

L'apport de la pharmacovigilance dans la surveillance des médicaments : exemple des antiparasitaires destinés aux animaux de rente

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

Conflits d'intérêt

Aucun

Mots-clés : pharmacovigilance, effets indésirables graves (EIG), antiparasitaires, bovins, chevaux, ovins, caprins, porcs, volailles

Résumé

Toute administration de médicament peut entraîner l'apparition d'effets indésirables. Dans les espèces de rente, les principaux cas rapportés font suite à l'administration de vaccins, d'antibiotiques et d'antiparasitaires. Sur les 10 dernières années, 990 déclarations impliquant des antiparasitaires ont été enregistrés dans ces espèces. La majorité des cas rapportent la survenue d'effets indésirables, 15% mentionnent un défaut d'efficacité. La remontée de ces informations permet à l'Anses-ANMV de détecter le plus rapidement possible tout signal émergent, puis de prendre les mesures adéquates de gestion du risque. La pharmacovigilance permet ainsi une surveillance constante du médicament après sa mise sur le marché.

Points forts

- Les déclarations des effets indésirables constatés sur le terrain par les vétérinaires contribuent à une meilleure connaissance des médicaments.
- Chaque année, 17% des déclarations de pharmacovigilance concernent les animaux de rente.
- Plus d'un médicament sur dix cités dans ces espèces est un médicament antiparasitaire.
- La mise en place d'un traitement antiparasitaire est réfléchi en fonction de la balance bénéfice/risque

Introduction

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

Le périmètre de la pharmacovigilance

La pharmacovigilance vétérinaire est définie comme la science et les activités relatives à la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des événements indésirables des médicaments vétérinaires, après leur autorisation de mise sur le marché. Son périmètre est très large puisqu'il englobe le signalement des effets indésirables sur les animaux, le signalement des effets indésirables sur les êtres humains, 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 suite à l'administration d'un médicament vétérinaire à un animal.

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

Toutefois, les essais cliniques mis en place et expertisés dans ce cadre sont réalisés sur un nombre limité d'animaux et dans des conditions standardisées définies par les lignes directrices européennes et correspondant au type de médicament et à l'espèce de destination considérés. Pour démontrer, par exemple, l'efficacité d'un médicament antiparasitaire, le traitement de quelques dizaines à quelques centaines d'animaux seulement est nécessaire [3] ; des effets indésirables peu fréquents ou rares, se produisant respectivement chez plus d'un animal sur 1 000 à plus d'un animal sur 10 000 traités ont peu de chance d'être détectés lors de ces essais.

L'objectif de la pharmacovigilance est donc, après la mise sur le marché d'un médicament, de confirmer les données expérimentales pré-AMM sur la nature et la fréquence des effets indésirables ou à l'opposé de pouvoir détecter le plus rapidement possible tout signal émergent, qu'il s'agisse d'un effet indésirable inattendu, ou bien attendu mais dont la fréquence ou la gravité est inattendue, et de prendre ensuite les mesures adéquates de gestion du risque.

Le vétérinaire traitant a un rôle majeur dans ce dispositif car il est le plus à même de détecter, de décrire précisément et de transmettre aux acteurs institutionnels les événements indésirables dont il a connaissance (Encadré 1). Au-delà de l'expertise individuelle de chaque cas reçu et du courrier de réponse adressé au déclarant, chaque déclaration est intégrée dans l'analyse statistique de l'ensemble des déclarations reçues et contribue à la surveillance constante, notamment dans les premières années de commercialisation, du rapport bénéfice/risque des médicaments concernés. Ainsi, des mesures adéquates de gestion du risque, allant de l'ajout d'une précaution d'emploi au retrait de l'autorisation de mise sur le marché, peuvent être prises rapidement si nécessaire.

1. Bilan des effets indésirables déclarés en 2016

Depuis 2011, le nombre de déclarations enregistrées par l'Anses-ANMV a augmenté de 46 %.

