

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Pharmacovigilance vétérinaire

Les principaux événements 2013
en matière d'effets indésirables
des médicaments vétérinaires
et de surveillance du marché

Rapport annuel

Octobre 2014

Édition scientifique



anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Pharmacovigilance vétérinaire

Les principaux événements 2013
en matière d'effets indésirables
des médicaments vétérinaires
et de surveillance du marché

Rapport annuel

Octobre 2014

Édition scientifique



Agence Nationale du Médicament Vétérinaire

PHARMACOVIGILANCE VÉTÉRINAIRE

Les principaux évènements 2013 en matière d'effets indésirables des médicaments vétérinaires et de surveillance du marché

Fougères, octobre 2014

Rédaction : Anses - Agence nationale du médicament vétérinaire

Delphine BARBOT, Elisabeth BEGON, Cédric COLMAR, Eric FRESNAY, Sandrine GUET,
Sylviane LAURENTIE, Jean-Pierre ORAND, Catherine SALLARD et Gwénaëlle VOISIN -
Anses-ANMV

Sommaire

Résumé.....	5
INTRODUCTION.....	11
I – LA SURVEILLANCE DU MARCHÉ.....	12
I - 1 Information et veille sanitaire	12
I - 2 Suivi pharmaceutique.....	13
I - 3 Contrôle de la publicité	17
II - LES DONNEES DE PHARMACOVIGILANCE 2013	18
II - 1 Les circuits de déclarations	18
II - 2 Evolution du nombre de déclarations au cours des cinq dernières années	20
III - LES EFFETS INDESIRABLES GRAVES ET NON-GRAVES SUR LES ANIMAUX EN 2013	21
III - 1 Répartition des cas par espèces	21
III - 2 Répartition des effets indésirables déclarés par espèce et par classe thérapeutique.....	21
III - 3 Analyse des effets indésirables déclarés par classe thérapeutique des médicaments utilisés par espèce.....	24
III - 4 Répartition des cas par type d'information	31
IV - LES MÉDICAMENTS LES PLUS CITES DANS LES CAS GRAVES 2013.....	39
V – LES ACTIONS SPECIFIQUES 2013	46
V – 1 La formation des vétérinaires	46
V – 2 Communiqué de presse.....	47
V – 3 L'expertise externe.....	48
V – 4 La création du CES médicament vétérinaire	48
V – 5 Les actions vis-à-vis des titulaires d'AMM	49
V – 6 Les actions vis-à-vis des filières industrielles	50
V – 7 Les actions à l'international.....	50
CONCLUSION.....	52

ANNEXE I.....	55
LE SYSTEME FRANÇAIS DE PHARMACOVIGILANCE	55
ANNEXE II.....	56
LES MODIFICATIONS D’AMM EN LIEN AVEC LA PHARMACOVIGILANCE ET NOTIFIEES EN 2013	56

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).

La pharmacovigilance contribue certes à la surveillance des médicaments vétérinaires une fois leur AMM délivrée. Toutefois la surveillance post-AMM des médicaments ne se limite pas à celle-ci. En effet, la surveillance du marché permet de s'assurer que les médicaments commercialisés sont de bonne qualité fabriqués selon les spécifications définies dans l'AMM et que leur commercialisation se fait dans le respect de leur autorisation.

Afin de surveiller les médicaments sur le marché et en réponse aux différentes missions d'audits du gouvernement réalisées à l'Anses en 2001, l'Anses ANMV s'est réorganisée et a créé, le 1^{er} juillet 2013, une Unité Surveillance du Marché au sein du Département Inspection et Surveillance de l'ANMV.

Les missions de cette unité regroupent les activités suivantes :

- Information et veille sanitaire :
 - Centralisation des demandes d'information et de coordination ; pour mieux répondre aux professionnels du médicament et à leurs utilisateurs.
 - Surveillance de la disponibilité des médicaments vétérinaires et des ruptures de stocks. Cette année, les travaux du groupe de travail « disponibilité » du Réseau Français de Santé Animale ont été relancés. Une procédure de déclaration des ruptures par les industriels a été mise en place.
- Suivi pharmaceutique :
 - Contrôle qualité des médicaments vétérinaires. Le programme de contrôle a été réalisé. Au-delà de ce contrôle du respect des spécifications des médicaments, le laboratoire de l'unité a, pour répondre à une question des utilisateurs du terrain, vérifié les conditions de solubilité de médicaments administrés dans l'eau de boisson
 - Suivi et gestion des défauts qualité, rappels de lots. La procédure a évolué pour disposer d'une méthode adaptée à la prise en charge d'un nombre croissant de cas.
 - Mise en œuvre d'un plan de lutte contre la contrefaçon. Face au développement de la vente de médicaments sur Internet et suite à la détection croissante de cas de médicaments illégaux destinés à l'homme, l'ANMV a décidé d'élaborer un plan de lutte contre la diffusion de médicaments vétérinaires falsifiés
- Contrôle de la Publicité : le contrôle consiste, en premier lieu, à vérifier que les publicités comportent les mentions obligatoires définies par la réglementation. L'agence examine ensuite la cohérence entre le message publicitaire et le résumé des caractéristiques du produit : annexe de la décision d'AMM qui décrit les conditions d'utilisation autorisées pour un médicament donné. Elle étudie également les références bibliographiques qui documentent les allégations.

Après une première année de mise en place consacrée à son organisation et à la prise en charge de nouvelles missions, l'Unité Surveillance du Marché doit désormais conforter et développer ses activités.

Le bilan 2013 des effets indésirables chez les animaux

En 2013, l'ANMV a enregistré dans sa base nationale 3190 cas d'effets indésirables chez les animaux, dont 44 % ont été jugés comme étant des effets indésirables graves.

Par rapport à 2012, on constate une augmentation de 9,6 % du nombre total de déclarations. En revanche, la répartition entre cas graves et non graves est pratiquement identique sur ces deux années (43,4 % de cas graves en 2012, contre 43,9 % en 2013).

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 (CPVL), soit via une transmission électronique par les titulaires d'AMM. En 2013, 73,7 % des déclarations enregistrées dans la base nationale ont été adressées aux acteurs institutionnels.

Plus de 90 % des déclarations transmises aux acteurs institutionnels sont envoyées par des vétérinaires, qu'il s'agisse de vétérinaires libéraux ou de vétérinaires exerçant/étudiant dans les écoles vétérinaires. Celles transmises par les propriétaires d'animaux et les éleveurs représentent 7,8 %.

Comme en 2012, la très grande majorité des effets indésirables déclarés en 2013 concernent les carnivores domestiques avec 83 % des déclarations pour les chiens et les chats. Les déclarations chez les bovins représentent 8,6 % des déclarations. Pour les autres espèces, les déclarations représentent moins de 3 % 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 externes (25 % chez les chiens et les chats en dehors de la perméthrine). Chez les bovins, ce sont les antiparasitaires internes qui sont le plus souvent cités (26 %).

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 74 % et 64 %). A l'inverse, pour les vaccins, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les antibiotiques, les déclarations concernent majoritairement des cas graves (respectivement 68 %, 55 % et 52 %).

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 5,6 % 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 autorisation de mise sur le marché (AMM). Sur l'ensemble des 3190 cas déclarés chez l'animal en 2013, 1153 concernaient des utilisations en dehors des conditions définies dans l'AMM, ce qui représente 36 % des déclarations. Les espèces concernées sont principalement les chats (48 % des déclarations), les chiens (38 %) et les bovins (4 %).

Chez les chats, 62 % 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 (Cf. le communiqué de presse publié le 27/06/2013).

Chez les chiens, 43 % 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, 25 % des cas sont liés à des antiparasitaires internes et 25 % à des antibiotiques. 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 2013 :

Sur les 27 médicaments vétérinaires impliqués dans au moins 12 déclarations de cas graves en 2013, 22 sont exclusivement autorisés pour les animaux de compagnie.

Les classes thérapeutiques les plus représentées sont les vaccins (44 %) et les antiparasitaires (30 %). 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 27 médicaments montre que, pour 17 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 2013

La formation des vétérinaires :

Dans le cadre de la promotion de la pharmacovigilance auprès des vétérinaires, l'Anses-ANMV a mené deux actions de formation : l'une auprès des étudiants vétérinaires, l'autre destinée aux vétérinaires sanitaires.

En collaboration avec les directeurs des écoles vétérinaires, l'Anses-ANMV a rencontré les enseignants cliniciens afin que ces derniers puissent ensuite motiver leurs étudiants à déclarer les effets indésirables dont ils ont connaissance durant leur enseignement clinique. Les actions décidées et/ou mises en œuvre varient en fonction des écoles mais elles ont toutes le même objectif de sensibilisation des étudiants à la pharmacovigilance et à la nécessité de la déclaration.

Depuis septembre 2013, un nouveau module de formation continue intitulé « Antibiorésistance-Pharmacovigilance » est proposé aux vétérinaires sanitaires. Ce module a été préparé par le Département Pharmacovigilance en collaboration avec les formateurs de l'Ecole Nationale des Services Vétérinaires et de la Société Nationale des Groupements Techniques Vétérinaires (SNGTV).

L'objectif de la formation est de rappeler aux participants l'organisation du système français de pharmacovigilance et ses objectifs, en insistant sur le rôle primordial du vétérinaire.

Communiqué de presse :

Des réactions indésirables graves voire mortelles chez les chats traités avec des antiparasitaires externes à base de perméthrine, normalement destinés aux chiens, sont régulièrement enregistrées. L'Anses, via un communiqué de presse diffusé en juin 2013, a rappelé aux propriétaires de chats de ne jamais utiliser d'antiparasitaires pour chiens contenant de la perméthrine.

L'expertise externe :

Jusqu'en septembre 2013, l'expertise externe était collégialement assurée par la Commission nationale du médicament vétérinaire (CNMV) qui avait été mise en place en 2010.

En 2013, la CNMV a publié deux avis en lien avec la pharmacovigilance. Le premier avis concerne la classification des cas graves non mortels et le 2^{ème} la définition de l'anaphylaxie et de termes associés à utiliser dans le cadre de l'évaluation des déclarations d'effets indésirables

Pour faire suite aux recommandations des missions d'inspections générales et d'audit de l'Anses, les conditions d'exercice de l'expertise externe dans le domaine du médicament vétérinaire ont été alignées sur celles en vigueur dans les autres domaines suivis par l'Anses.

En conséquence, la CNMV a été remplacée par un Comité d'Experts Spécialisé du Médicament vétérinaire composé de 12 experts dans différents domaines d'expertise du médicament vétérinaire. En complément, un Groupe de Travail permanent constitué de 7 vétérinaires praticiens a été placé auprès du directeur de l'ANMV. Ce GT, centré sur les conditions d'utilisation des médicaments vétérinaires, apporte un appui scientifique et technique au directeur de l'ANMV.

Les actions vis-à-vis des titulaires d'AMM :

Les titulaires d'AMM doivent mettre en place un système de pharmacovigilance leur permettant de remplir l'ensemble des obligations prévues réglementairement et notamment d'enregistrer tous les effets indésirables présumés survenus dans l'ensemble des pays de commercialisation de leurs médicaments.

Pour les guider dans ces obligations et en concertation avec le Syndicat de l'Industrie du Médicament et réactif Vétérinaires (SIMV), l'Anses-ANMV a publié à l'intention des titulaires d'AMM deux documents sur son site. Le premier explicite les attentes de l'Anses-ANMV vis-à-vis du contenu de certains champs des déclarations de pharmacovigilance et le deuxième a pour objectif d'aider les titulaires d'AMM à utiliser le réseau européen de pharmacovigilance (Eudravigilance).

Les actions vis-à-vis des filières industrielles :

Plusieurs actions ont été menées vis-à-vis de ces filières. La première concerne la révision du modèle de déclaration d'effets indésirables afin de mieux prendre en compte la dimension collective du suivi des animaux concernés.

En second lieu, des actions de communication spécifiques ont été menées vis-à-vis de la filière porcine. Les actions de communication ont été soit à portée générale soit ont concerné plus spécifiquement un médicament. En 2013, l'Anses-ANMV a ainsi d'une part sensibilisé les vétérinaires

de cette filière aux éventuels effets indésirables survenant après l'utilisation du SUVAXYN PCV® (un vaccin contre le circovirus porcin) et d'autre part présenté une courte communication au congrès de l'Association française de médecine vétérinaire porcine intitulée « Comprendre le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et évaluer le manque d'efficacité des médicaments vétérinaires immunologiques ».

Les actions à l'international :

Afin de renforcer les coopérations internationales et valoriser ainsi l'expertise nationale, le Département pharmacovigilance intervient au même titre que les autres entités de l'ANMV dans des manifestations internationales. Dans ce cadre, un expert du département a présenté en Inde et en Turquie les procédures de pharmacovigilance mises en place au niveau européen.

INTRODUCTION

Les différentes missions d'audits du gouvernement réalisées à l'Anses en 2011 avaient identifié le besoin de développer le secteur de la surveillance des médicaments vétérinaires après la délivrance de leur autorisation de mise sur le marché (AMM). Les discussions avec les parties prenantes de l'Anses-ANMV ont également mis en évidence des attentes fortes dans ce domaine englobant non seulement la pharmacovigilance mais également tous les problèmes relatifs aux médicaments vétérinaires présents sur le marché notamment leur disponibilité et les difficultés rencontrées lors de leur utilisation.

Afin de répondre à ces attentes, l'Anses-ANMV a fait évoluer son organisation. En ce qui concerne la pharmacovigilance, le renforcement des moyens alloués au Département pharmacovigilance début 2013, a permis de poursuivre les efforts engagés en termes de promotion et de communication.

Pour développer le suivi du post-AMM, l'Anses-ANMV a créé une Unité Surveillance du Marché le 1^{er} juillet 2013 au sein du département Inspection et Surveillance de l'ANMV. Le présent rapport propose ainsi en première partie un focus sur les activités de cette nouvelle unité.

I – LA SURVEILLANCE DU MARCHÉ

Les missions de cette unité regroupent les activités suivantes :

- Information et veille sanitaire :
 - Centralisation des demandes d'information et coordination ;
 - Surveillance de la disponibilité des médicaments vétérinaires et des ruptures de stocks ;
- Suivi pharmaceutique :
 - Contrôle qualité des médicaments vétérinaires ;
 - Suivi et gestion des défauts qualité, rappels de lots ;
 - Mise en œuvre d'un plan de lutte contre la contrefaçon ;
- Contrôle de la Publicité.

I - 1 Information et veille sanitaire

I-1-1 – Centralisation des demandes d'information

L'Unité Surveillance du Marché (USM) est la porte d'entrée pour toute question relative au médicament vétérinaire. Une boîte aux lettres spécifique a été créée à cet effet : usm@anses.fr. L'unité se charge de l'analyse du cas et assure sa transmission au bon interlocuteur.

I-1-2 – Disponibilité des médicaments vétérinaires

L'Anses-ANMV participe activement au Groupe de Travail Disponibilité du Réseau Français de Santé Animale (RFSA).

Le Réseau Français de Santé Animale (RFSA) a été créé en 2007 à l'initiative de la Direction Générale de l'Alimentation. Il réunit l'Inra, l'Anses, le Cirad, les écoles vétérinaires, le SIMV (Syndicat de l'industrie du médicament et réactif vétérinaires) et les opérateurs professionnels (vétérinaires, éleveurs), afin de définir un programme commun de recherche centré sur des pathologies identifiées comme prioritaires et, ainsi, d'accélérer le développement de médicaments, vaccins et tests diagnostics. Plus d'informations sur les activités du RFSA, sont disponibles sur le site internet : <http://www.rfsa.net/>

Les travaux en cours du groupe de travail Disponibilité consistent à identifier et hiérarchiser les problèmes de disponibilité de médicaments vétérinaires dans chaque filière animale. L'objectif est de trouver des solutions à court terme quand cela est possible, ou à défaut de dégager des pistes d'amélioration à plus long terme : proposition d'évolution réglementaire, travaux de recherche...

En ce qui concerne les ruptures d'approvisionnement, l'Anses-ANMV a pu constater l'augmentation du phénomène depuis quelques années. Elle a mis en place depuis début 2014 une fiche de déclaration des ruptures à remplir par les industriels. En l'absence d'alternative de traitements disponibles en France, elle essaie d'identifier une solution : importation du même médicament en provenance d'un autre Etat membre de l'Union européenne ou importation d'un autre médicament.

I - 2 Suivi pharmaceutique

I-2-1 – Contrôle qualité des médicaments

Tous les ans et selon une analyse de risque, des médicaments sont prélevés sur le marché et analysés par le laboratoire d'analyses de l'Anses-ANMV pour vérifier l'adéquation aux spécifications validées par l'AMM. En 2013, 95 échantillons ont été testés, correspondant à 79 médicaments. En tout, 249 analyses ont été effectuées, soit une augmentation significative par rapport à 2012 (74 échantillons, 57 médicaments et 205 analyses).

Les médicaments contrôlés peuvent avoir des AMM nationales ou européennes. Lorsqu'il s'agit d'AMM européennes, les programmes de contrôle font l'objet de coordination au niveau de la Direction Européenne de la Qualité des Médicaments et Soins de Santé du Conseil de l'Europe (DEQM -www.edqm.eu). La DEQM a notamment en charge la Pharmacopée Européenne (référentiel en matière de qualité des médicaments qu'ils soient à usage humain ou vétérinaire). Elle coordonne aussi le réseau des Laboratoires Officiels de Contrôle des Médicaments (OMCL). En 2013 un agent de l'unité de surveillance du marché a été élu à l' « Advisory Group » de ce réseau (groupe de pilotage ayant pour but de donner des conseils sur les programmes annuels et d'aider à gérer le réseau).

Les laboratoires officiels des différents états échangent via ce réseau des informations relatives à leurs programmes afin d'avoir une meilleure coordination, les résultats sont partagés et des échantillons peuvent également être envoyés entre laboratoires. Le laboratoire de l'Anses-ANMV occupe ainsi la première place en Europe dans ses collaborations pour le contrôle de spécialités vétérinaires ayant une AMM délivrées via la procédure de reconnaissance mutuelle ou via la procédure décentralisée.

Le laboratoire se charge également d'études relatives aux difficultés d'utilisation relevées sur le terrain (solubilité, remise en suspension...) par les utilisateurs.

En 2013, suite à des remontées du terrain selon lesquelles certains médicaments poseraient des problèmes d'utilisation dans l'eau de boisson, l'Anses-ANMV a conduit une étude sur la solubilité de médicaments destinés à l'espèce cunicole, en fonction de la qualité de l'eau (pH et dureté).

