

Connaître, évaluer, protéger

Pharmacovigilance vétérinaire

Bilan d'activité 2014 du réseau national de pharmacovigilance vétérinaire





Pharmacovigilance vétérinaire

Bilan d'activité 2014 du réseau national de pharmacovigilance vétérinaire

Rapport annuel

Septembre 2015

Édition scientifique



Agence nationale du médicament vétérinaire

PHARMACOVIGILANCE VÉTÉRINAIRE

Bilan d'activité 2014 du réseau national de pharmacovigilance vétérinaire

Fougères, septembre 2015

Rédaction : Anses - Agence nationale du médicament vétérinaire

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

Sommaire

Résumé	4
INTRODUCTION	8
I – L'INSPECTION DES ACTIVITES DE PHARMACOVIGILANCE VETERINAIRE	8
I – 1 Les établissements concernés	8
I – 2 Bilan 2014	10
II – LES DONNEES DE PHARMACOVIGILANCE	17
II – 1 Les déclarants et les circuits de déclarations	17
II – 2 L'évolution du nombre de déclarations au cours des 5 dernières années	18
III – LES CAS GRAVES ET NON GRAVES CHEZ LES ANIMAUX EN 2014	20
III – 1 Répartition des cas par espèces	20
III – 2 Répartition des effets indésirables déclarés par espèce et par classe thérapeutique	20
III – 3 Analyse des effets indésirables déclarés par classe thérapeutique des médicaments utilisés par espèce	e .23
III – 4 Répartition des cas par type d'information	27
IV – LES ACTIONS SPECIFIQUES 2014	33
IV – 1 Les actions de formation des vétérinaires	33
IV – 2 Les actions de communication	33
IV – 3 Les actions vis-à-vis des filières industrielles	34
IV – 4 La sous-déclaration	36
IV – 5 Les bonnes pratiques de pharmacovigilance	37
CONCLUSION	38
ANNEXE 1 : PHARMACOVIGILANCE VETERINAIRE EN FRANCE	42
ANNEYE 2 - LES MODIFICATIONS D'AMM EN LIEN AVEC LA PHARMACOVIGII ANCE ET NOTIFIEES EN 2014	/12

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...).

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).

Le périmètre de la pharmacovigilance vétérinaire est actuellement très large puisqu'il englobe :

- le signalement des effets indésirables sur les animaux suite à l'administration d'un médicament vétérinaire ou d'un médicament à usage humain dans le cadre de la cascade,
- le signalement des effets indésirables sur les êtres humains suite à l'exposition à un médicament vétérinaire,
- le recueil d'informations sur les suspicions de manque d'efficacité,
- les problèmes de temps d'attente et de résidus,
- les problèmes environnementaux.

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

Bilan de l'inspection en pharmacovigilance :

A ce jour, 59 établissements ont aujourd'hui le statut d'exploitants et compte tenu des décisions de périodicité d'inspection du Directeur général de l'Anses, 12 à 15 sites en charge de la pharmacovigilance sont inspectés chaque année par l'ANMV, sans compter les éventuelles inspections liées à des évènements particuliers.

Les résultats des inspections 2014 montrent que les systèmes de pharmacovigilance mis en place sont opérationnels. Les principales marges de progrès concernent les processus d'organisation des systèmes de pharmacovigilance, le processus de management de la qualité, le management du risque, la gestion des événements indésirables et les obligations réglementaires du responsable de la pharmacovigilance.

Le bilan 2014 des effets indésirables chez les animaux

Entre 2013 et 2014, le nombre de déclarations augmenté de + 12,6 %. En 2014, l'ANMV a enregistré dans sa base nationale 3593 cas d'effets indésirables chez les animaux, dont 44 % ont été jugés comme étant des effets indésirables graves.

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

Près de 90 % des déclarations transmises aux acteurs institutionnels sont envoyées par des vétérinaires praticiens. Celles transmises par les propriétaires d'animaux et les éleveurs représentent 7,4 %.

Comme les années précédentes, la très grande majorité des effets indésirables déclarés en 2014 concerne les carnivores domestiques avec 83,9 % des déclarations pour les chiens et les chats. Les déclarations chez les bovins représentent 8,1 % 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 (34 % chez les chiens et 55 % chez les chats). Chez les bovins, ce sont les antibiotiques qui sont le plus souvent cités (27 %).

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 70 % et 65 %). A l'inverse, pour les vaccins et les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les déclarations concernent majoritairement des cas graves (respectivement 71 % et 54 %).

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 91 % des déclarations. Les suspicions de manque d'efficacité représentent 8 % des déclarations et les autres cas moins de 1 %.

<u>Les effets indésirables lors des utilisations en dehors du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)</u>

Dans un certain nombre de cas définis par la réglementation, un vétérinaire peut prescrire l'utilisation d'un médicament en dehors des conditions de son AMM. Sur l'ensemble des 3593 cas déclarés chez l'animal en 2014, 1191 concernaient des utilisations en dehors des conditions définies dans l'autorisation de mise sur le marché, ce qui représente 33 % des déclarations. Les espèces concernées sont principalement les chats (51 % des déclarations) et les chiens (36 %). Cette répartition par espèce est tout à fait comparable aux résultats obtenus les années précédentes.

Les faits marquants 2014

La promotion et la communication

Dans le cadre de la promotion de la pharmacovigilance auprès des vétérinaires, l'Anses-ANMV a poursuivi en 2014 des actions de formations. Ces dernières sont destinées d'une part aux étudiants vétérinaires et d'autre part aux vétérinaires sanitaires.