En 2016, l'Anses-ANMV a enregistré dans sa base nationale 4113 déclarations d'événements indésirables chez les animaux [2], dont 51 % ont été jugés comme étant des cas graves (Encadré 2).

1.1 Espèces concernées

La très grande majorité des événements indésirables déclarés concerne les carnivores domestiques avec 80% des déclarations pour les chiens et les chats. Les déclarations chez les bovins représentent 9%, chez les équins 2,9%, chez les ovins 1,4%, chez les caprins 0,4%, chez les porcs 1,7% et chez les volailles 1,5 % (Figure 1).

1.2 Biais de déclaration concernant les animaux de rente

Chez les animaux de rente, les déclarations concernent majoritairement des cas graves. En effet, 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 financières sont importantes, notamment dans les filières de productions organisées pour lesquelles les critères zootechniques peuvent être pris en compte pour considérer un cas comme grave [1].

1.3 Classes thérapeutiques impliquées

Un total de 5201 médicaments a été impliqué dans les 4036 déclarations reçues pour l'animal. Les principales classes thérapeutiques impliquées toutes espèces confondues sont les vaccins dans 29,5% des cas, les antiparasitaires externes (APE) dans 20,8%, les antiparasitaires internes (API : antiprotozoaires, anthelminthiques et endectocides) dans 13,4%, les antibiotiques dans 6,6% et les AINS dans 4%. (Tableau 1)

Chez les bovins, les vaccins représentent 37,8% des médicaments cités suivis par les antibiotiques 22,6% et les API 9,7%. Chez les chevaux, les ovins, les caprins, et les volailles, les API sont cités respectivement dans 5,4%, 26,1%, 26,3% et 12,3% des déclarations. Aucune déclaration impliquant un API n'a été enregistrée chez les porcs.

Le nombre relativement important de déclarations pour les antiparasitaires internes dans les espèces de rente s'explique d'une part par la fréquence de ces traitements, notamment saisonniers, mais aussi par le fait que ces produits sont administrés à des animaux en relative bonne santé (non encore parasités ou peu parasités, notamment lors de la mise à l'herbe) dans un objectif de prévention de l'expression clinique de parasitoses et/ou pour maintenir des performances zootechniques. Dès lors, si un effet indésirable grave se produit, il sera plus facilement détecté et plus volontiers déclaré que celui survenant lors d'un traitement curatif administré à un animal déjà en mauvaise santé.

2. Bilan sur 10 ans des cas impliquant des antiparasitaires chez les animaux de rente

Sur la période des 10 dernières années (du 01/10/07 au 30/09/17), on comptait 8365 déclarations spontanées impliquant des animaux de rente et dont le rôle d'au moins un médicament ne pouvait pas être exclu ; parmi celles-ci, 990 concernaient un médicament antiparasitaire (API ou APE) dont 684 cas graves. La grande majorité de ces déclarations concerne un événement indésirable survenu chez les bovins (607 déclarations) suivie par les chevaux (143 déclarations) puis les ovins (131 déclarations), enfin les volailles, les caprins et les porcins avec respectivement 61, 30 et 18 déclarations. Parmi ces 990 déclarations, 854 concernent des effets indésirables, 135 des défauts d'efficacité et 1 un problème de résidus malgré le respect du temps

d'attente. Aucune déclaration relative à un possible effet sur l'environnement n'a été enregistrée pour les antiparasitaires.

Plusieurs médicaments ont pu être associés dans une même déclaration, ainsi 1041 médicaments sont cités dans les 990 cas rapportés.

2.1 Endectocides ou anthelminthiques selon les espèces concernées

Chez les bovins et chez les équins, plus de 50% des déclarations concernent un événement indésirable survenu après l'administration d'un antiparasitaire endectocide; chez les ovins, les caprins, les volailles et les porcins, la majorité des déclarations concerne un anthelminthique (Tableau 2). Cette différence est probablement à associer à un usage plus courant des endectocides chez les bovins et les chevaux que dans les quatre autres espèces, plutôt qu'à une sensibilité particulière des bovins et des chevaux aux lactones macrocycliques.