Il ressort de cette étude que les spécialités à base de sulfadiméthoxine ont précipité dès 2 h après mise en solution dans l'eau à pH 5,7, quelque soit la dureté de l'eau. Ces résultats ont fait l'objet d'une publication sur le site Internet de l'Anses : <https://www.anses.fr/sites/default/files/documents/ANMV-2013-10-29-solubilite-medicaments-lapin.pdf>.

Une étude complémentaire est programmée en 2014 pour vérifier la solubilité des spécialités à base de colistine destinées aux lapins et administrées dans l'eau de boisson.

I-2-2 – Suivi des défauts qualité (DQ) et rappels de lots

La procédure de gestion des déclarations de défauts qualité et de rappels de lots a été actualisée en 2013. Elle a fait l'objet d'une présentation aux professionnels de la mise sur le marché et de la distribution (responsables de laboratoires, représentant des distributeurs en gros) le 17 septembre 2013, lors d'un séminaire organisé par l'Anses-ANMV à Fougères. Cette procédure définit les responsabilités de chacun des acteurs et les modalités à mettre en œuvre dès lors que l'ANMV a décidé d'effectuer un rappel de lot.

Elle est disponible sur le site internet de l'Anses (<http://www.anses.fr/fr/documents/ANMV-rappelotelot2013.pdf>).

Toute décision de rappel-retrait de lot, prise par l'Anses-ANMV, fait l'objet d'un échange avec le laboratoire concerné. Les présentations, lots concernés et le motif du retrait sont clairement définis dans la notification de rappel qui est faite au responsable de la mise sur le marché.

Le rappel de lot peut selon l'évaluation du risque effectué intervenir à différents niveaux de la chaîne de commercialisation :

- **Chez le fabricant du médicament ou son dépositaire** (entreprise qui vend les produits pour le compte de l'exploitant sans en être propriétaire). Il s'agit d'un rappel dit de **catégorie 4**. Dans ce cas, selon l'analyse de risque effectuée, les lots des produits concernés peuvent éventuellement faire l'objet d'un retraitement ou reconditionnement des produits (ré-étiquetage pour nouvelle date de péremption par exemple), ou sont détruits. En 2013, cette catégorie représente 14 rappels sur 51, soit un peu moins de 30%;
- **Jusqu'aux distributeurs en gros**, rappels de **catégorie 3**. Ce type de rappel peut occasionner une rupture transitoire de l'approvisionnement en produit. C'est le cas le plus fréquent des rappels de lots : 60% des cas en 2013 (31/51). Les produits ne sont pas retirés chez les praticiens car ils sont jugés comme ne présentant pas un risque critique pour la santé animale ou humaine. Il s'agit par exemple de médicaments dont la stabilité jusqu'à péremption n'est pas assurée, sans que le manque d'efficacité soit prouvé. Ces retraits de la distribution sont aussi la conséquence de modifications qui portent sur des réévaluations ou des harmonisations européennes entre médicaments (modification des temps d'attentes, suppression d'espèces cibles) ;
- **Jusqu'aux ayants droit** (vétérinaires, pharmaciens...) : rappel de **catégorie 2**, dans le cas d'un risque estimé « critique ». Il s'agit des cas présentant un risque pour la santé animale (risque de toxicité ou un défaut d'efficacité avéré pour les animaux qui seraient traités avec le médicament impliqué). Cela concerne un nombre limité de rappels tous les ans. En 2013, 6 rappels de catégorie 2 ont été effectués, soit environ 10 % des rappels, pour les motifs suivants : défaut de teneur en principe actif, erreur sur la date de péremption, contamination d'un injectable par une moisissure, pompe doseuse inadaptée ;
- **Jusqu'au « grand public »**, rappel de **catégorie 1**, engagé principalement quand un risque pour la santé humaine est possible. Ces rappels restent exceptionnels.

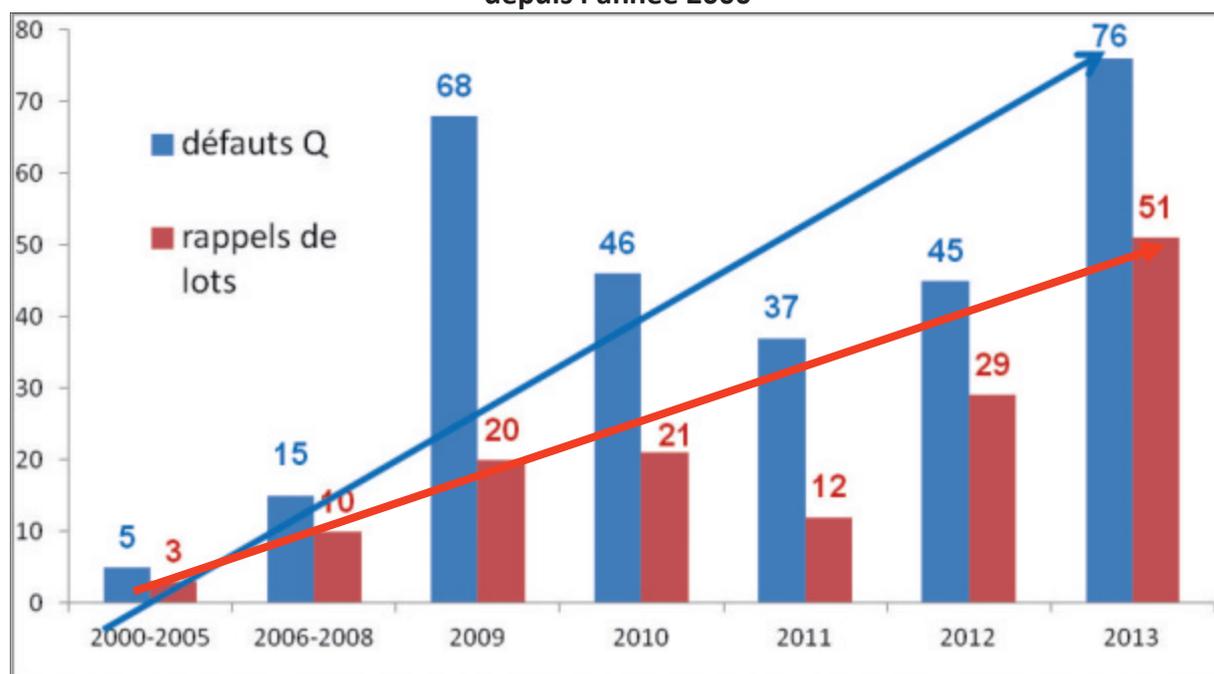
Les vétérinaires, en tant que professionnels de santé, jouent un rôle primordial dans le système de surveillance des médicaments vétérinaires :

- En déclarant à l'Anses-ANMV tout défaut qualité qu'ils pourraient constater eux-mêmes (problème de présentation, d'étiquetage...) à defautsqualiteMV@anses.fr ;
- En participant activement aux rappels de lot lorsqu'ils reçoivent un message d'information dorénavant via la messagerie du Conseil Supérieur de l'Ordre des vétérinaires :
 - par la mise de côté des produits incriminés
 - et par le retour des produits à leurs distributeurs en gros habituels.

En 2013, 76 défauts qualité ont été enregistrés. Ce qui a donné lieu à 51 rappels répartis de la façon suivante :

Catégorie de rappel	Nombre
Catégorie 1 (jusqu'au public)	0
Catégorie 2 (jusqu'aux ayants droits)	6
Catégorie 3 (jusqu'aux distributeurs en gros)	31
Catégorie 4 (jusqu'aux dépositaires)	14
Total	51

Représentation du nombre de défauts qualité et rappels de lots gérés par l'Anses-ANMV depuis l'année 2000



Les défauts qualités déclarés et les rappels de lots suivis par l'AnsesANMV étaient peu nombreux au début des années 2000. Ils ont peu à peu augmenté pour se situer à 15 défauts qualité et 10 rappels par an entre 2006 et 2008.

Depuis 2009, les défauts qualité enregistrés **ont sensiblement augmenté**.

Cette augmentation est consécutive à une meilleure déclaration des défauts constatés après la mise sur le marché d'un lot de médicaments par les laboratoires : meilleure prise en compte des réclamations, des constats de défaut de fabrication ou de conditionnement, des résultats analytiques non conformes lors d'étude de stabilité du produit...

Par ailleurs, l'obligation, pour les industriels, de mettre en œuvre un programme de suivi de la stabilité de tous les médicaments autorisés et régulièrement fabriqués, a été intégrée dans les Bonnes Pratiques de Fabrication en 2009. Les laboratoires doivent, depuis cette date, tester régulièrement, sur un lot par an, la stabilité des différentes présentations commercialisées et de déclarer les résultats non conformes

Enfin, des mesures administratives modifiant les AMM et les conditions d'utilisation des médicaments de façon substantielle, telles que des allongements de temps d'attente, de réduction de durées de péremption ou de suppression d'espèces de destination, **ont été aussi régulièrement prises au cours des dernières années suite à ces déclarations de défauts qualité**. Dans certains cas, elles ont conduit l'agence à demander un ré-étiquetage de médicaments en cours de distribution pour les mettre en conformité le plus précocement possible.

I-2-3 – Surveillance de la contrefaçon des médicaments vétérinaires

A l'heure actuelle, au plan national et européen, les cas de médicaments vétérinaires contrefaits sont rarement détectés. Le système français de distribution des médicaments facilite le contrôle des circuits des médicaments et limite donc le marché des médicaments falsifiés.

Toutefois, face au développement de la vente de médicaments sur Internet et suite à la détection croissante de cas de médicaments destinés à l'homme contrefaits, l'Anses-ANMV a décidé d'élaborer un plan de lutte contre la diffusion de médicaments vétérinaires falsifiés.

Cette lutte devant s'inscrire dans une stratégie collective de veille et d'actions, l'ANMV a commencé par s'intégrer au réseau français et européen des autorités compétentes. Ses principaux interlocuteurs nationaux sont l'OCLAESP (Office Central de Lutte contre les Atteintes à l'Environnement et à la Santé Publique), l'Observatoire du médicament de la DNRED (Direction nationale du renseignement et des enquêtes douanières) et l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité des Médicaments).

Par ailleurs l'Anses-ANMV est en train de se doter d'une méthode analytique de détection des contrefaçons via l'acquisition d'un matériel spécifique d'analyses. Elle va constituer l'échantillothèque nécessaire des médicaments vétérinaires de référence et développer une politique de contrôles des médicaments contrefaits.

Une fois la technique opérationnelle, une coopération pourra être envisagée au plan international dans les pays où la contrefaçon sévit de manière endémique.

L'Anses-ANMV, en tant qu'autorité compétente nationale, intervient également sur sollicitations pour qualifier des produits et déterminer s'ils relèvent de la définition juridique du médicament vétérinaire. L'Anses-ANMV effectue ainsi régulièrement des demandes de mise en conformité de produits relevant du statut juridique du médicament vétérinaire commercialisés sur le marché sans AMM.

I - 3 Contrôle de la publicité

La publicité en faveur des médicaments vétérinaires est réglementée par le Code de la Santé Publique (cf. articles R. 8141-82 et suivants).

Ainsi la publicité ne peut concerner que des médicaments autorisés. La publicité auprès du public ne peut concerner que les médicaments non soumis à prescription.

Tout document publicitaire doit faire l'objet d'un dépôt auprès de l'Anses-ANMV, voire d'une autorisation préalablement à sa diffusion, pour les publicités concernant les médicaments utilisés dans les maladies inscrites sur la liste des dangers sanitaires (liste définie par arrêté du 29/07/2013).

Le contrôle de l'Anses-ANMV consiste, en premier lieu, à vérifier que les publicités comportent les mentions légales obligatoires définies par la réglementation. L'agence examine ensuite la cohérence entre le message publicitaire et le résumé des caractéristiques du produit : annexe de la décision d'AMM qui décrit les conditions d'utilisation autorisées pour un médicament donné. Elle étudie également les références bibliographiques qui documentent les allégations.

Le contrôle de la publicité en faveur des médicaments vétérinaires est réalisé pour l'ensemble des dépôts depuis début 2011. Le nombre de documents publicitaires depuis 2011 ne cesse d'augmenter chaque année (2011 : 671 documents contrôlés / 2012 : 898 documents contrôlés / 2013 : 1200 documents contrôlés).

En 2013, l'Anses-ANMV a enregistré **901 dépôts** correspondants à 1200 documents publicitaires. Parmi ces dépôts, 26 concernaient des demandes d'autorisation.

Un décret relatif à la publicité des médicaments vétérinaires modifiant et complétant les dispositions réglementaires actuelles est en cours d'élaboration et devrait voir le jour en 2014.

Après une première année de mise en place consacrée à son organisation et à la prise en charge de nouvelles missions, l'Unité Surveillance du Marché doit désormais conforter et développer ses activités.

Ainsi, ses activités se concentreront en priorité sur :

- **La révision de la stratégie de contrôle des médicaments vétérinaires,**
- **La poursuite des travaux engagés au sein du RFSA sur la disponibilité des médicaments vétérinaires,**
- **Le développement de la politique de contrôle des contrefaçons avec dans un premier temps la mise en œuvre et la validation de la méthode de détection, la constitution d'une base de référence et la mise en place d'un plan de contrôle,**
- **La mise en œuvre du nouveau décret « publicité », dès sa publication.**

II - LES DONNEES DE PHARMACOVIGILANCE 2013

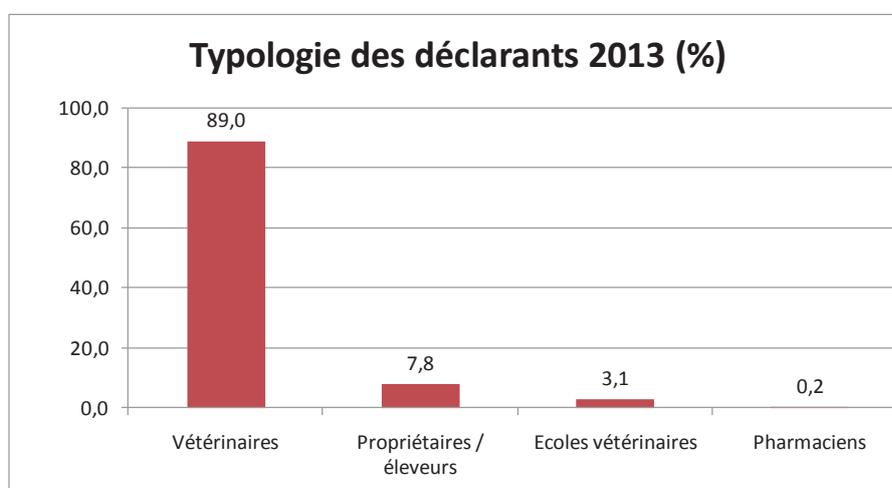
II - 1 Les circuits de déclarations

La surveillance des médicaments vétérinaires commercialisés en France met en jeu différents acteurs (cf. Annexe 1) : les vétérinaires, qui sont en première ligne pour caractériser les effets indésirables survenant suite à l'utilisation de médicaments vétérinaires sont à l'origine de la majorité des déclarations effectuées en France.

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.

Ainsi, en 2013, pour les déclarations qui sont transmises directement aux acteurs institutionnels, 89 % des déclarants sont des vétérinaires libéraux (cf. graphique ci-dessous).

Le nombre de déclarations transmises par les écoles vétérinaires a fortement progressé (3,1% en 2013 contre 0,6% en 2012). Cette augmentation fait suite aux actions de sensibilisation que l'Anses-ANMV a engagées dans les différentes écoles vétérinaires (Cf. Chapitre VII).



La totalité des déclarations transmises au CPVL ou directement à l'Anses-ANMV sont enregistrées dans la base nationale de pharmacovigilance vétérinaire.

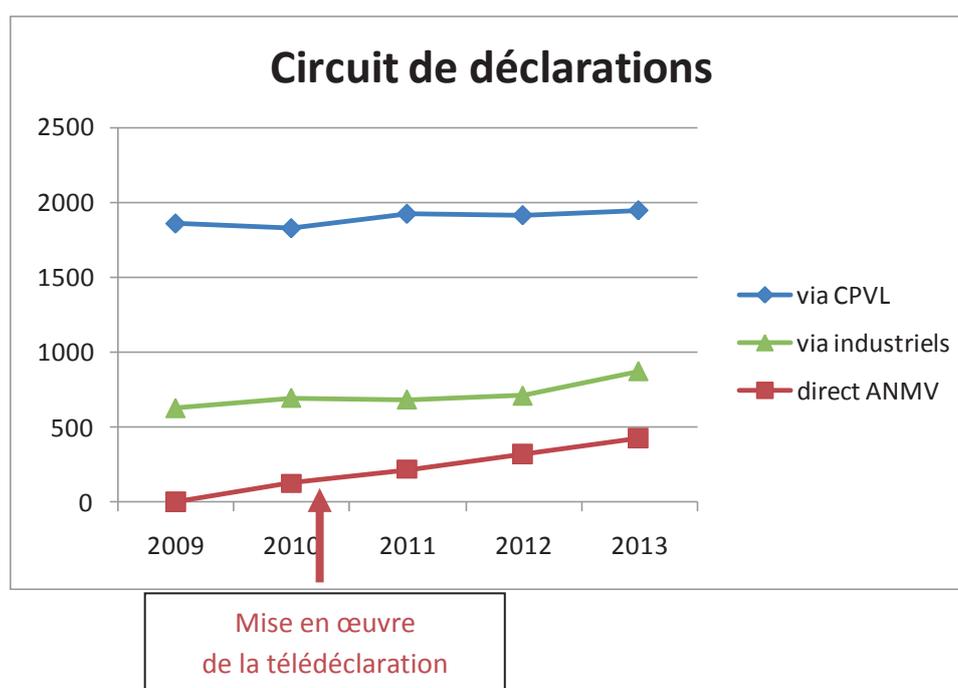
En ce qui concerne les déclarations transmises aux titulaires d'AMM, ces derniers ont une obligation réglementaire de transmission par voie électronique à l'Anses-ANMV **de tous les cas graves** survenus en France dans un délai de 15 jours. En revanche, à l'heure actuelle, cette obligation de transmission au fil de l'eau ne concerne pas les cas non graves. Ceux-ci sont toutefois 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 synthèse de tous les cas (graves et non graves collectés et analysés par le titulaire d'AMM) et sont transmis selon un calendrier défini par la réglementation. 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 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://www.vetagro-sup.fr/wp-content/uploads/2013/12/Declaration-EI-ANIMAL_Anses-CPVL.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.