Un autre axe prioritaire est de montrer aux déclarants que les déclarations d'effets indésirables qu'ils transmettent permettent d'améliorer l'utilisation des médicaments. L'Anses-ANMV a ainsi mis en place différentes actions de communication via le site internet de l'Anses, des communiqués de presse, des interventions dans des congrès professionnels, des articles dans des revues spécialisées.

Des actions spécifiques ont également été réalisées par l'Anses-ANMV pour identifier les freins à la déclaration dans les filières industrielles. C'est ainsi qu'une enquête terrain a été réalisée auprès des différents intervenants des filières porcines et aviaires (éleveurs, techniciens et vétérinaires).

Les bonnes pratiques de pharmacovigilance

Le Directeur général de l'Anses a signé en 2014 une décision relative aux <u>bonnes pratiques de pharmacovigilance</u>. L'objectif est de compléter par des aspects opérationnels et techniques en matière de pharmacovigilance, les principes réglementaires définis dans le code de la santé publique sur le fonctionnement des établissements ayant des obligations en matière de pharmacovigilance.

Conclusion

Le bilan 2014 montre que le nombre total de déclarations continue d'augmenter régulièrement. En termes de répartition par espèces et par classe thérapeutiques, 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 et donc de compléter les connaissances disponibles sur les médicaments vétérinaires.

En 2015, l'Anses-ANMV s'investit particulièrement dans les débats à venir sur la réforme de la réglementation pharmaceutique vétérinaire communautaire. En effet, compte tenu de sa place au niveau européen et de son expérience, l'ANMV apporte sa contribution lors de la consultation du projet de texte publié en septembre 2014 par la Commission européenne afin que la nouvelle réforme soit la plus efficiente possible. Le département pharmacovigilance est également impliqué par le démarrage de la réalisation d'un projet informatique portant à la fois sur la réforme de la base nationale des effets indésirables et sur la révision du site de télédéclaration.

INTRODUCTION

Selon la définition de l'OMS, la pharmacovigilance est la « Science et les activités relatives à la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des effets indésirables et de tout autre problème lié à l'utilisation du médicament ».

Le périmètre de la pharmacovigilance vétérinaire 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 (article L.5143-4 du code de la santé publique),
- le signalement des effets indésirables sur les êtres humains suite à l'exposition à un médicament vétérinaire,
- le recueil d'informations sur les suspicions de manque d'efficacité,
- les problèmes de temps d'attente et de résidus,
- les problèmes environnementaux.

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

I – L'INSPECTION DES ACTIVITES DE PHARMACOVIGILANCE VETERINAIRE

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

Ce contrôle est assuré notamment par l'inspection des établissements pharmaceutiques vétérinaires ayant des activités de pharmacovigilance.

I – 1 Les établissements concernés

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

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

Les activités de pharmacovigilance concernent aussi les établissements :

- de préparation des autovaccins,
- titulaire d'une autorisation d'importation parallèle,
- responsables de la mise sur le marché des médicaments soumis à enregistrement (médicament homéopathique).

L'ANMV inspecte ainsi 59 établissements ayant le statut d'exploitants. Parmi ces établissements, 19 structures sont également fabricants de médicaments vétérinaires. A cela viennent s'ajouter 4 établissements de préparation des autovaccins et 3 établissements bénéficiant d'une autorisation d'importation parallèle.

Compte tenu de la décision du Directeur général de l'Anses¹, relative à la périodicité d'inspection adoptée, 12 à 15 sites en charge de la pharmacovigilance sont inspectés chaque année par l'ANMV. La planification prend en compte les analyses de risque établies au regard des activités et révisées après chaque inspection.

Objectifs et référentiels d'inspection

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

- 1er cycle d'inspection (2004-2006) : sensibilisation aux BPF²-BPD³, au volume 9⁴, et code de la santé publique (CSP),
- 2ème cycle d'inspection (2007-2009) : BPF-BPD-CSP-Vol. 9 et sensibilisation à la nouvelle ligne directrice européenne⁵,
- 3ème cycle d'inspection (2010-2013) : BPF-BPD-CSP-vol 9 ligne directrice européenne et sensibilisation au volume 9b,
- 4ème cycle d'inspection (2013-2016) : BPF-BPD-CSP-vol 9b⁶ et sensibilisation aux nouvelles BPPV⁷.

Les principaux objectifs d'inspection visent à :

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

¹ Décision du 17 septembre 2008 fixant la périodicité des inspections des établissements pharmaceutiques vétérinaires : 3 ans maximum pour les établissements exploitants et fabricants, 4 ans pour les établissements exploitants seuls

² Bonnes pratiques de fabrication

³ Bonne pratique de distribution

⁴ EudraLex - Volume 9 Pharmacovigilance guidelines (2004)

⁵ EudraLex -Guidelines on Monitoring of Compliance with Pharmacovigilance Regulatory Obligations and Pharmacovigilance Inspections for Veterinary Medicinal Products. (2007)

⁶ EudraLex -Volume 9B - Pharmacovigilance for Medicinal Products for Veterinary Use- Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Veterinary Use(October 2011)

⁷ Décision n" 2014-01-31 du 5 Mars 2014 relative aux bonnes pratiques de pharmacovigilance vétérinaire

Type d'inspection

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

- L'inspection de l'ensemble du système de pharmacovigilance ou l'inspection axée sur la pharmacovigilance d'un produit ;
 - Ces inspections sont planifiées dans le programme national d'inspection géré par l'Anses-ANMV ou à la demande de l'EMA, dans le cadre du programme européen d'inspection.