2.2 Nature et fréquence des effets secondaires rapportés

La mort est une des principales raisons de déclaration, elle est rapportée dans 54,4% de l'ensemble des 990 déclarations. Sa fréquence est supérieure à 50% des déclarations pour toutes les espèces, à l'exclusion des chevaux pour lesquels elle n'est rapportée que dans 30,8% des déclarations. En revanche, dans cette espèce, on observe un nombre beaucoup plus important de déclarations faisant état de douleurs abdominales (19,6%) et qui, bien que non létales dans la plupart des cas, motivent la déclaration soit parce qu'elles ont nécessité un suivi médical, soit parce qu'elles ont été mieux observées par les propriétaires d'équidés du fait de leur grande proximité avec leurs animaux. Les principaux signes cliniques rapportés après traitement avec un antiparasitaire dans les diverses espèces sont le décubitus, l'ataxie, la léthargie, l'anorexie, la diarrhée et l'hypersalivation, avec des fréquences variant d'une espèce à l'autre (Tableau 3).

Pour les volailles, la chute de ponte (non indiquée dans le tableau) est le 5^{ème} signe clinique le plus cité (13,1% des déclarations).

Les manques d'efficacité représentent toutes espèces confondues 13,6% des déclarations avec de fortes disparités en fonction des espèces (Figure 2). Ils représentent plus du tiers des déclarations chez les ovins et plus d'une sur 10 chez les bovins. Il s'agit également des espèces pour lesquelles les phénomènes de résistance aux antiparasitaires sont les plus décrits. Il est toutefois souvent difficile, sur les seuls éléments rapportés dans les déclarations, de pouvoir établir si le manque d'efficacité constaté est lié à un phénomène de résistance ou bien à une mauvaise utilisation du produit. La conclusion individuelle sur chaque cas est souvent frustrante, notamment pour le déclarant. Néanmoins, prises dans leur globalité, ces déclarations permettent aux autorités de surveiller l'apparition et l'évolution d'éventuelles résistances sur le terrain.

2.3 Interprétation par rapport aux effectifs exposés

L'interprétation de l'ensemble de ces résultats doit toutefois se faire avec précaution car il n'est pas tenu compte ici du nombre total d'animaux dans les différentes espèces exposées aux antiparasitaires sur la période du bilan ; le calcul de l'incidence d'un effet indésirable doit, en effet, se faire en rapportant le nombre d'animaux réagissant au nombre total de doses individuelles administrées sur la période concernée. De plus, ces cas provenant de remontées spontanées du terrain, il est généralement admis que les vétérinaires

déclarent plus volontiers les effets indésirables pour les produits récents que ceux pour les produits anciens, mieux connus, et que les déclarations de cas graves sont également proportionnellement plus nombreuses que celles portant sur des effets non graves ou bien connus. Par ailleurs, seuls les cas graves initialement transmis au titulaire de l'AMM sont, conformément à la réglementation, transmis par voie électronique à l'ANMV où ils font l'objet d'un enregistrement dans la base française de pharmacovigilance. Les cas non graves initialement transmis au titulaire de l'AMM sont exploités dans le cadre de l'évaluation des rapports périodiques de sécurité transmis par les titulaires à l'ANMV à des intervalles définis réglementairement.

CONCLUSION

Un bon système de pharmacovigilance permet de détecter les effets indésirables et de mieux les caractériser chez l'animal. Les déclarations concernant les espèces de rente représentent chaque année environ 17 % de l'ensemble des déclarations enregistrées dans la base française. Chez les animaux de rente, les déclarations concernent majoritairement des cas graves. Dans ces espèces, plus d'un médicament sur dix cités dans les déclarations d'effets indésirables ou de manque d'efficacité est un médicament antiparasitaire.