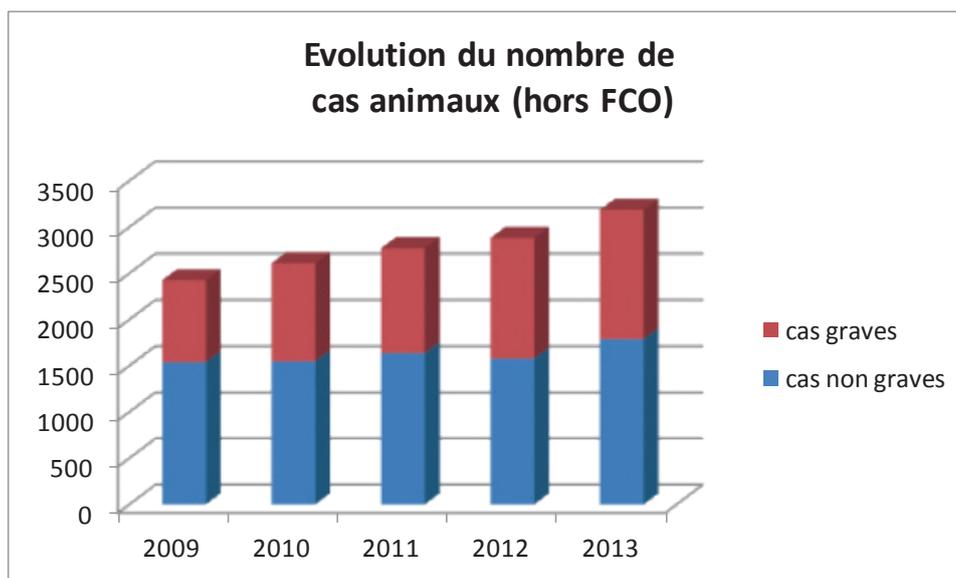


En 2013, 73,7 % des déclarations enregistrées dans la base nationale ont été adressées aux acteurs institutionnels : l'Anses-ANMV et le CPVL. Cette répartition entre acteurs institutionnels et titulaires d'AMM est comparable à celle observée en 2012 (72,5 %). Cependant, par rapport aux années précédentes, il faut noter une progression des déclarations transmises directement à l'Anses-ANMV ainsi que celles collectées par les titulaires d'AMM.

Le diagramme ci-dessus montre cette progression en tenant compte des déclarations enregistrées chaque année, en dehors des déclarations FCO (Fièvre Catarrhale Ovine) qui représentaient un épiphénomène enregistré entre les années 2008 et 2010 (cf. *les rapports annuels concernant la pharmacovigilance vétérinaire de 2011 et 2012*).

II - 2 Evolution du nombre de déclarations au cours des cinq dernières années

L'évolution du nombre total des cas d'effets indésirables survenus chez l'animal (cas graves et cas non graves), reçus au cours des cinq dernières années, est représentée sur le schéma ci-dessous. Les données correspondent au nombre de déclarations d'effets indésirables 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. Là aussi, les déclarations en lien avec la vaccination contre la fièvre catarrhale ovine n'ont pas été comptabilisées (voir paragraphe précédent).



Le nombre total de cas continue d'augmenter régulièrement depuis 2009 et en 5 ans cette progression est de 31 %. Cette progression concerne majoritairement les cas graves qui représentaient 36% de la totalité des cas en 2009 contre 58% en 2012. Cette augmentation du pourcentage de cas graves est essentiellement liée à des évolutions méthodologiques de classification des déclarations qui sont intervenues ces dernières années.

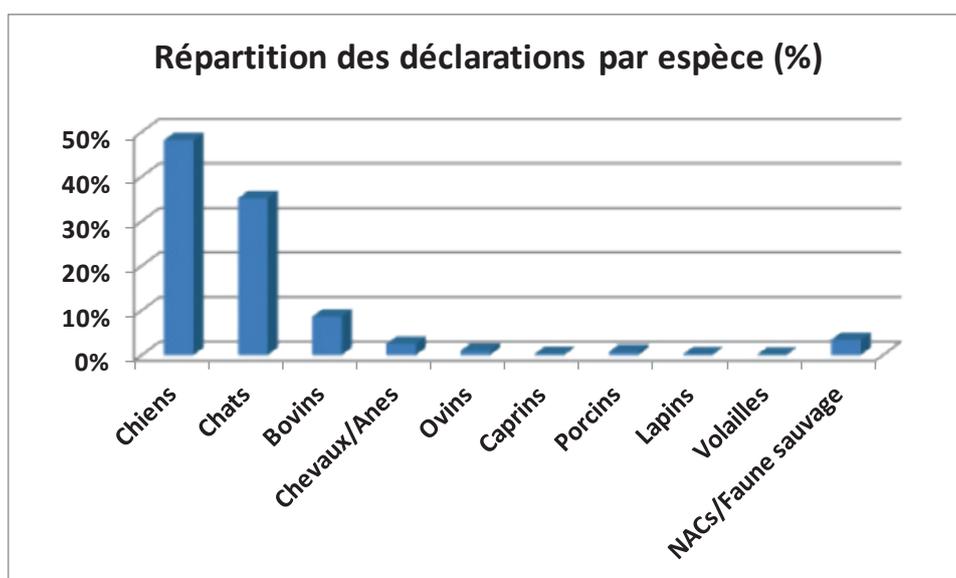
III - LES EFFETS INDESIRABLES GRAVES ET NON-GRAVES SUR LES ANIMAUX EN 2013

Entre 2012 et 2013, le nombre de déclarations spontanées a augmenté de 9,6 %. En revanche, la répartition entre cas graves et non graves est pratiquement identique sur ces deux années (43,4 % de cas graves en 2012, contre 43,9 % en 2013).

III - 1 Répartition des cas par espèces

Comme en 2012, la très grande majorité des déclarations des effets indésirables déclarés en 2013 concernent les carnivores domestiques avec 83 % des déclarations pour les chiens et les chats. Les déclarations chez les bovins représentent 8.6 % des déclarations.

Pour les autres espèces, les déclarations représentent moins de 3 % par espèce.



III - 2 Répartition des effets indésirables déclarés par espèce et par classe thérapeutique

Une déclaration peut concerner plusieurs médicaments et chaque médicament appartient à une classe thérapeutique spécifique. Ainsi, en 2013, 4191 médicaments sont recensés dans les 3190 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	475	498	9	0	0	1	0	0	0	45	1028
Antiparasitaires internes	261	259	88	14	11	1	0	0	1	11	646
Antibiotiques	153	117	85	20	3	2	6	2	0	9	397
Anti-inflammatoires (AINS)	147	59	19	14	0	0	0	0	0	8	247
Vaccins	433	152	71	43	20	4	18	3	3	27	774
Système nerveux / Anesthésiques	190	141	14	18	0	0	2	1	0	6	372
Appareil digestif	52	50	42	2	1	0	0	0	0	3	150
Hormones	49	26	1	1	0	0	0	0	0	6	83
Appareil génital et reproduction	49	12	2	1	0	0	0	0	0	0	64
Appareil cardiovasculaire et circulatoire	68	30	2	0	0	0	0	0	0	0	100
Dermatologie	50	17	0	0	0	0	0	0	0	3	70
Autres	172	64	15	1	0	1	3	0	0	4	260
TOTAL	2099	1425	348	114	35	9	29	6	4	122	4191

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**, 74 % des déclarations sont classées en non graves. Les principaux signes cliniques rapportés sont majoritairement de trois ordres :

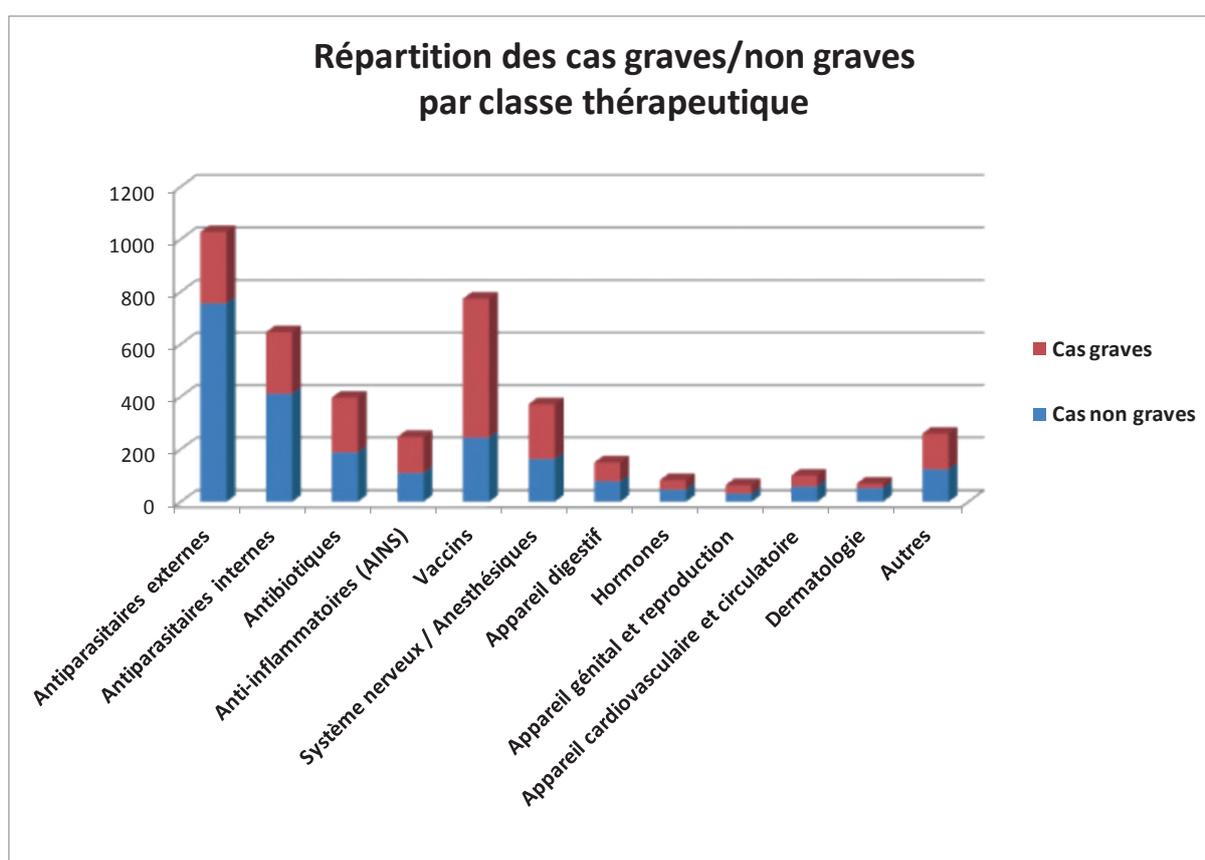
- Gastro-intestinaux (vomissements, anorexie, hypersalivation, diarrhée...), notamment en cas d'ingestion accidentelle de produit, le plus souvent par léchage ;
- Neurologiques (tremblements, léthargie, hyperactivité, mydriase...), liés au mécanisme d'action de ces produits ;
- Réactions locales au site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

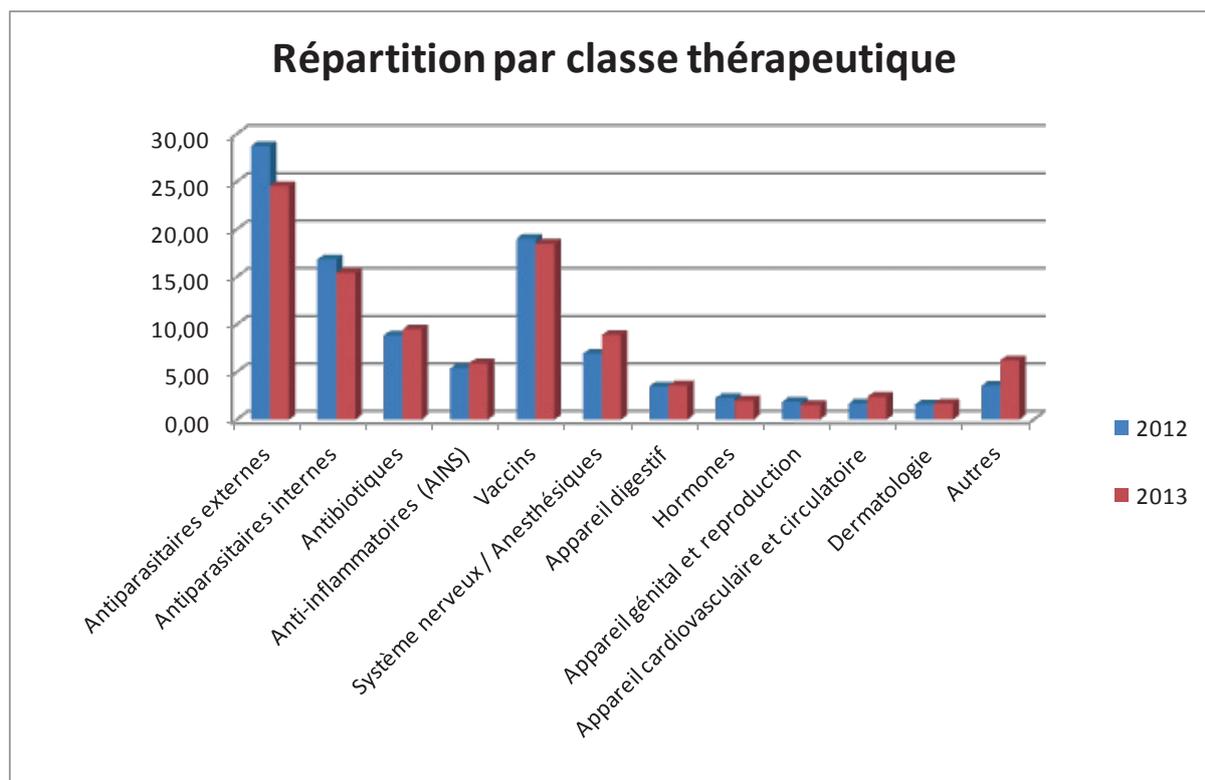
A l'inverse, pour les **vaccins**, 68 % des cas enregistrés sont graves. Il s'agit pour la plupart de réactions post-vaccinales fébriles (léthargie, hyperthermie...) et/ ou d'hypersensibilité (œdèmes allergiques, vomissements, diarrhées). Plusieurs cas de réactions anaphylactiques ont entraîné la mort des animaux.

De même, pour les **anti-inflammatoires non stéroïdiens**, 55 % 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**, 52 % 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 2012, on constate principalement une légère diminution du nombre de déclarations suite à l'utilisation d'antiparasitaires externes (pourcentage en baisse de 4 points) ainsi qu'une légère augmentation des déclarations liées aux médicaments relevant du système nerveux et anesthésique (pourcentage en hausse de 2) et des topiques auriculaires et des immunomodulateurs (contribuant à l'augmentation de la catégorie « Autres »).



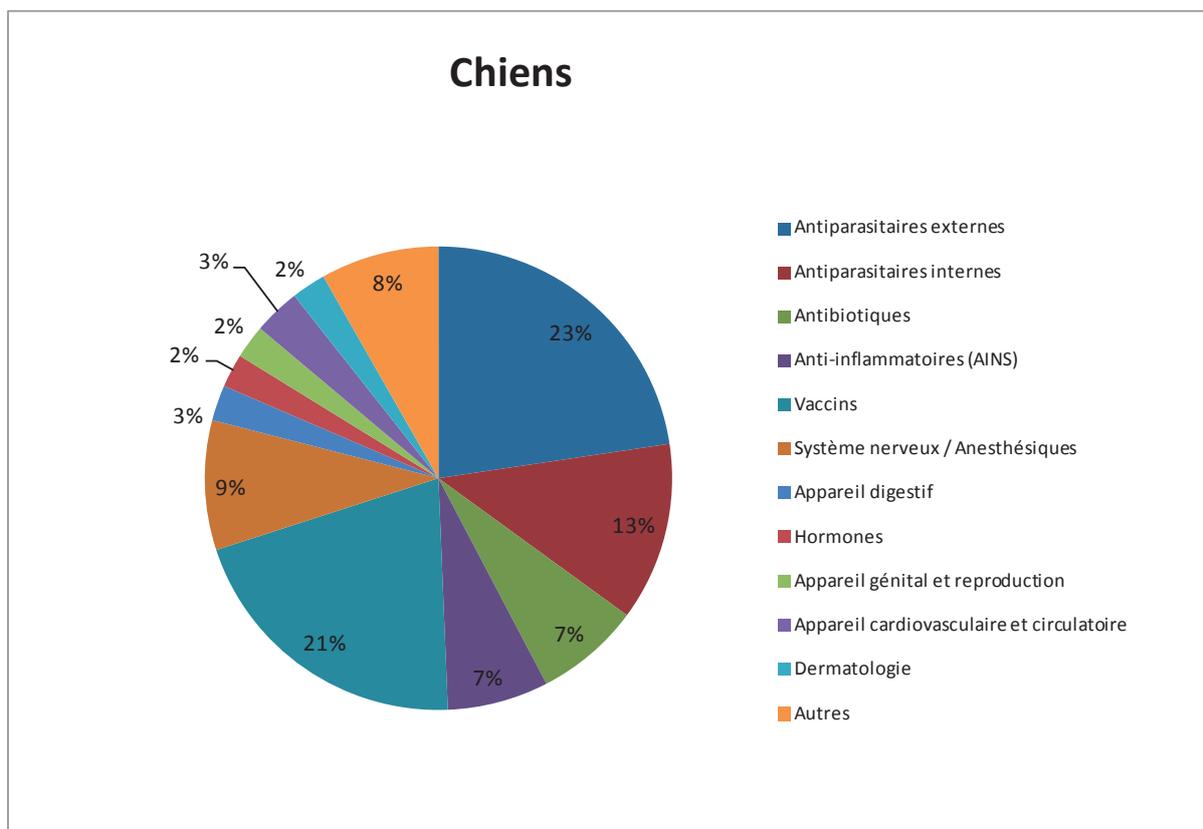
Concernant les autovaccins qui, en France, sont inclus dans le périmètre de la pharmacovigilance au même titre que les autres médicaments, quatre déclarations ont été enregistrées en 2013 :

- Deux cas de mortalités suite à la vaccination, respectivement chez des poules et des canards ;
- Deux cas d'inflammation locale suite à une injection accidentelle chez des humains.

III - 3 Analyse des effets indésirables déclarés par classe thérapeutique des médicaments utilisés par espèce

III.3.a - Chiens

En 2013, chez les chiens, les déclarations collectées sont majoritairement liées aux antiparasitaires externes (23 %), aux vaccins (21 %) et aux antiparasitaires internes (13 %). Les autres classes thérapeutiques représentent chacune 10 % ou moins des déclarations.