Durée des inspections

La durée des inspections de pharmacovigilance est variable selon :

- le type d'inspection,
- la taille de la structure responsable de la mise sur le marché, le nombre et le type de médicaments vétérinaires gérés,
- la composition de l'équipe d'inspection (inspecteurs + experts).

Lors des inspections des systèmes mis en place par les responsables de la mise sur le marché, les inspecteurs peuvent consacrer un quart du temps à l'évaluation générale de l'organisation des activités de pharmacovigilance.

Les inspections de pharmacovigilance réalisées à la demande de l'EMA se déroulent sur une période plus longue pouvant durer jusqu' à 3 jours. Il s'agit dans ce cas d'inspections essentiellement ciblées sur le système de pharmacovigilance d'une ou plusieurs AMM spécifiques.

Exploitation des résultats des inspections

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

L'exploitation statistique des données présentées ci-dessous est réalisée à partir des écarts relevés dans l'ensemble des rapports de l'année 2014.

I – 2 Bilan 2014

Données quantitatives

L'ANMV a conduit 16 inspections de pharmacovigilance en 2014. D'un point de vue planification, 13 établissements ont été programmés selon la périodicité réglementaire, 1 a été anticipé en suivi d'inspection pour vérification du plan d'actions correctives et 2 inspections de pharmacovigilance effectuées à la demande de l'EMA (AMM obtenues selon des procédures centralisées).

Sur ces 16 sites inspectés, on note 3 nouveaux sites exploitants et 2 établissements de préparation des autovaccins.

Sur l'année 2014, 47 écarts ont été relevés dans le champ de la pharmacovigilance. Aucun écart critique ou nécessitant des mesures de mise en demeure en lien avec la pharmacovigilance n'ont été émis sur cette même période. Les principaux domaines non-satisfaisants concernent l'organisation de la pharmacovigilance, le processus de management de la qualité et le management du risque, la gestion des événements indésirables et les obligations réglementaires du responsable de la pharmacovigilance (RPhv).

Figure 1 : Classement des écarts relevés lors des inspections de pharmacovigilance en 2014

Processus de pharmacovigilance inspectés	Nombre d'écarts
Processus lié à l'organisation de la PHV	23
Contrats	11
Formation	7
Responsabilités des postes clés	4
Interaction avec les filiales	1
Processus lié aux obligations réglementaires du RPhv	6
Responsabilités	4
Supervision du système de pharmacovigilance	1
Remplacement	1
Processus lié au management de la qualité et du risque	6
Auto-inspection	3
Documentation - éléments du système qualité / procédure	2
Mesures correctives / préventives (CAPA)	1
Processus lié à la gestion des événements indésirables	5
Gestion des effets indésirables	4
Gestion des autres types de déclarations	1
Processus lié à la surveillance	5
Recherche dans la littérature	2
Détection de Signal	2
Evaluation continue du rapport bénéfice risque des médicaments	1
Processus lié à la gestion des données de pharmacovigilance	2
Gestion des données électroniques	2
Total général	47

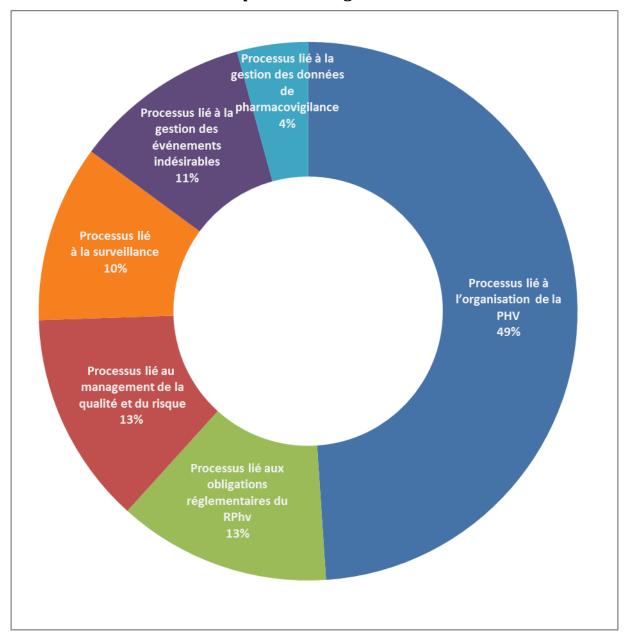


Figure 2 : Fréquence des écarts constatés en 2014 par grand processus de pharmacovigilance

Analyse, synthèse des déficiences constatées et profil de risques engendrés :

L'évaluation de l'ensemble des écarts relevés durant l'année 2014 permet d'identifier les principaux risques liés aux activités de pharmacovigilance inspectées sur cette période :