Déclarer les effets indésirables permet une surveillance continue des risques et des bénéfices des médicaments vétérinaires après leur mise sur le marché. Suite aux déclarations reçues, lorsque de nouveaux effets indésirables sont identifiés ou lorsque la fréquence d'un effet indésirable connu est modifiée, les résumés des caractéristiques des produits (RCP) et les notices des médicaments concernés sont actualisées. Mensuellement, la liste des médicaments dont le RCP a été actualisé suite à des données de pharmacovigilance est publiée sur le site de l'Anses (Encadré 3). Ceci contribue ainsi à leur utilisation en toute sécurité. Par leurs déclarations, les vétérinaires contribuent donc à améliorer les connaissances sur les médicaments vétérinaires, pour le plus grand bénéfice des animaux, de leurs propriétaires et de l'ensemble des acteurs de la santé animale.

Figures et Tableaux

Figure 1 : Répartition en pourcentage des déclarations 2016 par espèces

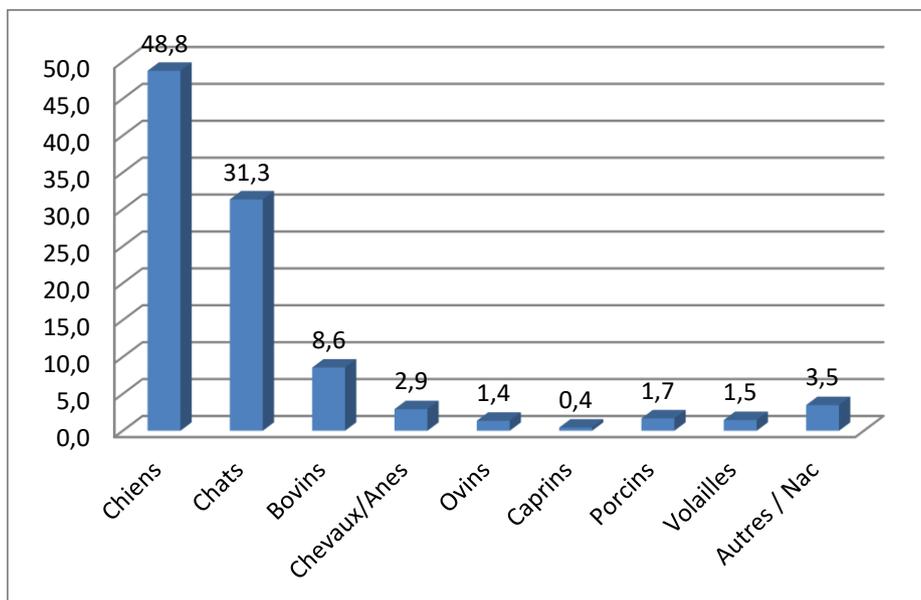


Figure 2 : Proportion pour chaque espèce de déclarations signalant un manque d'efficacité