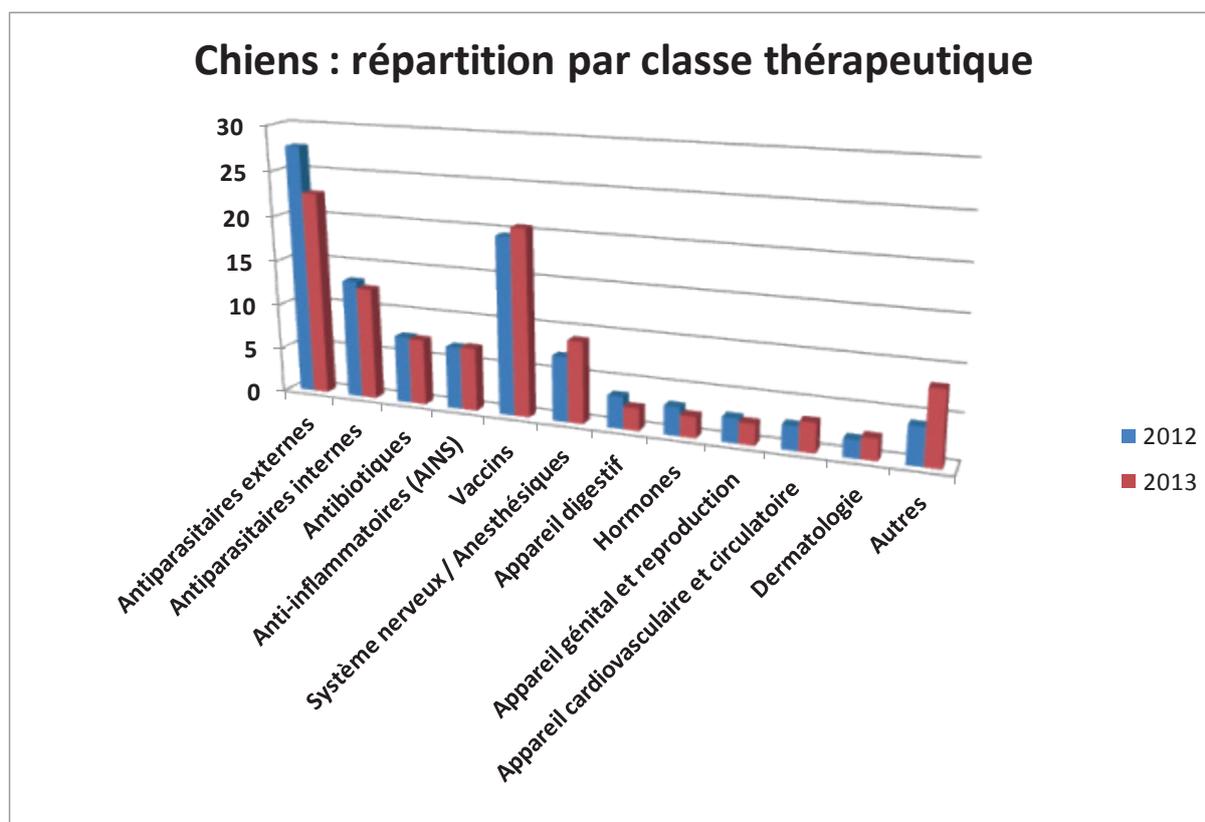


En ce qui concerne la répartition entre cas graves et non graves, 60 % des déclarations concernent des cas non graves.

Pour cette espèce, 83 % 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.

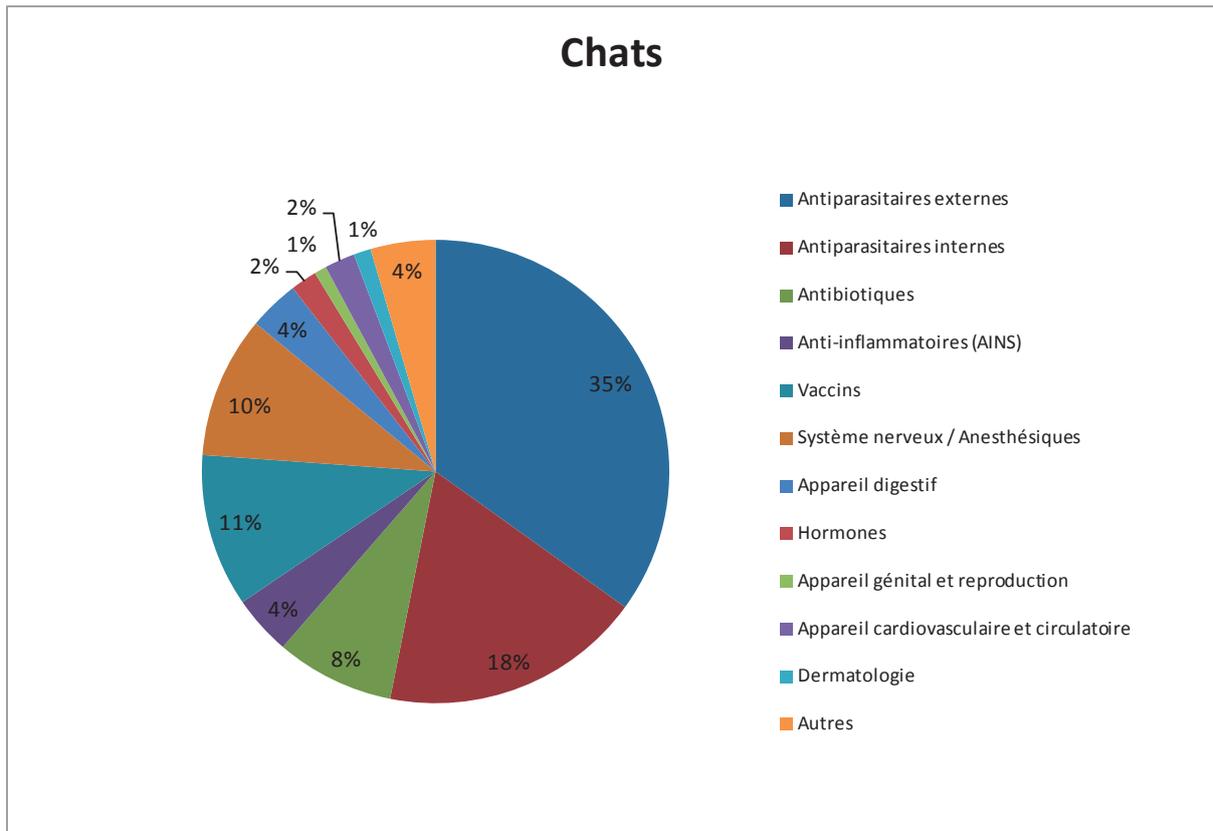
En termes de profil clinique, les effets décrits sont pour la plupart conformes à l'analyse générale présentée plus haut par classes thérapeutiques : symptômes gastro-intestinaux (vomissements, hypersalivation, diarrhée...) et nerveux (tremblements, ataxie, hyperactivité...) pour les antiparasitaires, 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 2012, on observe essentiellement une diminution des cas liés aux antiparasitaires externes (23 % en 2013 contre 28 % en 2012) et une augmentation liée aux topiques auriculaires et aux immunomodulateurs (contribuant à l'augmentation de la catégorie « Autres » de 4 % en 2012 à 8 % en 2013).

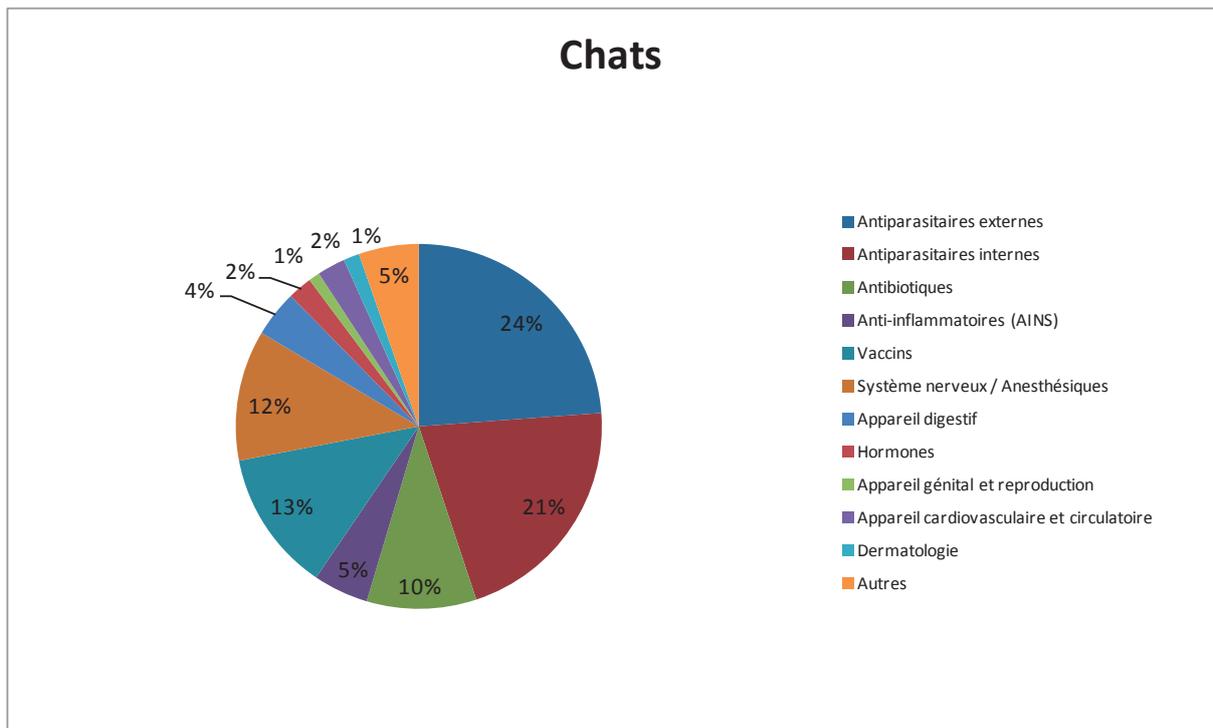


III.3.b - Chats

Chez les chats, les antiparasitaires externes représentent 35 % des déclarations et les antiparasitaires internes 18 %. Les vaccins sont impliqués dans 11 % des cas. Comme chez le chien, les autres classes thérapeutiques représentent chacune 10 % des déclarations ou moins.



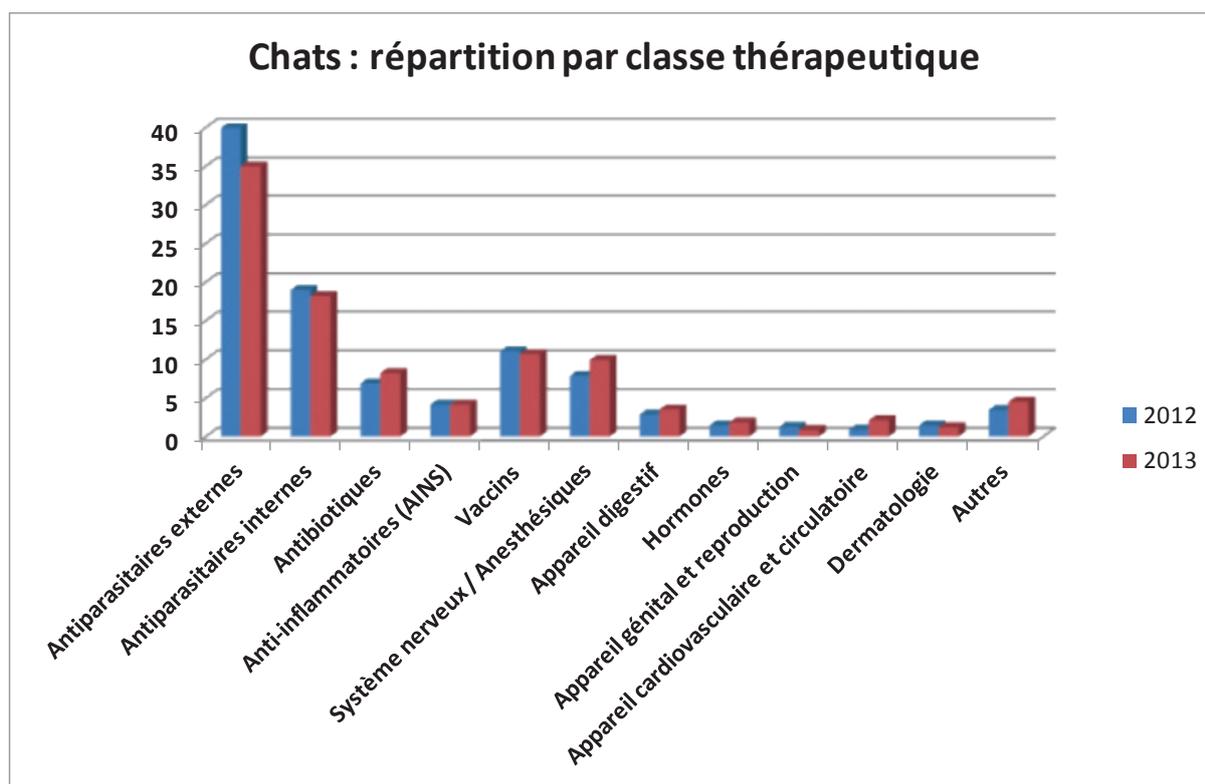
Si l'on supprime les déclarations liées à l'utilisation hors AMM de la perméthrine chez le chat, la répartition des effets indésirables par classe thérapeutique s'établit comme suit :



La part relative aux antiparasitaires externes est alors de 24 % (contre 35 % avec la perméthrine).

La répartition cas graves/non graves par classe thérapeutique est assez similaire à celle observée pour les autres espèces, sauf pour la catégorie des antiparasitaires externes pour laquelle 30 % des cas sont graves chez cette espèce.

Par rapport à 2012, on observe principalement une diminution des antiparasitaires externes (35 % en 2013 contre 40 % en 2012) et une légère augmentation des cas liés aux agents actifs sur le système nerveux - principalement des anesthésiques (10 % en 2013 contre 8 % en 2012).



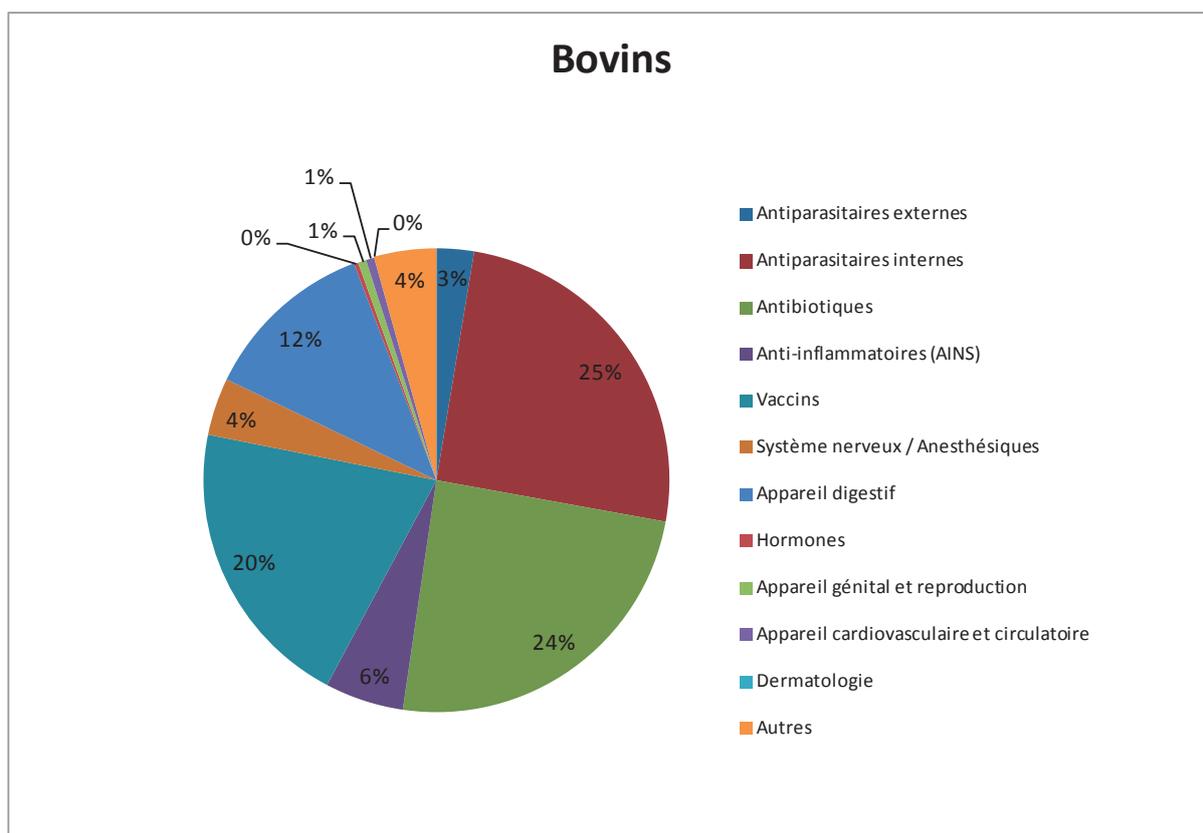
Concernant le profil clinique des effets indésirables déclarés il est assez conforme à la tendance générale décrite dans les paragraphes précédents. Toutefois, tous cas confondus, la symptomatologie des cas impliquant les antiparasitaires externes s'avère sensiblement plus grave du fait notamment des 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 assez 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).