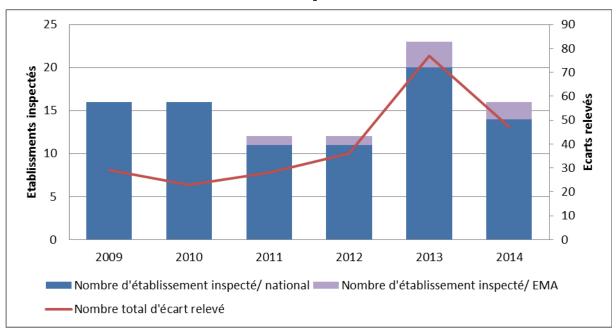
 Les inspecteurs ont relevé des lacunes dans les arrangements contractuels relatifs aux activités de pharmacovigilance. Elles concernent majoritairement les activités de pharmacovigilance réparties entre deux établissements pharmaceutiques responsables de la mise sur le marché d'une même AMM (11 écarts). Ces insuffisances notamment dans la formalisation des responsabilités respectives de chaque partie impliquée et des modalités de partage des données de pharmacovigilance peuvent conduire pour ces établissements à des

- difficultés dans l'accomplissement de leurs obligations en matière de pharmacovigilance. Le diagnostic en lien avec ces observations montre un risque de rupture de traçabilité et de perte des données.
- L'analyse des écarts montre également des manquements observés relatifs au personnel engagé dans le système de pharmacovigilance. D'une part, les déficiences relatives à des lacunes dans les organigrammes de l'établissement, les fiches de fonction et les délégations des responsabilités (respectivement 4 écarts) ne garantissent pas une supervision effective du responsable de la pharmacovigilance sur le système de pharmacovigilance de l'exploitant. D'autre part, l'absence, voire l'insuffisance de l'évaluation de la formation dispensée au personnel susceptible d'être impliqué à différents niveaux du système de pharmacovigilance (7 écarts) traduisent un certain degré de non maitrise dans le processus d'acquisition et de consolidation des connaissances et des savoirs-faire indispensables à l'exercice de la pharmacovigilance vétérinaire au sein de l'établissement pharmaceutique. Ces déficiences, prises globalement, engendrent un **risque de non détection d'une dérive d'un processus.**
- Enfin, les inspecteurs ont constaté des lacunes dans la gestion des effets indésirables (4 écarts concernant sévérité, imputation, déclaration...). Ces lacunes sont susceptibles de générer un risque de défaut du profil de sécurité ou d'efficacité du médicament tel qu'évalué et autorisé.

Evolution depuis 2009

Depuis 2009, le nombre d'inspections reste stable hormis pour l'année 2013 pour laquelle un nombre plus important d'inspection a été réalisé en lien avec la formation d'un inspecteur.

Figure 3 : Evolution des inspections de pharmacovigilance réalisées par l'Anses-ANMV sur la période 2009-2014



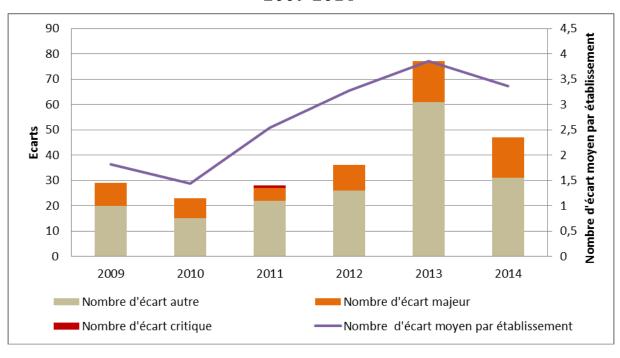


Figure 4 : Nombre d'écarts relevés par l'Anses-ANMV sur la période 2009-2014

Malgré quelques variations dans les proportions dans chaque catégorie, la hiérarchie de la typologie des écarts est constante ces dernières années.

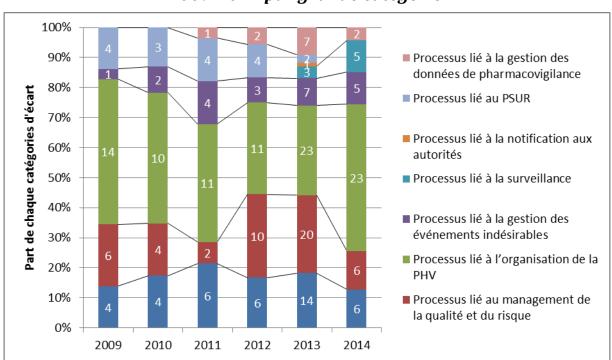


Figure 5 : Répartition des écarts relevés par l'Anses-ANMV sur la période 2009-2014 par grande catégorie

Activités européennes et internationales

L'unité inspection dispose d'un représentant auprès du groupe européen de travail sur l'inspection mis en place par l'EMA dans le domaine de la pharmacovigilance. Forte de son expérience en matière d'inspection en pharmacovigilance, l'Anses-ANMV a été force de proposition et a piloté le groupe de travail européen pour la définition du référentiel d'inspection dans le domaine vétérinaire. La mission principale du groupe concerne l'harmonisation et la coordination des activités liées à la pharmacovigilance et à l'inspection au niveau communautaire. Chaque membre est impliqué dans la préparation des orientations et des procédures relatives à l'inspection et à la pharmacovigilance et joue un rôle clé dans le développement de projets de collaboration au sein de la communauté.

En parallèle, l'EMA s'appuie sur l'expertise de l'unité inspection pour la réalisation des inspections de pharmacovigilance des titulaires d'autorisation de mise sur le marché de produits autorisés via la procédure centralisée situés sur le territoire français ou en Europe.

L'ANMV a également rejoint en 2008 la Pharmaceutical Inspection coopération Scheme (PIC/S) qui est une structure internationale comprenant 46 autorités ayant pour objectifs principaux l'élaboration de recommandations pour les bonnes pratiques dans le domaine pharmaceutique. La PIC/S, qui a étendu son mandat et son champ de compétence aux bonnes pratiques de pharmacovigilance et aux bonnes pratiques cliniques, a créé en 2014 un groupe de travail ad-hoc auquel participe l'ANMV.