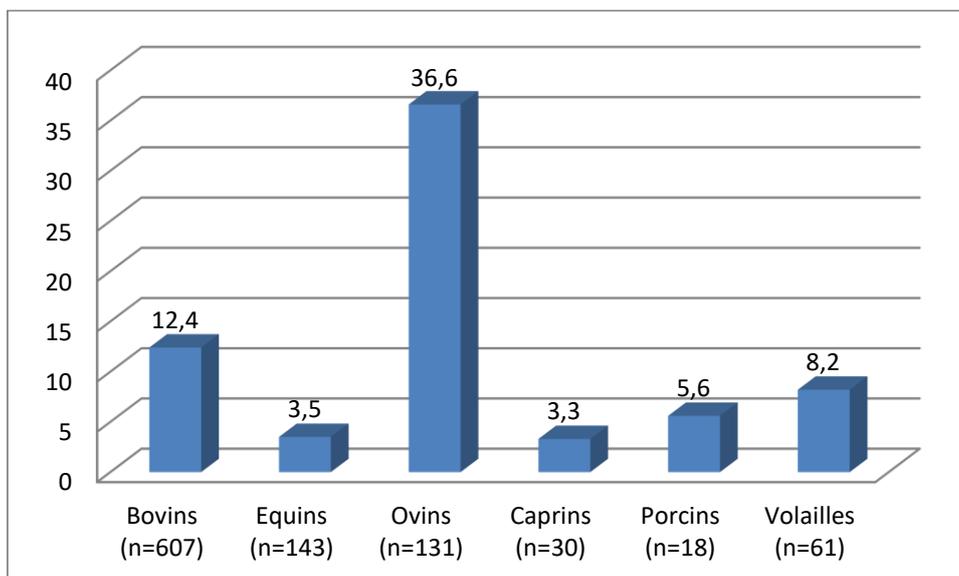


Tableau 1 : Répartition des effets indésirables en 2016 par espèces et par classes thérapeutiques

	Chiens	Chats	Bovins	Chevaux / Anes	Ovins	Caprins	Porcins	Volailles	Autres / Nac	Total général	
Vaccins	838	211	172	64	40	7	79	51	76	1538	
Antiparasitaires externes	518	516	3	1	1	0	2	3	36	1080	
Antiparasitaires internes	272	327	44	9	18	5	0	9	12	696	
Système nerveux / Anesthésiques	190	142	26	39	0	0	0	0	5	402	
Antibiotiques	122	68	103	15	2	6	1	9	15	341	
Anti- inflammatoires (AINS)	95	62	20	30	1	0	0	0	2	210	
Appareil digestif	88	48	23	5	4	0	0	1	2	171	
Appareil cardiovasculaire et circulatoire	103	48	5	0	0	0	0	0	2	158	
Hormones	90	56	3	2	0	0	0	0	5	156	
Appareil génital et reproduction	73	22	46	0	2	1	0	0		144	
Médicaments oculaires et auriculaires	68	33	0	0	0	0	0	0	1	102	
Dermatologie	60	22	0	0	1	0	1	0	5	89	
Antinéoplasiques et agents immunomodulants	27	10	0	0	0	0	0	0	0	37	
Sang et organes hématopoïétiques	6	0	8	0	0	0	7	0	0	21	
Système respiratoire	10	4	2	2	0	0	0	0	0	18	
Autres	23	15	0	0	0	0	0	0	0	38	
Total général	2583	1584	455	167	69	19	90	73	161	5201	

Tableau 2 : Répartition des effets indésirables de la base par espèces et par type d'antiparasitaire
(en nombre et pourcentage de médicaments)

	Bovins	Equins	Ovins	Caprins	Porcins	Volailles	Total
Antiprotozoaires							
n	83	28	9	6	1	8	135
%	13,1%	18,4%	6,5%	16,7%	5,6%	13,1%	13,0%
Anthelminthiques							
n	131	12	79	21	11	30	284
%	20,6%	7,9%	56,8%	58,3%	61,1%	49,2%	27,3%
Ectoparasitiques							
n	75	21	6	5	3	21	131
%	11,8%	13,8%	4,6%	13,9%	16,7%	34,4%	12,6%
Endectocides							
n	346	91	45	4	3	2	491
%	54,5%	59,9%	32,4%	11,1%	16,7%	3,3%	47,2%
Total							
n	635	152	139	36	18	61	1041
%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

Tableau 3 : Les 12 principaux signes cliniques rapportés avec les antiparasitaires et leur répartition selon les espèces (en nombre et pourcentage de citations)