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 20 % des déclarations. Les antiparasitaires internes sont cités dans 25 % 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 2013 »). 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

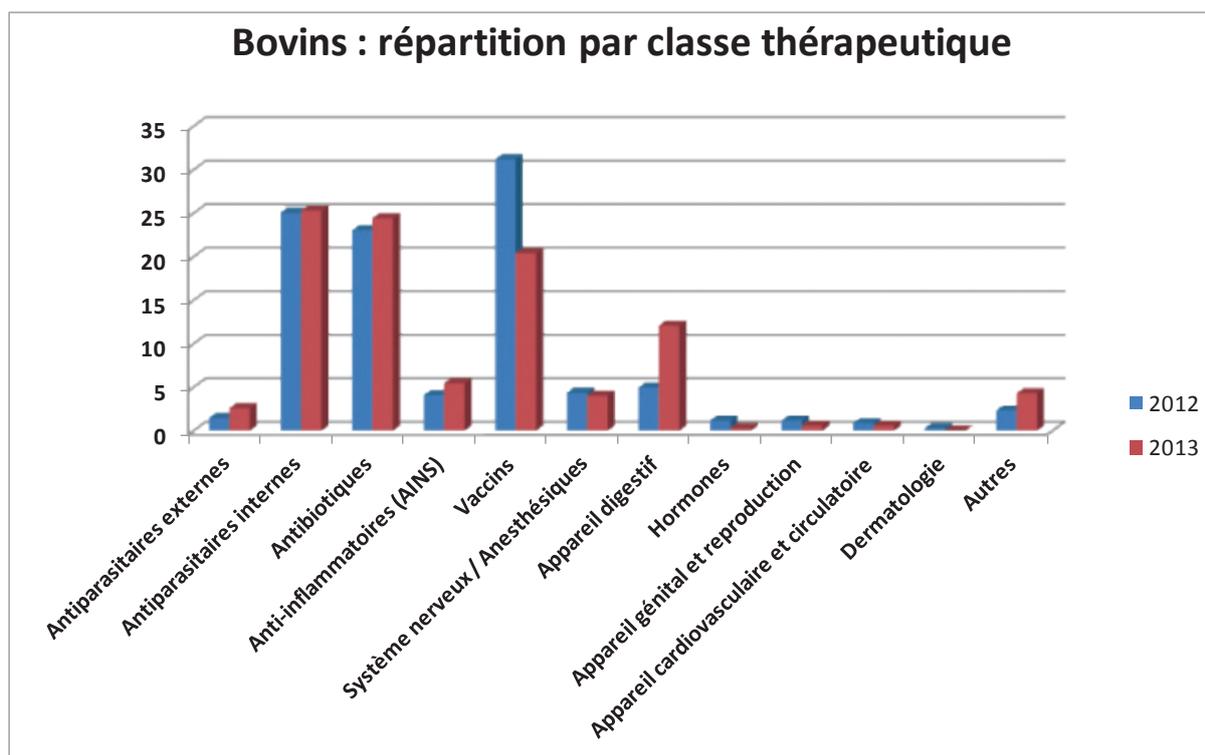
effets indésirables déclarés varie également. En effet, si la nature des signes cliniques associés aux différentes classes thérapeutiques reste conforme à la tendance générale, leur importance respective se trouve modifiée. Ainsi, les vaccins étant les produits les plus fréquemment cités, les principaux 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 2012, on peut noter une diminution des déclarations impliquant les vaccins (20 % en 2013 contre 31 % en 2012). Cette diminution est en grande partie liée à la diminution des cas impliquant les vaccins contre la FCO. En effet, en 2013, aucun cas n'a été déclaré chez des bovins pour ces produits alors qu'en 2012, 24 déclarations avaient été enregistrées, soit 22 % des cas observés pour cette classe thérapeutique. Toutefois, la France ayant recouvré son statut indemne vis-à-vis de la FCO en décembre 2012, toute vaccination a été interdite à compter du 31 mai 2013.

D'autre part, on constate également une augmentation des déclarations liées aux médicaments agissant sur le système digestif et le métabolisme (12 % en 2013 contre 5 % en 2012), notamment les compléments en vitamine E / Sélénium.



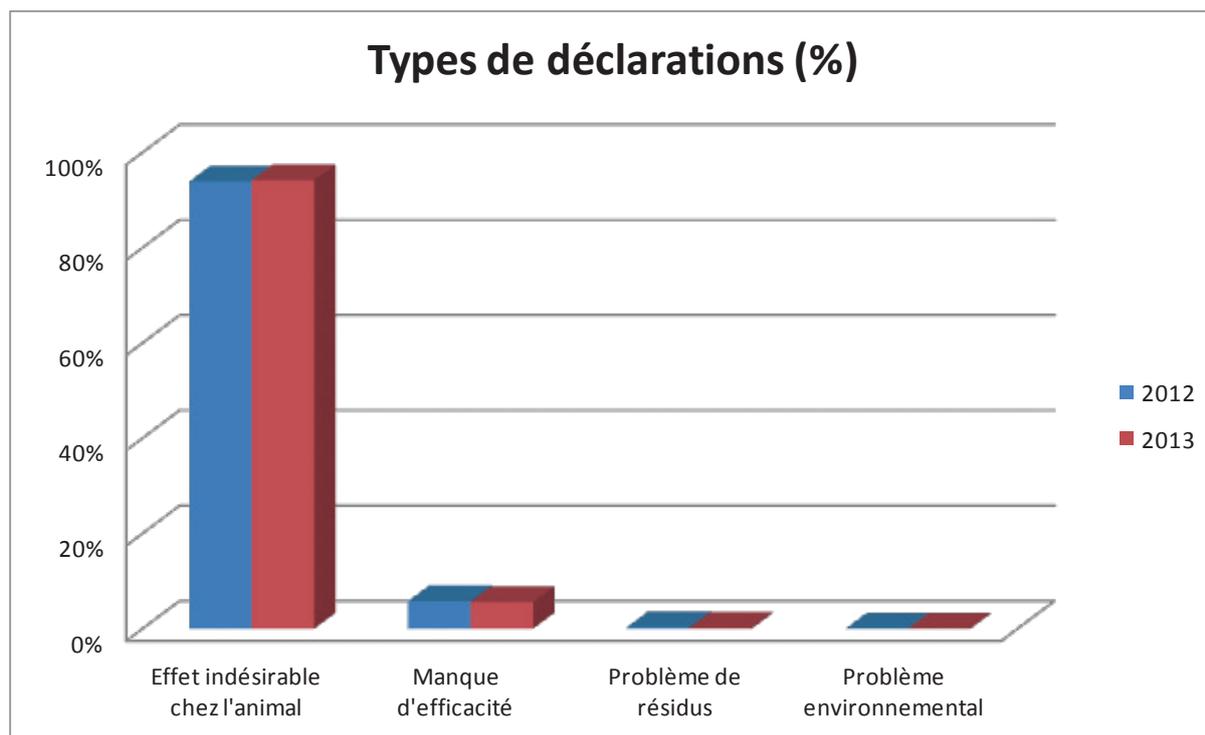
III - 4 Répartition des cas par type d'information

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 2013 dans chacune de ces catégories est reprise dans le tableau suivant.

Effet indésirable chez l'animal	3005
Manque d'efficacité	179
Problème de résidus	5
Problème environnemental	1

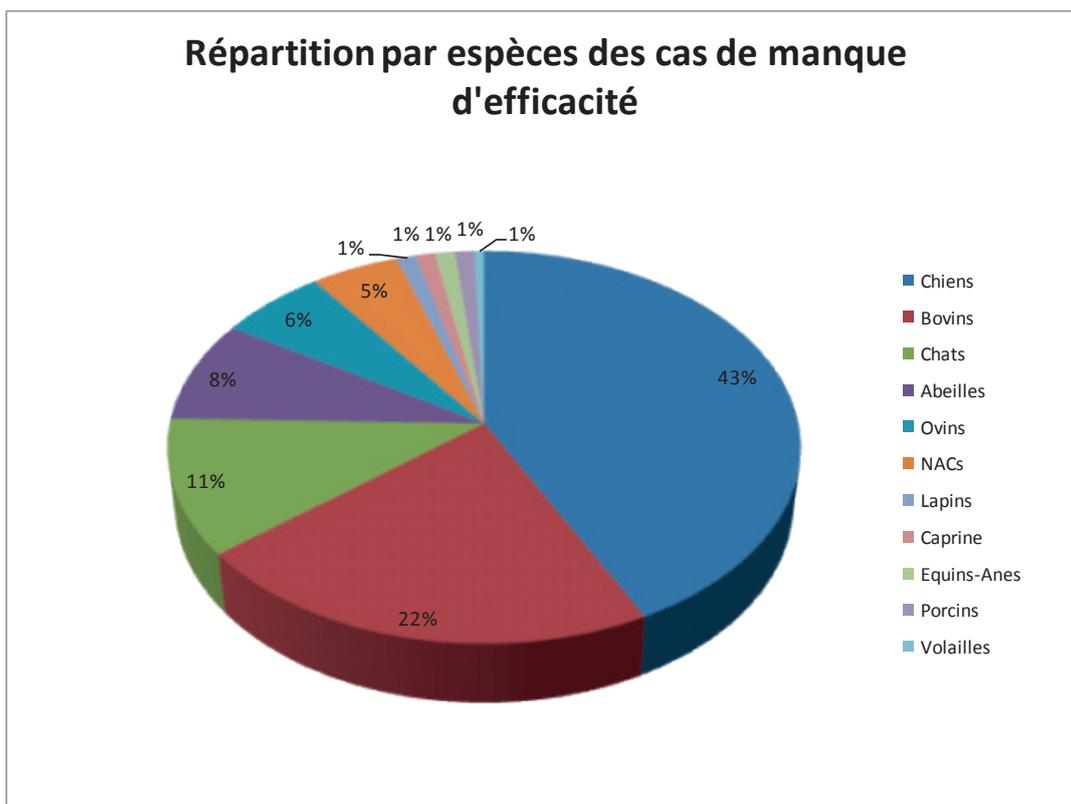
Comme les années précédentes, les cas d'effets indésirables chez l'animal sont toujours nettement prépondérants (94 %).

Les suspicions de manque d'efficacité représentent 5,6 % des déclarations et les autres cas moins de 1 %. Toutefois, ces déclarations étant généralement des cas non graves, ils sont généralement transmis à l'Anses-ANMV par les titulaires d'AMM par l'intermédiaire des PSURs et non au fur et à mesure de leur survenue.



Suspensions de manque d'efficacité

Avec 179 déclarations contre 177, on observe quasiment le même nombre de déclarations de manque d'efficacité en 2013 qu'en 2012.

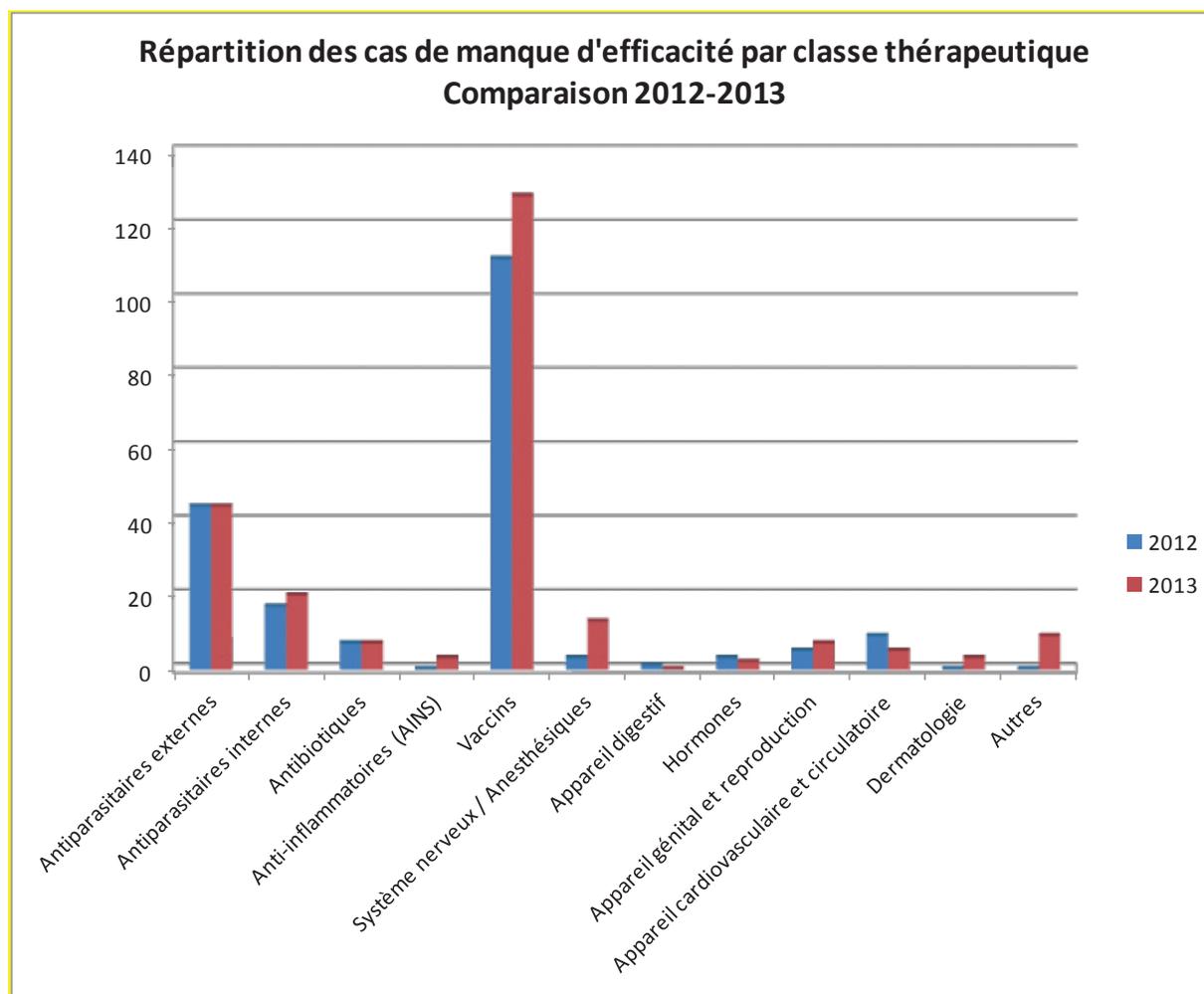


Les espèces les plus représentées dans les déclarations de manque d'efficacité sont, comme en 2012, les chiens (43 %) et les bovins (22 %).

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).

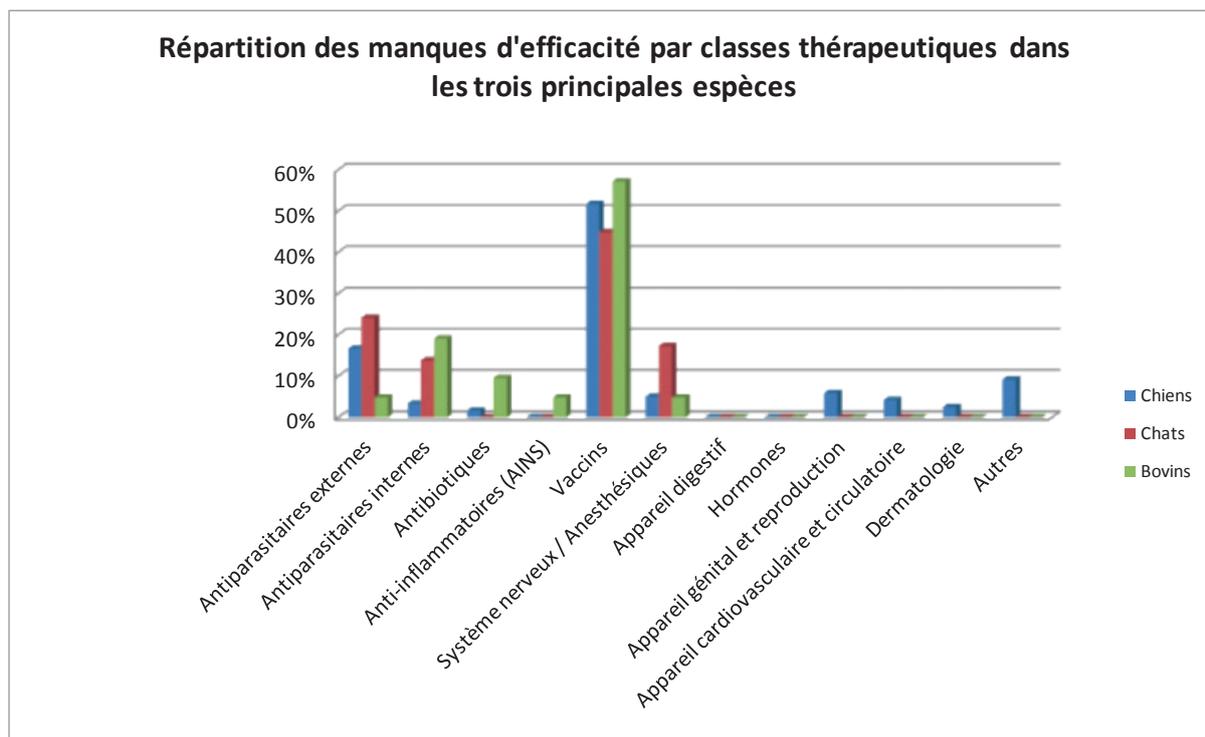
Par rapport à l'année dernière, la part relative des chiens a diminué, de 50 % en 2012 à 43 % en 2013. Les chiffres 2012 étaient toutefois augmentés notamment par l'enquête menée en 2012 sur les effets indésirables des colliers SERESTO, pour laquelle le titulaire d'AMM avait transmis 36 cas de suspicions de manque d'efficacité chez des chiens.

Cependant, par rapport à 2012, on constate également une augmentation des déclarations de manque d'efficacité pour différentes classes thérapeutiques, notamment les vaccins et les médicaments ciblant le système nerveux et anesthésiques.



La très grande majorité des manques d'efficacité concerne des vaccins, avec 57 % chez le chien, 45 % chez les chats et 57 % 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 certaines maladies.

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 strictement 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 24 % des manques d'efficacité déclarés chez le chat et 18 % chez le chien) et internes chez les bovins (19 %). 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 impliqués dans 9% des suspicions de manques d'efficacité. Toutefois, compte tenu du faible nombre de ces déclarations, cela ne représente que 4 citations.

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. Parmi les cinq déclarations transmises à l'Anses-ANMV en 2013, quatre concernent 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. Le dernier cas concerne des résidus d'antibiotiques dans la viande.

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, étaient 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). Ce test a été remplacé au début de l'année 2014 par le DELVOTEST-T.

En fonction de la sensibilité des différents tests qui peuvent être réalisés, certaines molécules peuvent être détectées à un taux inférieur à 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. Dans ces cas, seule une recherche spécifique quantitative des résidus dans les échantillons de lait incriminés et la mise en évidence d'un taux de résidus supérieur à la LMR après l'observation du temps d'attente peuvent caractériser un problème de temps d'attente justifiant un cas de pharmacovigilance. 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 ni 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 paraît pas satisfaisante, elles permettent d'alerter sur l'apparition de nouveaux problèmes potentiels.

Grâce à la mobilisation des différents acteurs concernés par cette problématique, le laboratoire Anses de Fougères a démarré l'analyse qualitative et quantitative d'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

En 2013, un seul cas d'effet indésirable sur l'environnement a été déclaré, impliquant des troubles neurologiques (alternance d'excitation et de léthargie, tremblements) chez des vautours sauvages après consommation de la carcasse d'un cheval qui avait été euthanasié avec du pentobarbital. Plusieurs animaux ont également présenté des vomissements et l'un d'eux a été retrouvé mort.