Perspectives 2015

Pour l'année 2015, les principaux objectifs pour les inspections de pharmacovigilance visent à veiller au respect de la périodicité des inspections, à l'évaluation de la conformité au volume 9B et aux bonnes pratiques de pharmacovigilance vétérinaire française publiées en 2014 et à la réalisation des inspections effectuées à la demande du CVMP.

En lien avec les résultats de l'analyse des risques identifiés lors des inspections en 2014, les inspections des systèmes de pharmacovigilance s'attacheront en 2015 à porter une attention particulière aux points suivants :

- 1. Risque de rupture de traçabilité et perte des données au travers de contrats incomplets ou absents (Point d'attention 2014 maintenu pour 2015) :
 - Descriptif des responsabilités et contacts respectifs identifiés,
 - Délais de transmission des effets indésirables fixés et suivi du respect de ces délais,
 - Devenir des données lors de la rupture du contrat prévu ;
- 2. Non détection d'une dérive d'un processus au travers d'un système de management de la qualité déficient :
 - Formation du personnel,
 - Procédures d'organisation, fiches de poste et organigramme ;

- 3. Défaut du profil de sécurité ou d'efficacité du médicament au travers d'une gestion des effets indésirables déficiente
 - Procédures d'évaluation des effets indésirables (critères de sévérité, imputation, caractère attendu/inattendu, codage VEDDRA...),
 - Procédures de déclaration des effets indésirables.

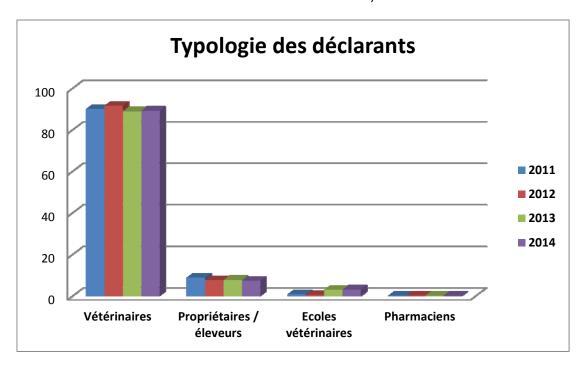
Enfin, le programme d'inspection pour 2015 sera ciblé sur :

- des problématiques particulières à la demande du département de pharmacovigilance de l'ANMV;
- des médicaments vétérinaires particuliers à la demande du département AMM notamment en lien avec les AMM assorties de plan de gestion des risques.

II – LES DONNEES DE PHARMACOVIGILANCE

II - 1 Les déclarants et les circuits de déclarations

La typologie des déclarants en 2014 est très similaire à celle observée les années précédentes : les vétérinaires sont à l'origine de la majorité des déclarations effectuées en France (89,3 % par les vétérinaires libéraux et 3.2 % via les écoles vétérinaires en 2014).



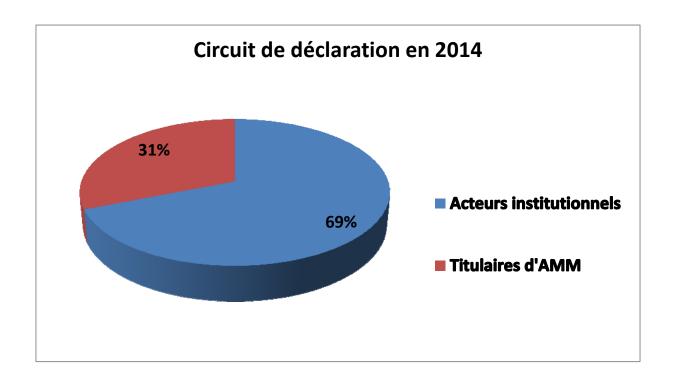
Ces déclarations sont transmises soit aux acteurs institutionnels, l'Anses-ANMV et le centre de pharmacovigilance vétérinaire de Lyon (CPVL), soit aux firmes pharmaceutiques concernées : les titulaires d'AMM.

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 règlementaire de transmission par voie électronique à l'Anses-ANMV de tous les cas graves survenus en France dans un délai de 15 jours. En revanche, à l'heure actuelle, cette obligation de transmission au fil de l'eau ne concerne pas les cas non graves. 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 règlementation. C'est ainsi que les cas non graves peuvent être portés à la connaissance de l'Anses-ANMV jusqu'à trois ans après leur survenue.

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

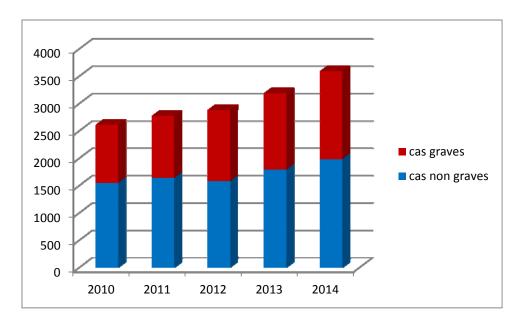
En 2014, 69 % des déclarations enregistrées dans la base nationale ont été transmises directement aux acteurs institutionnels (cf. graphique ci-dessous). Cette répartition entre acteurs institutionnels et titulaires d'AMM est comparable à celle observée en 2013 (73,7 %). Cependant, par rapport aux années précédentes, il faut noter une progression des déclarations transmises directement à l'Anses-ANMV ainsi que celles collectées par les titulaires d'AMM.



