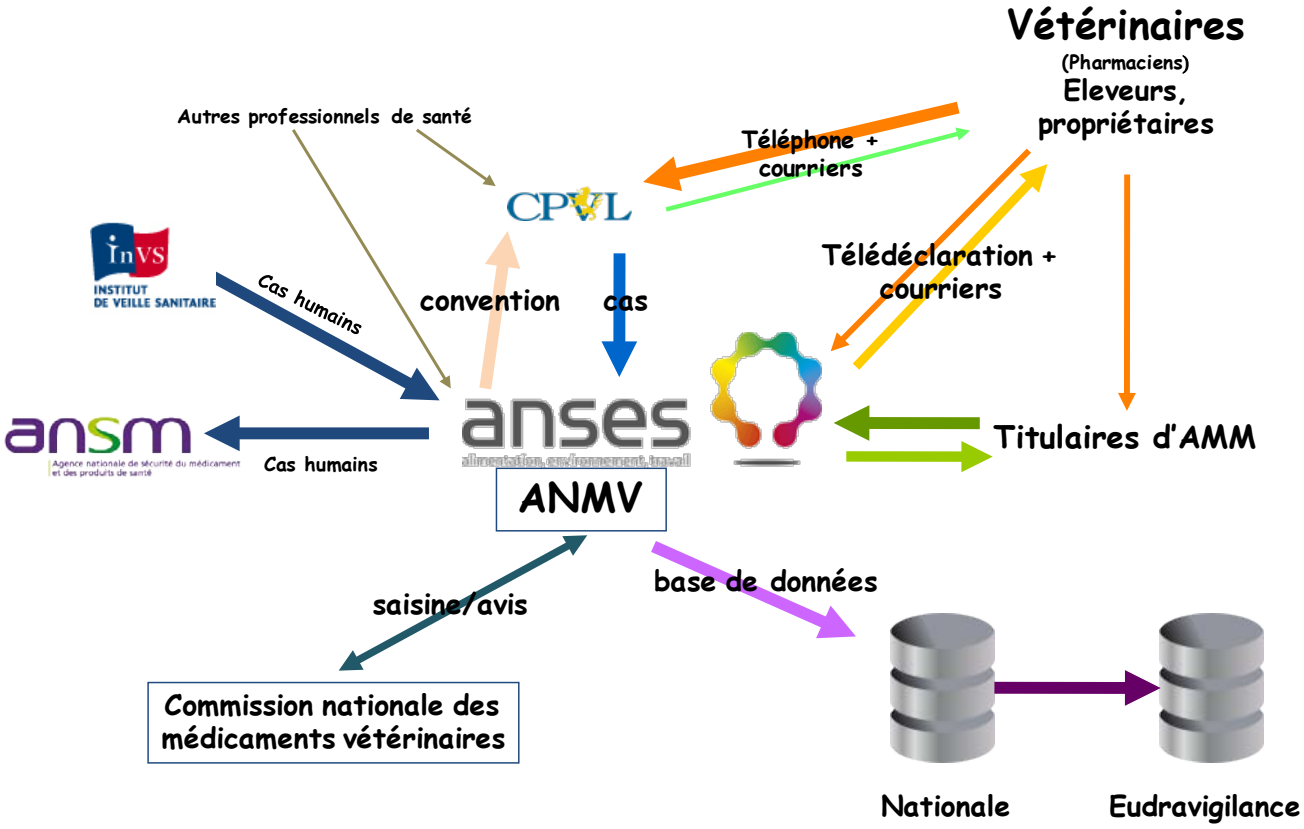
- la veille sanitaire et la gestion de l'information relative aux médicaments mis sur le marché et la surveillance de la disponibilité des médicaments vétérinaires ;
- le suivi et la gestion des défauts qualité de médicaments vétérinaires ;
- la coordination du contrôle de la qualité des médicaments vétérinaires déjà commercialisés ou faisant l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché (englobant la problématique de la contrefaçon) ;
- le contrôle de la publicité des médicaments ;
- le contrôle de la conformité des étiquetages et des notices des médicaments vétérinaires ;

En complément de cette réorganisation, et afin de pouvoir continuer à développer des actions de communication et/ou de promotion, les effectifs du Département pharmacovigilance ont été renforcés début 2013. Ces deux recrutements, dont un responsable de l'animation de réseaux en pharmacovigilance, devraient permettre de poursuivre les efforts engagés en termes de communication et de promotion.

L'une des priorités identifiée concerne la formation des vétérinaires. Des actions sont ainsi programmées pour mieux sensibiliser les étudiants des quatre écoles vétérinaires à la pharmacovigilance. Ces actions, prévues dans le cadre de la formation initiale des vétérinaires seront complétées par la mise en place d'un module sur la pharmacovigilance lors de la formation continue proposée aux vétérinaires sanitaires.

ANNEXE 1 – LE SYSTEME FRANÇAIS DE PHARMACOVIGILANCE

La surveillance des effets indésirables s'effectue grâce au système national de pharmacovigilance vétérinaire dont les principaux acteurs sont indiqués ci-dessous :



ANNEXE 2 – LA METHODE D'IMPUTATION DES EFFETS INDESIRABLES EN VETERINAIRE 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 quatre 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 :

1. 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).
2. Profil pharmaco-toxicologique, concentrations sanguines, et expérience acquise sur le médicament.
3. Présence d'éléments cliniques ou pathologiques caractéristiques.
4. Exclusion des autres causes possibles.
5. Exhaustivité et fiabilité des données fournies par la déclaration du cas.
6. 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 recommandé qu'au minimum tous les critères suivants soient remplis :

- il doit y avoir une raisonnable correspondance dans le temps entre l'administration du médicament vétérinaire, la survenue et la durée des effets rapportés.
- la description des éléments cliniques doit être cohérente, ou du moins plausible, compte-tenu du profil pharmacologique et toxicologique connu du médicament.
- il ne doit y avoir aucune autre cause possible et un tant soit peu pertinente susceptible d'expliquer le cas (si une ou plusieurs sont néanmoins suggérées, sont-elles valides ? Quelle est leur degré de certitude ?). L'évaluation doit notamment prendre en compte 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).

Pour une inclusion dans la catégorie « B » (Possible), il est recommandé d'appliquer cette classification 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 ».

Pour une inclusion dans la catégorie « O1 » (Non-concluant), tous les cas où un lien avec le médicament ne peut être écarté mais où d'autres facteurs empêchent de conclure.

Pour une inclusion dans la catégorie « O » (Non-classable), tous les cas où des données fiables concernant l'effet indésirable sont indisponibles ou insuffisantes pour évaluer l'imputabilité.

Pour une inclusion dans la catégorie « N » (Improbable), 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.







anses

Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
27-31 avenue du général Leclerc
94701 Maisons-Alfort Cedex
www.anses.fr

ISSN 2265-4631 - Dépôt légal : octobre 2013 – © Anses Editions : octobre 2013 – Date de publication : octobre 2013 – Couverture : Parimage – Crédit photo : © Anses, Parimage, Fotolia.