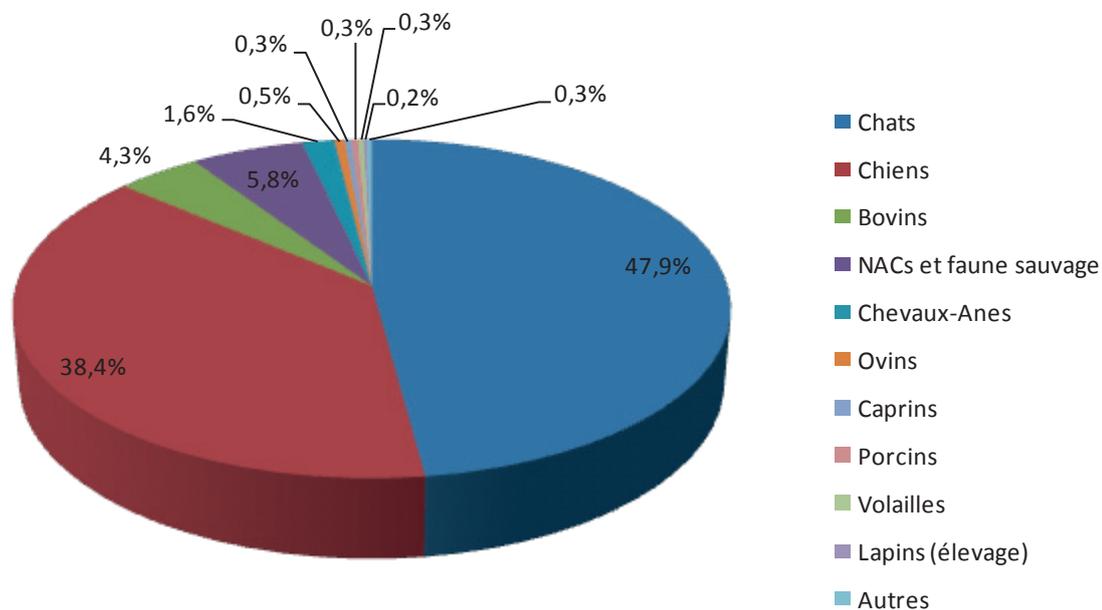
Utilisations hors RCP

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 3190 cas déclarés chez l'animal en 2013, 1153 concernaient des utilisations en dehors des conditions définies dans l'autorisation de mise sur le marché, ce qui représente environ 36 % 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 (48 % des déclarations), les chiens (38 %) et les bovins (4 %). Cette répartition par espèce est assez comparable aux résultats obtenus en 2012 avec respectivement 54, 30 et 5 % chez ces trois espèces.

On peut également noter que 5,8 % des déclarations hors RCP concernent les NACs / faune sauvage (6,3 % 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.

Répartition des cas d'utilisation hors RCP par espèces



La très nette prédominance de l'espèce féline dans ces chiffres tient en partie aux nombreux cas (210) 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, les effets indésirables déclarés chez les chats repassent en seconde position (36 %), derrière les chiens (46 %).

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 43 % 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 antiparasitaires externes (7 %) et internes (25 %) s'équilibre avec celle des antibiotiques (25 %). 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 2013

Le tableau ci-après (cf. page 40) récapitule les 27 médicaments vétérinaires qui ont été mentionnés dans au moins 12 cas graves en 2013.

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: 4 pipettes (Advantix très petit chien, Advantix petit chien, Advantix chien moyen et Advantix grand chien) ;
- Activyl : 7 pipettes (de 100 mg à 900 mg pour les chiens, 100 et 200 mg chez les chats)
- Atopica : 3 capsules (25 mg, 50 mg et 100 mg) ;
- Comfortis : 8 comprimés à croquer (5 comprimés de 90 mg à 425 mg pour chiens et chats, et 3 comprimés de 665 mg à 1620 mg chez les chiens) ;
- Milbémax comprimés chat: 2 comprimés (Milbémax comprimés pelliculés pour petits chats et chatons et Milbémax comprimés pelliculés pour chats) ;
- Milbémax comprimés chien : 2 comprimés (Milbémax comprimés pour chiens et Milbémax comprimés pour petits chiens et chiots) ;
- Scalibor : 2 colliers (Scalibor collier grand chien et Scalibor collier petit chien et chien moyen)
- Stronghold : 6 pipettes (de 15 mg à 240 mg) ;
- Trocoxil : 5 comprimés à croquer (de 6 mg à 95 mg) ;
- Zolétil : 3 dosages de solution injectable (20, 50 et 100).

Sur ces 27 médicaments vétérinaires recensés, 22 concernent uniquement les animaux de compagnie dans les espèces de destination autorisées, 3 concernent uniquement les animaux de production et 2 sont destinés aux deux catégories précédentes.

En terme de classe thérapeutique, 12 des médicaments cités sont des vaccins, 8 des antiparasitaires (internes ou externes) et 2 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.

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

* : 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 12 cas graves en 2013**

Produits	Espèce(s) de destination	Voie d'administration	Classe thérapeutique	Incidence
Activyl spot on	Chat	Cutanée	Antiparasitaire externe	Rare
Advantix spot on	Chien	Cutanée	Antiparasitaire externe	Très rare
Atopica 25, 50, 100 mg	Chien	Orale	Immuno-suppresseur sélectif	Rare
Bovilis bovigrip	Bovin	Injectable	Vaccin	Rare
Canigen DHPPI/L	Chien	Injectable	Vaccin	Très rare
Canileish	Chien	Injectable	Vaccin	Rare
Closamectin pour-on bovins	Bovin	Cutanée	Endectocide	Très rare
Comfortis	Chien, Chat	Orale	Antiparasitaire externe	Rare
Convenia	Chien, Chat	Injectable	Antibiotique	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
Imalgène 1000	Chien, Chat, Bovin, Ovin, Caprin, Equin, Porcin, animaux de laboratoire, animaux sauvages, oiseaux	Injectable	Anesthésique/ sédatif	Peu fréquente
Métacam 5 mg/ml solution injectable pour chiens et chats	Chien, Chat	Injectable	AINS	Très rare
Milbémax comprimés	Chat	Orale	Antiparasitaire interne	Très rare
Milbémax comprimés	Chien	Orale	Antiparasitaire interne	Très rare
Nobi vac lepto	Chien	Injectable	Vaccin	Très rare
Nobivac CHPPI	Chien	Injectable	Vaccin	Très rare
Nobivac myxo-RHD	Lapin	Injectable	Vaccin	Rare
Purevax RCP FELV	Chat	Injectable	Vaccin	Très rare
Scalibor collier	Chien	Cutanée	Antiparasitaire externe	Très rare
Séléphérol	Bovin, Equin, Ovin, Porcin	Injectable	Supplément minéral	Rare
Stronghold	Chien, Chat	Cutanée	Endectocide	Très rare
Trocoxil	Chien	Orale	AINS	Peu fréquente
Vanguard 7	Chien	Injectable	Vaccin	Très rare
Versican DHPPI/L3	Chien	Injectable	Vaccin	Rare
Zolétil	Chien, Chat	Injectable	Anesthésique/ sédatif	Très rare

Parmi les 27 médicaments vétérinaires figurant dans ce classement, seuls 5 n'étaient pas cités dans le classement de l'année dernière : ACTIVYL, MILBEMAX comprimés chien, SCALIBOR, SELEPHEROL, et VERSICAN DHPPI/L3. Vingt deux médicaments mentionnés en 2013 figuraient déjà dans parmi les médicaments les plus cités l'année précédente mais cet élément ne constitue pas à lui seul un critère

d'alerte. En effet, le nombre de déclarations n'est pas un critère suffisant pour estimer un risque potentiel lié à l'utilisation d'un médicament. Il faut également prendre en compte le nombre d'animaux traités, les effets mentionnés dans le RCP, le profil pharmaco-toxicologique de la molécule ainsi que l'évolution des données au cours du temps. Pour la grande majorité de ces médicaments, les effets indésirables déclarés et leur fréquence d'apparition correspondent à ce qui est déjà mentionné dans le RCP. Pour 2 d'entre eux, le RCP a été complété en 2013 au vu des déclarations enregistrées et enfin pour un 3^{ème}, des investigations sont en cours au niveau européen (Cf. pages 42 et 43).

En ce qui concerne ADVANTIX SPOT ON, comme en 2012, la grande majorité des effets indésirables graves enregistrés concernent des chats (85,3 % des animaux affectés en 2013), alors que ce médicament est contre-indiqué chez cette espèce.

Parmi les 27 médicaments ayant été cités dans au moins douze cas graves en 2013, 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 2013, dix médicaments ont une incidence supérieure à un cas pour 10 000 : ACTIVYL[®], CANILEISH[®], COMFORTIS[®], NOBIVAC MYXO-RHD[®] et TROCOXIL[®] qui bénéficient d'une AMM centralisée ; et ATOPICA[®], BOVILIS BOVIGRIP[®], IMALGENE 1000[®], SELEPHEROL[®] et VERSICAN DHPPI/L3[®] qui disposent d'une AMM purement nationale.

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

ACTIVYL[®] est un antiparasitaire externe en spot on (AMM début 2011) à base d'indoxacarbe destiné au traitement et à la prévention des infestations par les puces chez les chats et les chiens. Les cas graves enregistrés en 2013 impliquant ACTIVYL[®] concernent uniquement des chats, et consistent avant tout en des troubles neurologiques. Si la plupart sont des effets connus d'ACTIVYL[®], documentés dans son RCP (mydriase, ataxie, tremblements), d'autres n'y figurent pas, tels que convulsions et hyperesthésie, mais restent compatibles avec le profil pharmaco-toxicologique de l'indoxacarbe. L'apparition d'effets indésirables chez le chat est certainement facilitée par le comportement de léchage de cette espèce ainsi que le léchage mutuel en cas de traitement simultané de plusieurs animaux : ces situations sont d'ailleurs clairement décrites dans certaines déclarations. Enfin, l'arrivée sur le marché en 2013 d'un médicament au nom très proche mais contenant de la perméthrine et donc contre-indiqué chez le chat, ACTIVYL TICK PLUS[®], peut laisser craindre que certains cas aient été faussement attribués à ACTIVYL.

ATOPICA 25, 50 et 100 mg[®] est un médicament immunosuppresseur à base de cyclosporine indiqué dans le traitement de la dermatite atopique du chien. Les cas graves recensés en 2013 concernent principalement des chiens, et quelques usages hors AMM chez le chat. Leur profil inclut des effets secondaires connus (perte de poids, anorexie, signes digestifs, abattement, diabète sucré) et d'autres inattendus tels que des effets neurologiques (tremblements, convulsions, ataxie) ou hépatiques. La moitié des cas concernent des animaux âgés, avec donc possibilité de maladies intercurrentes.

ATOPICA® est généralement prescrit pendant plusieurs semaines, et il est probable que les animaux sous ATOPICA® font l'objet d'un suivi régulier et attentif, ce qui augmente les chances de détection de réactions potentiellement attribuables à ce médicament.

BOVILIS BOVIGRIP® est un vaccin inactivé contre les affections respiratoires des bovins dues aux virus RSB et parainfluenza-3 et à *Mannheimia haemolytica*.

Ce vaccin a principalement donné lieu à des événements indésirables graves de deux types, à parts égales :

- 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 ;
- Suspensions 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.

CANILEISH® est un vaccin contre la leishmaniose canine. Dans leur grande majorité, les cas graves enregistrés en 2013 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).

L'hypersensibilité est un effet secondaire bien connu des vaccins, mentionné en rubrique « effets indésirables » du RCP de CANILEISH®.

De plus, un cas de nécrose cutanée au site d'injection a été déclaré, grave de part son extension rapide, la nécessité de soins sous anesthésie générale et les signes systémiques associés. La possibilité de nécrose cutanée est un effet secondaire connu, bien que très rare, de CANILEISH®, qui a été ajouté début 2013 à son RCP (Cf Chapitre VI).

COMFORTIS® est un antiparasitaire oral contre les puces chez les chiens et les chats, comprenant une gamme de huit comprimés à croquer (de 90 mg à 1620 mg). La substance active est le spinosad.

Les cas graves déclarés en 2013 ont principalement concerné le chien, avec un profil symptomatologique assez conforme aux mentions du RCP : léthargie, vomissements, anorexie, ataxie, convulsions... Toutefois, plusieurs cas faisant état de symptômes plus inattendus (dont des troubles hépatiques et ophtalmologiques) ont également été identifiés. La survenue de troubles visuels après administration de spinosad fait actuellement l'objet d'investigations au niveau européen.

IMALGENE 1000® est un anesthésique injectable à base de kétamine (anesthésique dissociatif), indiqué chez de multiples espèces. Les dissociatifs sont des anesthésiques relativement sûrs du fait d'une dépression des systèmes nerveux central, cardio-vasculaire et respiratoire modérée comparée à d'autres classes d'anesthésiques comme les barbituriques. Il n'en demeure pas moins que toute anesthésie même légère et/ou de courte durée constitue une situation à risque pour l'animal anesthésié : risque d'arrêt respiratoire, d'arrêt cardiaque et d'œdème pulmonaire principalement, pouvant entraîner la mort. C'est ce profil de réaction que l'on voit avec IMALGENE 1000, et ces

risques sont bien identifiés dans son RCP. De plus, les protocoles anesthésiques incluant souvent de multiples médicaments (prémédication, induction, entretien, analgésie, antibioprophylaxie...), il n'est pas aisé de distinguer leurs rôles respectifs dans la survenue de tels évènements indésirables.

NOBIVAC MYXO-RHD® est un vaccin vivant contre la myxomatose et la maladie hémorragique du lapin.

Les évènements indésirables graves en lien avec ce vaccin se répartissent principalement en deux catégories : des suspicions de réactions post-vaccinales (léthargie, anorexie, signes digestifs et neurologiques, mort) et des suspicions de défauts d'efficacité. Ces derniers cas concernent avant tout la myxomatose, mais deux cas de manque d'efficacité vis-à-vis de la RHD ont également été déclarés, dus au nouveau variant de cette maladie, contre lequel NOBIVAC MYXO-RHD® ne revendique pas de protection. Les suspicions de réactions post-vaccinales sont quand à elles assez difficiles à interpréter, du fait d'une part du manque d'examen complémentaires permettant d'explorer d'autres causes, et d'autre part de la nature très « stressable » des lapins, pour qui l'acte vaccinal en lui-même (et non le vaccin) peut constituer une source d'effet indésirable. Toutefois, le RCP a été complété début 2014.

SELEPHEROL® est un médicament à base de vitamine E et de sélénium indiqué dans le traitement et la prévention des carences en sélénium et vitamine E chez diverses espèces (bovins, ovins, équins, porcins). Les cas graves impliquant ce médicament en 2013 correspondent tous à des réactions de type anaphylactique chez des bovins, avec apparition très rapide (dans les 10 minutes suivant l'injection) de symptômes cardio-respiratoires (dyspnée, tachycardie, cyanose) suivis de la mort dans la plupart des cas, voire directement une mort brutale « sous la seringue ». Ce type de réaction est un effet indésirable connu des médicaments contenant une combinaison de sélénium et de vitamine E, qui est régulièrement déclaré à l'Anses-ANMV, et déjà reflété en rubrique « Effets indésirables » du RCP de SELEPHEROL.

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. Comme tous les AINS, TROCOXIL® peut engendrer des effets indésirables d'ordre rénal (néphrotoxicité), digestif (action ulcérateur sur la muqueuse digestive), et hématologique (troubles de l'hémostase). C'est ce profil de réaction que l'on retrouve dans les cas graves survenus en 2013, avec parfois une issue fatale. Il faut préciser que du fait de son indication dans le traitement de la douleur et de l'inflammation dues à l'arthrose, ce médicament est beaucoup prescrit à des chiens âgés qui constituent une population plus à risque pour ce type d'effets secondaires. De plus, compte tenu de la rémanence de la substance active, l'arrêt du traitement en cas d'intolérance de la part du chien n'entraînera pas toujours l'arrêt des effets indésirables.

VERSICAN DHPPI3® est un vaccin multivalent destiné aux chiens, qui a obtenu son AMM début 2012. La majorité des cas graves recensés en 2013 sont des réactions de type anaphylactique. Quelques cas plus atypiques mais restant compatibles avec l'expression d'une hypersensibilité ont

également été rapportés : il s'agit de cas décrivant des convulsions, des anémies et une méningite. L'hypersensibilité est un effet secondaire bien connu des vaccins, mentionné en rubrique « effets indésirables » du RCP de VERSICAN DHPPI3.

V – LES ACTIONS SPECIFIQUES 2013

V – 1 La formation des vétérinaires

Dans le cadre de la promotion de la pharmacovigilance auprès des vétérinaires, l'Anses-ANMV a mené en 2013 deux nouvelles actions de formation : l'une auprès des étudiants vétérinaires, l'autre visant les vétérinaires sanitaires.

- La formation initiale

Compte tenu du faible nombre de déclarations en provenance des écoles vétérinaires, l'Anses-ANMV a organisé une rencontre avec des enseignants des 4 écoles vétérinaires. Cette rencontre a permis d'établir un état des lieux de l'enseignement relatif à la pharmacovigilance dans les différentes écoles vétérinaires : les 4 écoles ont mis en place un référentiel commun. Toutefois, il a été identifié que la pharmacovigilance devait être intégrée et développée dans le cadre de l'enseignement clinique.

La 1^{ère} étape a donc consisté à sensibiliser les enseignants cliniciens afin qu'ils puissent ensuite motiver leurs étudiants à déclarer les effets indésirables dont ils ont connaissance durant leur enseignement clinique. Des rencontres entre les cliniciens et l'Anses-ANMV ont ainsi été organisées durant l'année 2013. Les actions décidées et/ou mises en œuvre peuvent varier en fonction des écoles mais elles ont toutes le même objectif de sensibilisation des étudiants à la pharmacovigilance et à la nécessité de la déclaration. Parmi les actions ainsi décidées, on peut citer la mise à disposition du formulaire de déclaration dans les cliniques, le rappel du système de pharmacovigilance français par le biais d'un poster ou par des conférences, la réalisation de thèses vétérinaires en lien avec les déclarations reçues dans des cliniques vétérinaires, ...