II - 2 L'évolution du nombre de déclarations au cours des 5 dernières années

Le graphique ci-dessous montre la progression du nombre de déclarations 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 à 2013).

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.



Le nombre total de déclarations continue d'augmenter régulièrement. Depuis 2010, cette progression est de 40 % et de 12,6 % par rapport à l'année dernière. Cette augmentation concerne à la fois les cas graves et non graves.

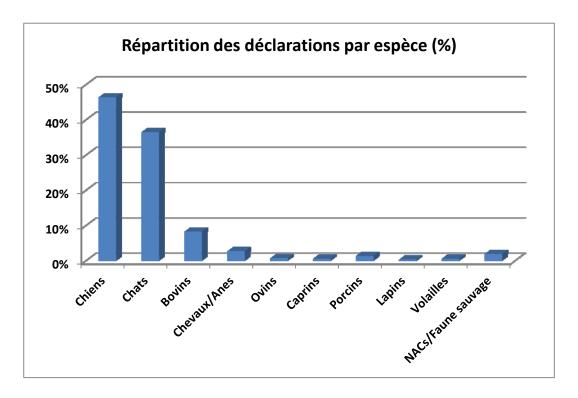
III - LES CAS GRAVES ET NON GRAVES CHEZ LES ANIMAUX EN 2014

Entre 2013 et 2014, le nombre de déclarations spontanées concernant les animaux a augmenté de 12,6 %. En revanche, la répartition entre cas graves et non graves est pratiquement identique sur ces deux années (43,9 % de cas graves en 2013 contre 44,9 % en 2014).

III - 1 Répartition des cas par espèces

Comme en 2013, la très grande majorité des déclarations des effets indésirables déclarés en 2014 concerne les carnivores domestiques avec 83,8 % des déclarations pour les chiens et les chats. Les déclarations chez les bovins représentent 8,1 % des déclarations.

Pour les autres espèces, les déclarations représentent toujours 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 2014, 4682 médicaments sont recensés dans les 3593 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 ciaprès.

				Chevaux						NACs /Faune		
	Chiens	Chats	Bovins	/Anes	Ovins	Caprins	Porcins	Lapins	Volailles	sauvage	Autres	TOTAL
Antiparasitaires												
externes	519	568	11	4	0	1	0	0	0	19	34	1156
Antiparasitaires												
internes	267	325	79	15	10	4	2	2	5	10	0	719
Antibiotiques	143	90	102	15	2	6	2	3	9	12	0	384
Anti-												
inflammatoires												
(AINS)	135	42	22	11	1	2	0	0	0	1	0	214
Vaccins	471	204	79	29	13	9	45	6	10	32	1	899
Système nerveux												
/ Anesthésiques	234	146	20	33	2	0	2	0	0	5	0	442
Appareil digestif	73	52	22	3	0	0	0	0	1	4	0	155
Hormones	71	30	3	4	0	0	0	0	0	1	0	109
Appareil génital												
et reproduction	81	12	25	0	0	1	0	0	0	0	0	119
Appareil												
cardiovasculaire												
et circulatoire	76	72	3	0	0	1	0	0	0	1	0	153
Dermatologie	36	19	2	2	0	0	0	0	0	1	0	60
Autres	180	76	10	1	0	0	5	0	0	0	0	272
TOTAL	2286	1636	378	117	28	24	56	11	25	86	35	4682

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 collyres, 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**, 70 % des déclarations sont classées en non graves. Les principaux signes cliniques rapportés sont majoritairement de trois ordres :

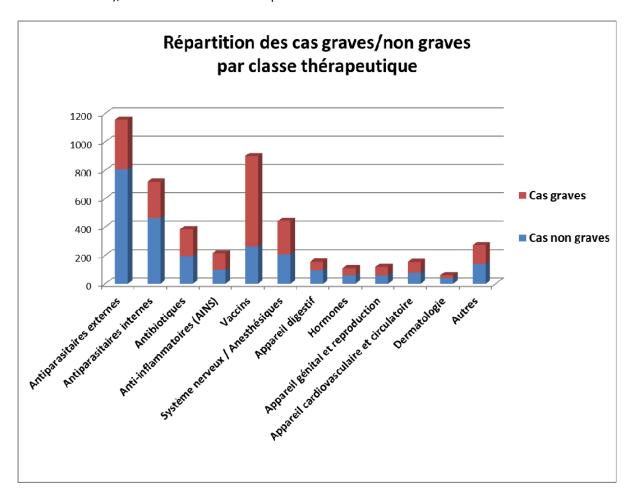
- Gastro-intestinaux (vomissements, anorexie, hypersalivation, diarrhée...), notamment en cas d'ingestion accidentelle de produit, le plus souvent par léchage ;
- Neurologiques (tremblements, léthargie, hyperactivité, mydriase...) liés au mécanisme d'action de ces produits ;
- Réactions locales au site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

Pour les **antiparasitaires internes**, 65 % 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 (vomissement, diarrhée, anorexie, hypersalivation...).

A l'inverse, pour les **vaccins**, 71 % des cas enregistrés sont graves. Il s'agit pour la plupart de réactions post-vaccinales fébriles (léthargie, hyperthermie...) et/ ou d'hypersensibilité (œdèmes allergique, vomissement, diarrhée). Plusieurs cas de réactions anaphylactiques ont entraîné la mort des animaux.