	Total	Bovins	Equins	Ovins	Caprins	Porcins	Volailles
n	990	607	143	131	30	18	61
Mortalité							
n	539	325	44	94	19	10	47
%	54,4%	53,5%	30,8%%	71,8%	63,3%	55,6%	77,0%
Décubitus							
n	218	160	26	17	5	3	7
%	22,0%%	26,4%	18,2%	13,0%	16,7%	16,7%	11,5%%
Ataxie							
n	201	146	28	11	3	1	12
%	20,3%	24,1%	19,6%	8,4%	10,0%	5,6%	19,7%%
Léthargie							
n	175	111	26	22	9	2	5
%	17,7%	18,3%	18,2%	16,8%	30,0%	11,1%	8,2%
Anorexie							
n	129	90	11	11	6	2	9
%	13,0%	14,8%	7,7%	8,4%	20,0%	11,1%	14,8%
Diarrhée							
n	125	75	22	19	6	1	3
%	13,0%	12,4%	15,4%	14,5%	20,0%	5,6%	3,3%
Hypersalivation							
n	108	71	16	9	5	1	6
%	10,9%	11,7%	11,2%	6,9%	16,7%	5,6%	9,8%
Tremblements musculaires							
n	79	57	10	5	2	2	3
%	8,0%	9,4%	7,0%	3,8%	6,7%	11,1%	4,9%
Hyperthermie							
n	66	38	12	12	0	2	0
%	6,7%	6,3%	8,4%	9,2%	0,0%	11,1%	0,0%
Dyspnée							
n	62	46	7	3	0	1	5
%	6,3%	7,6%	4,9%	2,3%	0,0%	5,6%	8,2%
Cécité							
n	51	38	2	8	3	0	0
%	5,2%	6,3%	1,4%	6,1%	10,0%	0,0%	0,0%
Douleurs abdominales							
n	49	19	28	1	1	0	0
%	4,9%	3,1%	19,6%	0,8%	3,3%	0,0%	0,0%

Encadré 1 : Déclarer les suspicions d'événements indésirables

La déclaration des événements observés peut se faire :

- En ligne sur le nouveau site de télédéclaration: <https://pharmacovigilance-anmv.anses.fr> ;
- A l'aide de formulaires à adresser au centre de pharmacovigilance vétérinaire de Lyon (CPVL), téléchargeables à l'adresse ci-dessus ou disponibles auprès de l'Anses-ANMV ou du CPVL.
- Par téléphone auprès du CPVL. Cet appel devra toutefois être suivi d'un retour de la fiche de déclaration envoyée par le CPVL.

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

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

Effet indésirable grave

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.

Effet indésirable inattendu

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

Encadré 3 : La lettre d'information mensuelle sur les médicaments vétérinaires

Chaque mois, il est possible de prendre connaissance des informations récentes concernant :

- les octrois d'AMM et les refus d'AMM,
- les modifications et les extensions d'AMM ayant un impact sur l'utilisation des médicaments,
- les suspensions et les suppressions d'AMM,
- les octrois et les refus d'ATU,
-

Ces informations sont publiques et accessibles en consultant la lettre d'information mensuelle sur les médicaments mise en ligne sur le site de l'Anses.

En créant son compte sur le site de l'ANSES, il est possible d'être averti par mail de la parution de cette lettre, en indiquant « médicament vétérinaire – ANMV » dans les options d'abonnement aux actualités.

Photo 1 : Plus d'un tiers des déclarations chez le mouton sont des défauts d'efficacité



Références

1. Anses, Définition d'un cas grave de pharmacovigilance en filière de production organisée, 2016.
<https://www.anses.fr/fr/system/files/Cas%20grave%20indus%20ANMV.pdf>
2. Anses, Surveillance des médicaments vétérinaires en post-AMM, Rapport annuel, 2017.
<https://www.anses.fr/en/system/files/ANMV-Ra-Pharmacovigilance2016.pdf>
3. EMA, Efficacy requirements for anthelmintics: overall guidelines, 2000, Ref. CVMP/VICH/832/99-corr
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004529.pdf