- La formation continue

L'Ecole Nationale des Services vétérinaires (ENSV), en collaboration avec la Société Nationale des Groupements Techniques Vétérinaires (SNGTV), organise la formation initiale et continue des vétérinaires sanitaires. En 2013, un nouveau module de formation intitulé « Antibiorésistance-Pharmacovigilance » a été proposé aux vétérinaires sanitaires. Ce module a été préparé par le Département Pharmacovigilance en collaboration avec les formateurs de l'ENSV et de la SNGTV. Au total, ce sont plus de 300 vétérinaires qui ont été formés à travers 30 sessions organisées dans toute la France. L'objectif de la formation était de rappeler aux participants l'organisation du système français de pharmacovigilance et ses objectifs, en insistant sur le rôle primordial du vétérinaire. A visée résolument pratique, le module de formation a mis l'accent sur les moyens mis à disposition des vétérinaires pour déclarer les effets indésirables, ainsi que sur des exemples concrets d'actions qui ont été permises grâce à la collecte de données de pharmacovigilance (modifications d'AMM avec en particulier ajout d'effets indésirables, suspensions d'AMM).

Ce premier cycle de formation a globalement fait l'objet de retours positifs de la part des participants, avec cependant l'identification de pistes d'amélioration qui seront explorées lors du nouveau cycle en 2014.

V – 2 Communiqué de presse

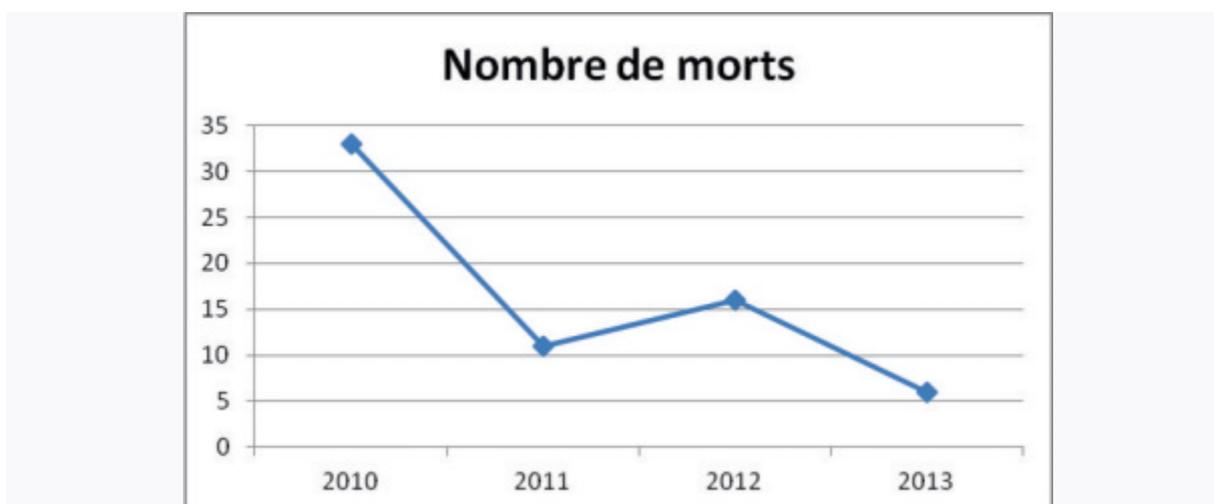
Des réactions indésirables graves voire mortelles chez les chats traités avec des antiparasitaires externes à base de perméthrine, normalement destinés aux chiens, sont régulièrement enregistrées. L'Anses, via un communiqué de presse diffusé en juin 2013, a rappelé aux propriétaires de chats de ne jamais utiliser d'antiparasitaires pour chiens contenant de la perméthrine.

En effet, ces médicaments peuvent entraîner chez le chat des troubles neurologiques (tremblements, convulsions, ataxie, agitation, coma) associés parfois à des signes digestifs tels que l'hypersalivation, pouvant être mortels. Cette toxicité est due à l'incapacité de cet animal à éliminer certains composés comme la perméthrine. Quelques gouttes seulement d'une pipette peuvent suffire à induire des effets graves chez les animaux les plus sensibles. Les mesures de communication mises en œuvre par l'Anses depuis 2006 auprès des vétérinaires et des propriétaires d'animaux, ainsi que les modifications d'étiquetage des médicaments afin de mettre en évidence la contre-indication absolue concernant le chat, ont permis de diminuer fortement le nombre d'accidents depuis 2007.

Toutefois, en 2012 l'Anses enregistrait encore 258 déclarations d'effets indésirables chez des chats auxquels avaient été administrés des médicaments à base de perméthrine. Parmi ces cas, 121 ont été jugés graves et 16 ont entraîné la mort de l'animal.

En conséquence, un message a de nouveau été diffusé via les médias afin de re-sensibiliser les propriétaires sur cette contre-indication.

Comme le montre la figure ci-dessous, la mortalité chez les chats suite à l'utilisation de médicaments à base de perméthrine contre-indiqués chez cette espèce a diminué en 2013 (6 contre 16 en 2012).



V – 3 L'expertise externe

Au niveau national, le bilan des données de pharmacovigilance est présenté aux membres de la Commission nationale du médicament vétérinaire (CNMV). Mise en place en 2010, elle est composée d'enseignants/chercheurs et de praticiens sélectionnés sur la base de leur compétence respective dans différents domaines (clinique, toxicologie, pharmacologie, épidémiologie, immunologie, parasitologie,). La CNMV permet d'assurer une expertise externe et collégiale.

En 2013, la CNMV a publié deux avis en lien avec la pharmacovigilance :

- Un avis concernant la classification des cas graves non mortels

L'objectif de ce travail était de réviser l'avis de la Commission Nationale de Pharmacovigilance Vétérinaire de 2007 sur la « gravité des effets indésirables » afin de prendre en compte notamment l'utilisation hors RCP et également de le compléter avec des exemples issus de cas fréquemment rencontrés.

Le document complet est disponible sur le site de l'Anses :

<https://www.anses.fr/sites/default/files/documents/Avis-CNMV-classification-cas-graves-052013.pdf>.

- Un avis concernant la définition de l'anaphylaxie et de termes associés à utiliser dans le cadre de l'évaluation des déclarations d'effets indésirables

L'objectif de ce travail était de définir les différents termes se rapportant à l'anaphylaxie et les critères permettant à l'évaluateur de la déclaration de décider du codage VeDDRA (terminologie standard retenue au niveau international pour la description clinique des effets indésirables) le plus approprié, et de préciser, s'il y a lieu, les signes cliniques rencontrés plus spécifiquement dans chaque espèce animale.

Le document complet est disponible sur le site de l'Anses :

<https://www.anses.fr/sites/default/files/documents/Avis%20et%20conclusions%20de%20la%20CNMV%20sign%C3%A9%20septembre%202013.pdf>

V – 4 La création du CES médicament vétérinaire

Pour faire suite aux recommandations des missions d'inspections générales et d'audit de l'Anses, les conditions d'exercice de l'expertise externe dans le domaine du médicament vétérinaire ont été alignées sur celles en vigueur dans les autres domaines suivis par l'Anses. Dans cet objectif, la CNMV a été supprimée par décret à la date du 1^{er} octobre 2013 et le Directeur général de l'Anses a créé un Comité d'Experts Spécialisé du Médicament vétérinaire. Ce comité d'experts réunit 12 experts dans différents domaines d'expertise du médicament vétérinaire et aura pour mission de rendre des avis et des conclusions sur des sujets scientifiques en lien avec le médicament vétérinaire et l'antibiorésistance. Il est également susceptible d'intervenir dans le cadre de l'instruction des dossiers d'autorisation délivrés par l'Anses-ANMV.

En complément, un Groupe de Travail permanent constitué de 7 vétérinaires praticiens est placé auprès du directeur de l'Anses-ANMV. Ce GT apporte un appui scientifique et technique au directeur de l'ANMV centré sur les conditions d'utilisation des médicaments vétérinaires notamment sur des bonnes pratiques d'usage du médicament ainsi que dans le cadre de la pharmacovigilance vétérinaire.

Les décisions relatives à la création du CES et du groupe de travail médicament vétérinaire ont été signées par le DG de l'Anses le 19/12/2013 et sont disponibles sur le site de l'Anses.

V – 5 Les actions vis-à-vis des titulaires d'AMM

Les titulaires d'AMM ont pour obligation d'assurer la pharmacovigilance des AMM qu'ils détiennent. Ils doivent mettre en place un système de pharmacovigilance leur permettant de remplir l'ensemble des obligations prévues règlementairement et notamment d'enregistrer tous les effets indésirables présumés survenus dans l'ensemble des pays de commercialisation de leurs médicaments.

Ils doivent communiquer à l'Anses ANMV dans les 15 jours, tout effet indésirable grave présumé sur l'animal et tout effet indésirable présumé sur l'être humain résultant de l'utilisation de médicament vétérinaire, survenus en France, ainsi que toute présomption de transmission d'agents infectieux par un médicament vétérinaire. Cette transmission doit se faire en utilisant EUDRAVIGILANCE, le réseau électronique européen mis en place par l'EMA.

Les titulaires d'AMM doivent également transmettre à l'Anses ANMV des rapports périodiques actualisés de sécurité contenant la totalité des informations relatives aux effets indésirables de leurs médicaments (cas graves et non graves), quel qu'en soit le pays d'origine, rapportées à leurs ventes et accompagnées d'une évaluation scientifique des bénéfices et risques que présentent les médicaments vétérinaires concernés.

Pour les guider dans ces obligations et en concertation avec le Syndicat de l'Industrie du Médicament et réactif Vétérinaires (SIMV), l'Anses-ANMV a publié 2 documents sur son site destinés aux titulaires d'AMM :

- Recommandations pour améliorer la qualité des données

L'objectif de ce document est d'explicitier les attentes de l'ANMV vis-à-vis du contenu de certains champs des déclarations.

- « Questions-Réponses » concernant l'utilisation d'Eudravigilance et la transmission électronique des déclarations

L'objectif de ce document est d'aider les titulaires d'AMM à utiliser Eudravigilance.

V – 6 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'en juillet 2013, l'Agence a recommandé aux vétérinaires de la filière porcine d'être particulièrement attentifs aux éventuels effets indésirables survenant après l'utilisation du SUVAXYN PCV®, un vaccin contre le circovirus porcin. Cette sensibilisation faisait suite à une soudaine augmentation du nombre de cas déclarés dans d'autres pays européens.

A l'occasion du congrès de l'Association française de médecine vétérinaire porcine en décembre 2013, l'Anses-ANMV a également présenté une courte communication intitulée « *Comprendre le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et évaluer le manque d'efficacité des médicaments vétérinaires immunologiques* ». L'objectif de cette communication était d'aider les vétérinaires à mieux comprendre le contenu des différentes rubriques du RCP des vaccins et également la démarche d'évaluation de l'Anses-ANMV concernant les déclarations de manque d'efficacité des vaccins.

L'une des difficultés pour ces filières est liée au fait que, contrairement aux animaux de compagnie, 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 des groupes d'animaux, les modèles de déclaration d'effets indésirables ont été révisés en concertations avec les différentes filières dans le cadre des commissions techniques de la SNGTV. Cette nouvelle version sera testée en 2014 avant d'être mise en ligne sur le site de l'Anses.

V – 7 Les actions à l'international

INDE

En février 2013 le Département Pharmacovigilance a été sollicité pour prendre part à l'atelier international intitulé "la Pharmacovigilance Vétérinaire pour la Sécurité Alimentaire Mondiale", organisé par le Laboratoire indien de Pharmacovigilance pour l'Alimentation Animale et la Sécurité Sanitaire des Aliments (PLAFFS) à Chennai, en Inde. Des représentants de plusieurs agences du médicament vétérinaire européennes et canadienne, ainsi que de l'Organisation Mondiale de la Santé Animale (OIE), étaient présents. Cet événement - première initiative du genre dans le domaine de la collaboration avec l'Inde en matière de pharmacovigilance vétérinaire a été pour l'ensemble des intervenants l'occasion non seulement de faire un point sur l'état des lieux et les avancées des différentes régions représentées en matière de pharmacovigilance vétérinaire, mais également d'établir un dialogue entre les opérateurs indiens et occidentaux (UE et Canada), et ainsi d'ouvrir des perspectives d'échanges et de collaborations, tant sur le plan réglementaire (transfert de connaissances, mise aux normes internationales...) qu'opérationnel (projets d'études, jumelage de laboratoires...).

TURQUIE

En novembre 2013, le Département Pharmacovigilance a pris part à une mission diligentée par la Commission européenne dans le cadre du programme TAIEX en coopération avec le Ministère Turc de l'Alimentation, de l'Agriculture et de l'Elevage, pour la tenue à Ankara d'un « Atelier sur la mise en place d'un système de pharmacovigilance pour les médicaments vétérinaires en Turquie ». Cette rencontre a permis de renforcer la connaissance et la compréhension des principes et des procédures de la pharmacovigilance vétérinaire pour l'ensemble des acteurs en présence (environ 200 personnes : vétérinaires, industriels du médicament vétérinaire, représentants des institutions et des autorités), et de mettre en place des bases solides pour l'harmonisation de la réglementation en matière de pharmacovigilance à partir de l'exemple du modèle européen.

CONCLUSION

Les médicaments vétérinaires, comme les médicaments humains, sont encadrés par une réglementation 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. Tous les médicaments vétérinaires autorisés et pouvant être commercialisés en France disposent aujourd'hui d'un RCP, consultable sur le site internet de l'Anses (<http://www.ircp.anmv.anses.fr/>). 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 (libéraux ou écoles 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. 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 (jusqu'en fin 2013) ou du CES Médicament vétérinaire.

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. Lorsque l'AMM octroyée est une AMM délivrée dans le cadre d'une procédure centralisée, ces décisions sont prises par la Commission européenne. En cas d'AMM nationale, ces décisions relèvent de la compétence de l'Anses-ANMV. Dans le cadre de la politique de transparence de l'Anses, ces modifications sont portées à la connaissance de tous par le biais d'une lettre d'information qui est publiée tous les mois sur le site de l'Anses. Les 40 médicaments qui, en 2013, ont fait l'objet d'une modification de leur AMM sont rappelés en annexe II.

Avec près de 10 % d'augmentation par rapport à l'année précédente, le bilan 2013 montre que le nombre total de déclarations continue à augmenter régulièrement. Les résultats sont dans l'ensemble, comparables à ceux obtenus les années précédentes et confirment que le système national mis en place permet effectivement de détecter de nouveaux signaux (nouveau signe clinique grave comme non grave, augmentation d'incidence) et donc de compléter les connaissances disponibles sur les médicaments vétérinaires.

Grâce au renforcement des effectifs de son département pharmacovigilance début 2013, l'Anses-ANMV a, en plus de ses activités d'évaluation proprement dites, développé diverses actions de communication et de promotion de la pharmacovigilance vétérinaire.

La formation initiale et continue des vétérinaires

Une des priorités 2013 a concerné la formation des vétérinaires dans son ensemble puisque les actions menées étaient destinées d'une part aux étudiants vétérinaires et d'autre part aux vétérinaires sanitaires.

La communication

Différents types de documents ont été publiés en lien avec la pharmacovigilance. Dans le cadre de l'information sur les données de pharmacovigilance, l'Anses-ANMV a publié un communiqué de presse rappelant aux propriétaires de chat qu'il ne fallait pas traiter ces animaux avec des antiparasitaires externes à base de perméthrine réservés aux chiens.

Pour exploiter au mieux statistiquement les déclarations et faciliter la détection de nouveaux signaux, il est essentiel que la codification de certaines données soit le plus harmonisée possible. Dans ce contexte, les experts de l'ex CNMV ont publié deux avis scientifiques, l'un sur la codification des cas graves non mortels et le second sur l'anaphylaxie.

Enfin, compte tenu des obligations incombant aux titulaires d'AMM, l'Anses-ANMV a également publié 2 guides destinés à clarifier certains points réglementaires.

Les actions vis-à-vis des filières industrielles

Afin de faciliter la déclaration dans ces filières, le modèle de déclaration d'effets indésirables a été revu par les différentes commissions techniques de la Société Nationale des Groupements Techniques Vétérinaires (SNGTV). L'objectif de ce nouveau modèle est de mieux prendre en compte la dimension collective du suivi des animaux dans ces filières. Après une période de test en 2014, ce nouveau modèle sera mis en ligne sur le site internet de l'Anses.

Des actions de communication spécifiques ont été également menées vis-à-vis de la filière porcine. En 2013, l'Anses-ANMV a ainsi d'une part sensibilisé les vétérinaires de cette filière aux éventuels effets indésirables survenant après l'utilisation du SUVAXYN PCV® (un vaccin contre le circovirus porcin) et d'autre part présenté une communication au congrès de l'Association française de médecine vétérinaire porcine intitulée « Comprendre le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et évaluer le manque d'efficacité des médicaments vétérinaires immunologiques ».

Un des axes prioritaires en 2014 concernera la poursuite des actions de communication et de promotion en lien avec la pharmacovigilance, qu'il s'agisse de participations à des congrès professionnels, de communiqués de presse, de publications scientifiques ou d'actions de sensibilisation spécifiques des acteurs des filières industrielles.

En parallèle, vis-à-vis des titulaires d'AMM, la publication de bonnes pratiques de pharmacovigilance devrait permettre d'explicitier les attentes de l'Anses-ANMV dans ce domaine.

Enfin, en termes d'expertise collégiale externe, les travaux du Comité d'Experts Spécialisé du Médicament vétérinaire, qui a pour mission de rendre des avis et des conclusions sur des sujets scientifiques en lien avec le médicament vétérinaire et l'antibiorésistance vont également démarrer en 2014. En complément à ce CES, un Groupe de Travail permanent constitué de 7 vétérinaires praticiens apportera également un appui scientifique et technique au directeur de l'ANMV, notamment sur les bonnes pratiques d'usage du médicament et la pharmacovigilance vétérinaire.

La surveillance post-AMM des médicaments ne se limite pas à la pharmacovigilance. Pour couvrir plus largement ce domaine, l'Unité Surveillance du Marché a été créé en 2013. Elle regroupe les activités permettant de contrôler la qualité des médicaments commercialisés et le respect des conditions de leur autorisation.