De même, pour les **anti-inflammatoires non stéroïdiens**, 54 % des cas sont graves. Il s'agit essentiellement de troubles gastro-intestinaux (vomissement, ulcération gastro-duodénale), de troubles rénaux et hépatiques, ainsi que de quelques cas d'anaphylaxie.

Enfin, pour les **antibiotiques**, 49 % des déclarations sont graves. Là encore, les principaux signes décrits sont des manifestations d'hypersensibilité (vomissement, trouble respiratoire, décubitus, tremblements...), avec une mortalité dans plusieurs cas.



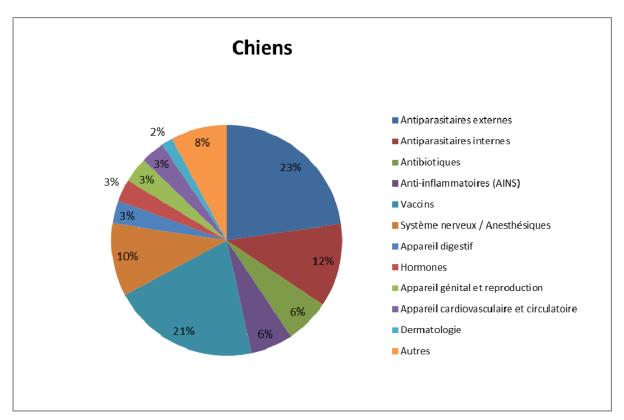
Cette répartition par classe thérapeutique est tout à fait comparable à celle observée en 2013.

Concernant les autovaccins qui, en France, sont inclus dans le périmètre de la pharmacovigilance au même titre que les autres médicaments, trois déclarations ont été enregistrées en 2014, toutes faisant état d'inflammations locales suite à des injections accidentelles chez des humains.

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

III.3.a - Chiens

En 2014, chez les chiens, les déclarations collectées sont majoritairement liées aux antiparasitaires externes (23 %), aux vaccins (21 %) et aux antiparasitaires internes (12 %). Les autres classes thérapeutiques représentent chacune 10 % ou moins des déclarations.



En ce qui concerne la répartition entre cas graves et non graves, 59 % des déclarations concernent des cas non graves.

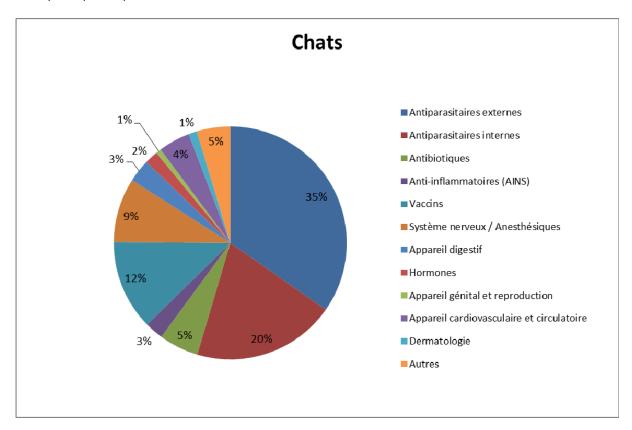
Pour cette espèce, 76,7 % des cas liés aux antiparasitaires externes ont été classés non graves. Pour les autres classes thérapeutiques, la répartition observée entre cas graves et non graves est très similaire à celle obtenue toutes espèces confondues.

En terme de profil clinique, les effets décrits sont pour la plupart conformes à l'analyse générale présentée plus haut par classes thérapeutiques: symptômes gastro-intestinaux (vomissement, 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 (inflammation au site d'injection, prurit).

Cette répartition par classe thérapeutique est tout à fait comparable à celle observée en 2013.

III.3.b - Chats

Chez les chats, les antiparasitaires externes représentent 35 % des déclarations et les antiparasitaires internes 20 %. Les vaccins sont impliqués dans 12 % des cas. Comme chez le chien, les autres classes thérapeutiques représentent chacune 10 % des déclarations ou moins.



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 36,6 % des cas sont graves chez cette espèce.

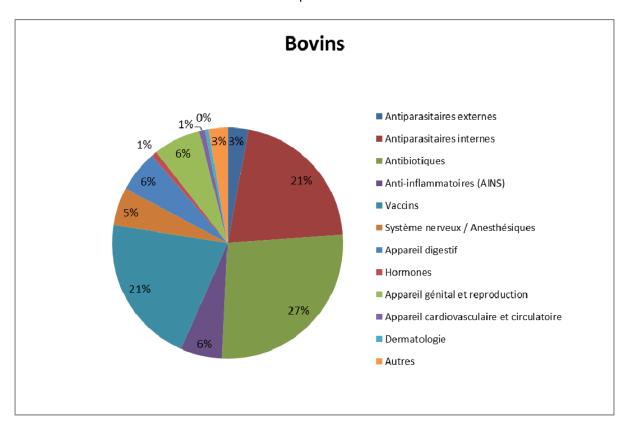
Cette répartition par classe thérapeutique est tout à fait comparable à celle observée en 2013.

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 (vomissement, 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 21 % des déclarations. Les antiparasitaires internes sont cités dans 21 % des déclarations et les antibiotiques dans 27 %.



Au sein des antibiotiques, environ 30 % des produits impliqués sont des Bétalactamines (dont 12 % 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 2014 »). Ensuite, 11 % des antibiotiques impliqués sont des Macrolides et les Quinolones ne représentent qu'un peu moins de 7 %.