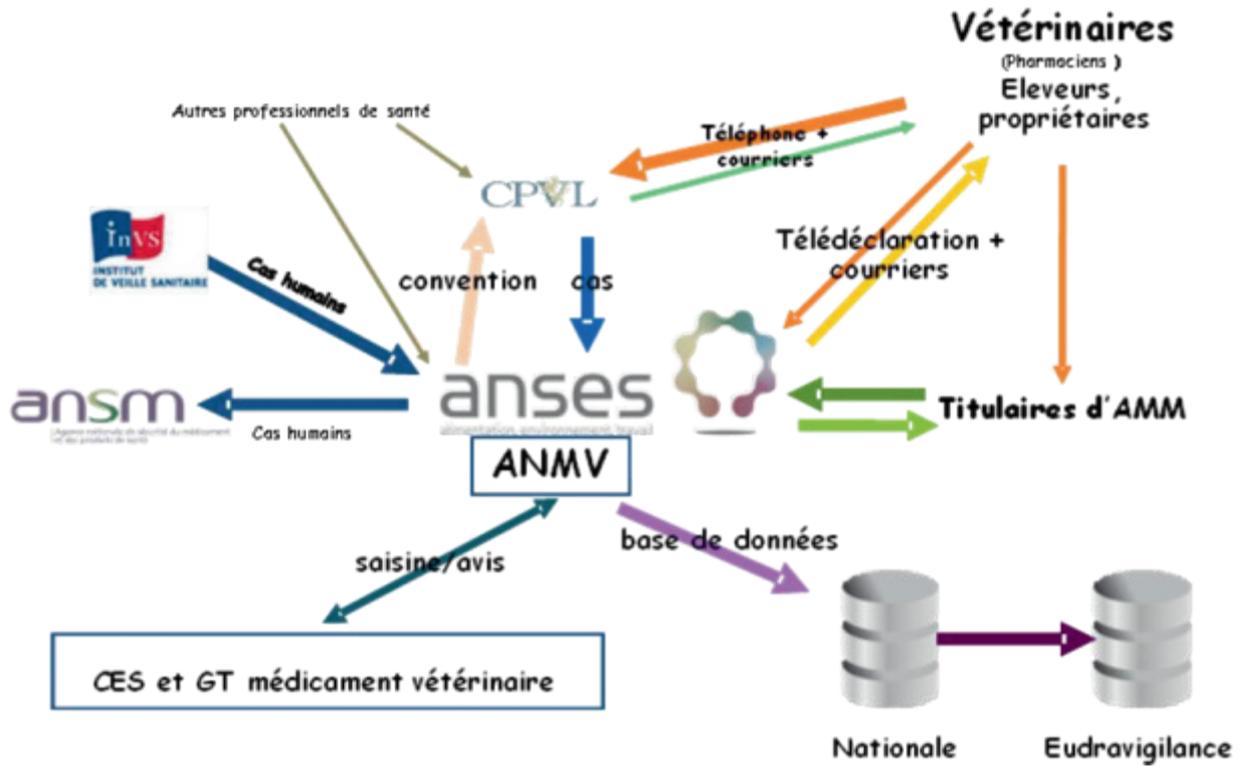
Après une première année de mise en place consacrée à son organisation et à la prise en charge de nouvelles missions, l'Unité Surveillance du Marché doit désormais conforter et développer ses activités.

Ainsi les prochaines activités se concentreront en priorité sur :

- La révision de la stratégie de contrôle des médicaments vétérinaires,
- La poursuite des travaux engagés au sein du RFSA sur la disponibilité des médicaments vétérinaires,
- Le développement de la politique de contrôle des contrefaçons avec dans un premier temps la mise en œuvre et la validation de la méthode de détection, la constitution d'une base de référence et la mise en place d'un plan de contrôle,
- La mise en œuvre du nouveau décret « publicité », dès sa publication.

ANNEXE I

LE SYSTEME FRANÇAIS DE PHARMACOVIGILANCE



ANNEXE II

LES MODIFICATIONS D'AMM EN LIEN AVEC LA PHARMACOVIGILANCE ET NOTIFIEES EN 2013

ESTOCELAN® est une solution injectable à base de scopolamine et de métamizole destinée au traitement des manifestations spasmodiques et douloureuses ainsi que spasmes du système urogénital chez les bovins, porcins, équins, chiens et chats. Compte tenu des données de pharmacovigilance disponibles, la rubrique « Effets indésirables » a été notifiée comme suit :

« Dans de très rares cas, des réactions de type anaphylactique peuvent apparaître et doivent faire l'objet d'un traitement symptomatique.

Dans de très rares cas, un choc cardiovasculaire peut se produire en cas d'injection intraveineuse trop rapide.

Chez les chevaux, une légère tachycardie peut être observée en raison de l'activité parasympholytique du butylbromure de scopolamine.

Chez les chats, hypersalivation, vocalisations, mydriase ou léthargie ont été observées dans de rares cas. »

FELIPURGATYL® et **PILOCAT®** : il s'agit de comprimés d'ésérine destinés au traitement de l'obstruction intestinale due aux poils chez les chats. Compte tenu des données de pharmacovigilance disponibles, l'ANMV a demandé au titulaire de mettre à jour la rubrique « Effets indésirables » du RCP et cette dernière a été modifiée comme suit :

Dans de très rares cas, des troubles neurologiques ou comportementaux tels que de l'hyperactivité, de l'agitation, des tremblements musculaires ou de l'ataxie, un comportement hallucinatoire, liés aux propriétés anticholinestérasiques de l'ésérine peuvent survenir.

TARDAK® : il s'agit d'une suspension injectable destinée au traitement de l'hypersexualité (chien et chat), au traitement de l'hypertrophie de la prostate (chien) et à la prévention de l'œstrus (chienne et chatte). Compte tenu des données de pharmacovigilance, la rubrique « Effets indésirables » a été notifiée comme suit :

« Une réaction locale au point d'injection peut être observée.

Des animaux traités à la delmadinone peuvent subir un déséquilibre de leur statut hiérarchique au sein d'un groupe.

Les animaux reproducteurs mâles peuvent montrer une réduction passagère de fertilité ou de libido lorsqu'ils sont traités avec ce médicament. Un développement passager des tissus mammaires a été rapporté. Des effets secondaires passagers d'augmentation de l'appétit, de polydipsie et de polyurie ont été rapportés. Le contrôle de la prise d'aliments préviendra la prise excessive de poids.

De même que lors de l'utilisation d'autres progestagènes, des changements locaux dans le pelage, tel que des éclaircissements, des changements de couleur ou la perte de poils ont été rapportés. Il

est dès lors recommandé que l'injection sous-cutanée soit faite à un endroit discret comme par exemple, l'intérieur de la cuisse.

Chez les femelles, l'utilisation de progestagènes durant le pro-œstrus, l'œstrus et le metœstrus peut conduire à une hyperplasie de l'endomètre et à de l'hypersécrétion utérine, pouvant conduire à un pyomètre. »

ORIDERMYL® est un médicament à base de perméthrine, de néomycine et de nystatine utilisé chez les chiens et les chats, dans le traitement des otites externes d'origine bactérienne, fongique et parasitaire, qui se présente sous forme d'une pommade auriculaire. Compte tenu des données de pharmacovigilance disponibles, la rubrique « Effets indésirables » du RCP a été modifiée comme suit : « Une irritation mineure peut apparaître. Si cette irritation persiste ou s'aggrave, l'administration du produit doit être stoppée.

Chez les chiens, en particuliers les chiens âgés, une surdité transitoire a été observée dans de très rares cas. Chez les chats, des symptômes neurologiques tels qu'ataxie et tremblements ont été observés dans de très rares cas. Si de tels symptômes apparaissent, l'administration du produit doit être stoppée. »

LES MEDICAMENTS ADMINISTRES PAR VOIE INTRAMAMMAIRE LORS DU TARISSEMENT DES BOVINS : Les bilans des déclarations d'effets indésirables réalisés par l'ANMV ont permis de détecter des cas de mammites aiguës (parfois mortelles) pouvant survenir plusieurs jours après l'administration de médicaments vétérinaires administrés par voie intramammaires lors du tarissement chez les bovins.

Pseudomonas aeruginosa a été identifiée comme étant la principale bactérie responsable de ces mammites. L'explication la plus probable est un manque de sensibilité de *Pseudomonas aeruginosa* aux antibiotiques contenus dans les médicaments administrés par voie intramammaires associé à de mauvaises pratiques en termes d'hygiène.

La rubrique « Précautions particulières d'emploi chez les animaux » des RCP des médicaments concernés a été modifiée comme suit :

« **Respecter les conditions habituelles d'asepsie.**

L'efficacité du produit n'a été établie que contre les germes mentionnés dans les indications (rubrique « Indications d'utilisation, spécifiant les espèces cibles »). 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. »

Ont ainsi été modifiés les RCP de : Cefovet HL®, Cepravin®, Cloxamam®, Cloxine HL®, Diclomam tarissement®, Fatrox®, Nafpenzal T®, Orbenin hors lactation®, Rilixine H.L.®, Speciorlac®, Cloxagel HL 500®, Coliclox HL®, Orbenor hors lactation®, Tarigerme®, Mastitar HL® et Facel H.L.®

FELOCELL CVR® et VERSIFEL CVR®: il s'agit de 2 vaccins contre la panleucopénie féline, la rhinotrachéite infectieuse féline et la calicivirose et qui ont la même composition. Compte tenu des données de pharmacovigilance disponibles, la rubrique « Effets indésirables » du RCP a été modifiée comme suit:

« Si une réaction allergique se produit, administrer un médicament à base d'adrénaline ou équivalent.

Après la vaccination, en de rares occasions, de l'hyperthermie, de la léthargie, de la boiterie et de l'anorexie ont été observées. »

FELOCELL CVR-C® et VERSIFEL CVR-C®: il s'agit de 2 vaccins contre la panleucopénie féline, la rhinotrachéite infectieuse féline, la calicivirose et la chlamydophilose féline et qui ont la même composition. Compte tenu des données de pharmacovigilance disponibles, la rubrique « Effets indésirables » du RCP a été modifiée comme suit:

« Si une réaction allergique se produit, administrer un médicament à base d'adrénaline ou équivalent.

Après la vaccination, en de rares occasions, de l'hyperthermie, de la léthargie, de la boiterie et de l'anorexie ont été observées. »

PROPOVET MULTIDOSE 10 MG/ML® : il s'agit d'une émulsion injectable, à base de propofol, utilisé comme anesthésique général intraveineux d'action rapide, chez les chiens et les chats. Compte tenu des données de pharmacovigilance disponibles, la rubrique « Effets indésirables » du RCP a été modifiée comme suit :

« Les effets secondaires pendant l'induction, l'entretien et le réveil sont peu fréquents. Comme avec les autres anesthésiques, le risque de dépression respiratoire ou cardiovasculaire doit être pris en compte. Pendant l'induction de l'anesthésie, une légère hypotension et une apnée transitoire peuvent se produire. Voir rubrique « Précautions particulières d'emploi ». **L'induction est généralement douce, avec des signes occasionnels d'excitation (pédalage des pattes, nystagmus, contraction musculaire focale, opisthotonos)**. Pendant la phase de réveil, des vomissements et des signes d'excitation ont été observés chez une faible proportion d'animaux.

[...]

SERESTO® : il s'agit d'un collier contenant de l'imidaclopride et de la fluméthrine comme substances actives destiné au traitement et prévention des infestations par les puces chez les chats et les chiens. Compte tenu des données de pharmacovigilance disponibles, la rubrique « Effets indésirables » du RCP a été modifiée 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.

NOZEVET® : il s'agit de comprimés à base de dimenhydrinate destiné aux chiens et chats pour le traitement du mal des transports et des vomissements. Compte tenu des données de pharmacovigilance disponibles, la rubrique « Effets indésirables » du RCP a été modifiée comme suit : « Un état de somnolence peut être observé.

Dans de très rare cas, une hypersalivation transitoire, sans gravité, a été décrite, en particulier chez le chat. »

PROTEQFLU® et PROTEQFLU-TE® : ces 2 vaccins respectivement contre la grippe équine et la grippe équine + le tétanos bénéficient d'une AMM centralisée. Compte tenu des données de pharmacovigilance disponibles, la rubrique « Effets indésirables » du RCP a été modifiée comme suit: « Une tuméfaction transitoire **régressant généralement en 4 jours peut apparaître au point d'injection. Dans des cas rares, la tuméfaction peut atteindre jusqu'à 15-20 cm de diamètre et durer 2-3 semaines, ce qui peut nécessiter un traitement symptomatique.**

Une douleur, une hyperthermie locale et une raideur musculaire peuvent être observées dans de rares cas.

[...]

EMDOCAM 20 MG/ML® : il s'agit d'une solution injectable à base de méloxicam, anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) de la famille des oxicams, destiné aux bovins, porcins et chevaux. Ce médicament est un générique du METACAM®. Afin d'harmoniser avec le RCP du produit de référence, le titulaire a déposé une modification de la rubrique « Effets indésirables » du RCP et cette dernière a été notifiée comme suit :

[...]

Dans de très rares cas, des réactions anaphylactoïdes pouvant être graves (parfois fatales) peuvent apparaître et doivent faire l'objet d'un traitement symptomatique. »

ADVOCATE SOLUTION POUR SPOT-ON POUR PETITS CHATS ET FURETS / GRANDS CHATS® : Il s'agit d'un spot on antiparasitaire destiné aux furets et chats. Ses substances actives sont l'imidaclopride et la moxidectine. Compte tenu des données de pharmacovigilance disponibles, la rubrique « Effets indésirables » du RCP a été modifiée comme suit:

Si l'animal se lèche au site d'application, des signes neurologiques (**la plupart transitoires**) peuvent être observés **dans de très rares cas** (voir paragraphe 4.10).

[...]

PROCOX® : il s'agit d'une suspension orale destinée aux chiens atteints ou présumés atteints d'infestations parasitaires mixtes causées par les vers ronds et les coccidies, contenant comme substances actives de l'émodepside et du toltrazuril. Compte tenu des données de pharmacovigilance disponibles, la rubrique « Précautions particulières d'emploi » du RCP a été modifié comme suit :

« L'utilisation du Procox n'est pas recommandée chez les Colley ou chez les chiens de races apparentées porteurs ou suspectés d'être porteurs de la mutation mdr1 -/-, car il a été montré que la tolérance du produit chez des chiots mutants mdr1-/- était plus basse que chez les autres chiots. [...]

ENERGHEPA® : il s'agit d'une solution injectable destinée au traitement d'appoint des troubles métaboliques et des affections hépatorénales chez les bovins et les équins. Compte tenu des données de pharmacovigilance disponibles, la rubrique « Effets indésirables » a été notifiée comme suit :

« Dans de très rares cas, des réactions d'hypersensibilité à l'origine de chocs anaphylactiques (potentiellement mortels) ont été décrits suite à l'administration du produit. »

CERTIFECT® 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 les chiens. Compte tenu des données de pharmacovigilance disponibles, la rubrique « Effets indésirables » du RCP a été modifiée comme suit:

« [...]

Il est possible d'observer une léthargie, une ataxie, des vomissements, une anorexie, une diarrhée, une salivation excessive, une hyperglycémie, une augmentation de la sensibilité à la stimulation, une bradycardie ou une bradypnée. Ces signes sont transitoires et disparaissent généralement sans traitement en 24 heures. [\[Dans le précédent RCP, ces signes généraux étaient seulement associés à des cas de léchage du site d'application, ce qui n'est plus le cas désormais\].](#)

Dans de très rares cas, certains chiens sensibles peuvent développer une irritation de la peau au site d'application. D'autres formes de dermatites y compris de type pemphigus peuvent apparaître dans des cas encore plus rares. Si cela se produit, contacter rapidement votre vétérinaire pour demander conseil et interrompre le traitement. »

EASOTIC® : il s'agit d'une suspension auriculaire à base d'acéponate d'hydrocortisone, de nitrate de miconazole et de sulfate de gentamicine pour le traitement des otites externes aiguës des chiens. Compte tenu des données de pharmacovigilance disponibles, la rubrique « Effets indésirables » du RCP a été modifiée comme suit:

« [...]

Dans de très rares cas, l'utilisation du médicament vétérinaire peut entraîner une déficience de l'audition, généralement transitoire et surtout chez les chiens âgés. Si cela se produit, le traitement doit être interrompu. Voir rubrique 4.5 du RCP.

Dans de très rares cas (< 0,01 %), des réactions d'hypersensibilité de type I (œdème facial, prurit allergique) ont été observées. Si cela se produit, le traitement doit être interrompu. »

ACTICAM 5 MG/ML® : il s'agit d'une solution injectable contenant du méloxicam destiné aux chiens pour la réduction de l'inflammation et de la douleur lors de troubles musculo-squelettiques aigus et chroniques et aux chats pour la réduction de la douleur postopératoire après ovariohystérectomie et petite chirurgie des tissus mous. Ce médicament est un générique du METACAM® et sa rubrique « Effets indésirables » a été harmonisée avec le RCP du produit de référence :

« Les effets indésirables typiques des AINS tels que perte d'appétit, vomissements, diarrhée, méléna, **léthargie et insuffisance rénale ont été occasionnellement rapportés. Dans de très rares cas, des élévations des enzymes hépatiques ont été rapportées. Chez les chiens, dans de très rares cas, diarrhée hémorragique, hématurie et ulcération gastro-intestinale ont été rapportées. Chez les chiens, ces effets indésirables apparaissent généralement au cours de la première semaine de traitement. Ils sont dans la plupart des cas transitoires et disparaissent à la suite de l'arrêt du traitement, mais ils peuvent être sévères ou fatals dans de très rares cas. Dans de très rares cas, des réactions anaphylactoïdes peuvent apparaître et doivent faire l'objet d'un traitement symptomatique.**

Si des effets indésirables apparaissent, le traitement devra être interrompu et l'avis d'un vétérinaire demandé. »

PGF VEYX 0,0875 et 0,250 MG/ML® : il s'agit d'une solution injectable à base de cloprosténol destinée à l'induction de l'œstrus et de l'ovulation et synchronisation du cycle chez les vaches et génisses et à l'induction ou synchronisation de la parturition à partir du 114^{ème} jour de la gestation chez les truies. Compte tenu des données de pharmacovigilance disponibles, la rubrique « Effets indésirables » du RCP a été modifiée comme suit :

« [...]

Bovins :

Dans le cadre de l'induction de la parturition, en fonction de la date de traitement par rapport à la date de conception, l'incidence de rétention placentaire peut être augmentée.

Dans de très rares cas, des réactions de type anaphylactique peuvent être observées, pouvant être potentiellement fatales et exiger des soins médicaux rapides.

[...] »

CANILEISH® : il s'agit d'un vaccin contre la leishmaniose canine. Compte tenu des données de pharmacovigilance disponibles, la rubrique « Effets indésirables » du RCP a été modifiée 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, vascularité) a été rapportée. [...]**».

Impression d'après documents fournis
bialec, nancy (France)
Dépôt légal n° 84145 - octobre 2014

Imprimé sur papier issu de forêts gérées durablement





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