Chez les bovins, les déclarations concernent essentiellement des cas graves (78 %). 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 parmi 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 (avortement 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.

Cette répartition par classe thérapeutique est tout à fait comparable à celle observée en 2013.

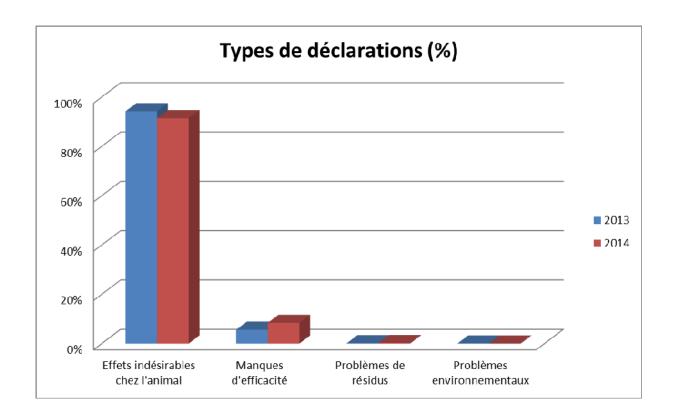
III - 4 Répartition des cas par type d'information

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 2014 dans chacune de ces catégories est reprise dans le tableau suivant.

Effet indésirable chez l'animal	3283
Manque d'efficacité	302
Problème de résidus	8
Problème environnemental	0

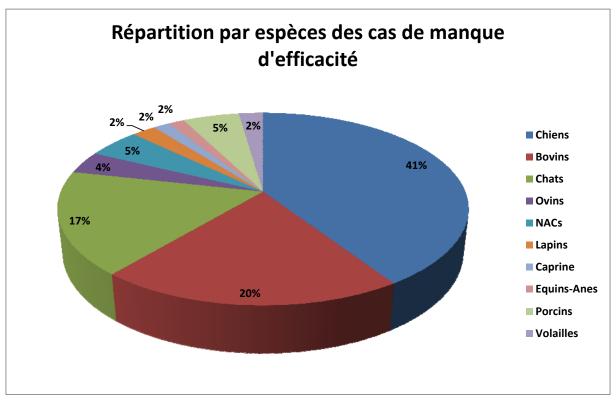
Comme les années précédentes, les cas d'effets indésirables chez l'animal sont toujours nettement prépondérants (91 %).

Les suspicions de manque d'efficacité représentent 8,4 % des déclarations et les autres cas moins de 1 %. Toutefois, ces déclarations étant généralement des cas non graves, ils sont le plus souvent 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.



Suspicions de manque d'efficacité

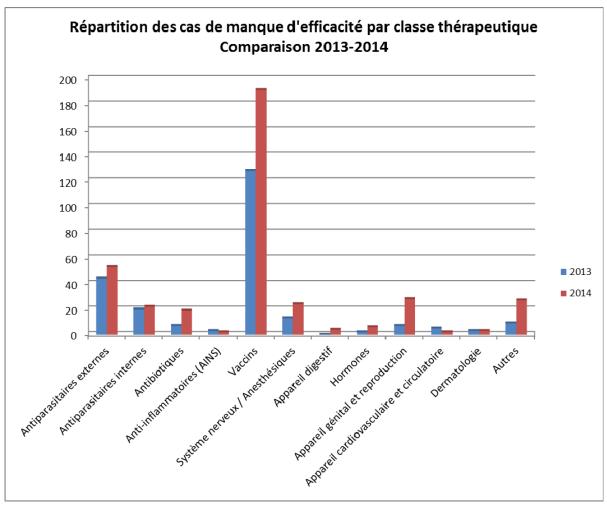
Avec 302 déclarations contre 179, on constate que le nombre de déclarations de manque d'efficacité a augmenté en 2014, ce qui pourrait témoigner d'une meilleure sensibilisation des vétérinaires et des éleveurs à ce volet de la pharmacovigilance, du fait des actions de communication et de formation mises en place ces dernières années.



Les espèces les plus représentées dans les déclarations de manque d'efficacité sont, comme en 2013, les chiens (41 %), les bovins (20 %) et les chats (17 %).

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, on constate une augmentation des déclarations de manque d'efficacité pour différentes classes thérapeutiques, notamment les vaccins et les médicaments de la reproduction (la part des médicaments « autres » est également augmentée artificiellement par une série de déclarations issues d'un essai clinique et impliquant un produit non-autorisé en France et non classifié).



La très grande majorité des manques d'efficacité concerne des vaccins, avec 52 % chez le chien, 70 % chez les chats et 47 % 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 11 % des manques d'efficacité déclarés chez le chat et 6 % chez le chien) et internes chez les bovins (8 %). 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 22% des suspicions de manques d'efficacité.

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 de la reproduction, et notamment ceux destinés à induire des avortements

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. Huit déclarations ont ainsi été transmises à l'Anses-ANMV en 2014, concernant toutes des échantillons de lait déclarés « positifs » aux inhibiteurs par la méthode officielle de dépistage des résidus d'antibiotiques dans le lait. Toutefois, dans la plupart de ces cas, aucune quantification ni identification de la ou des molécules incriminées n'était disponible.

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 parait pas satisfaisante, elles permettent d'alerter sur l'apparition de nouveaux problèmes potentiels.

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.

Les problèmes environnementaux

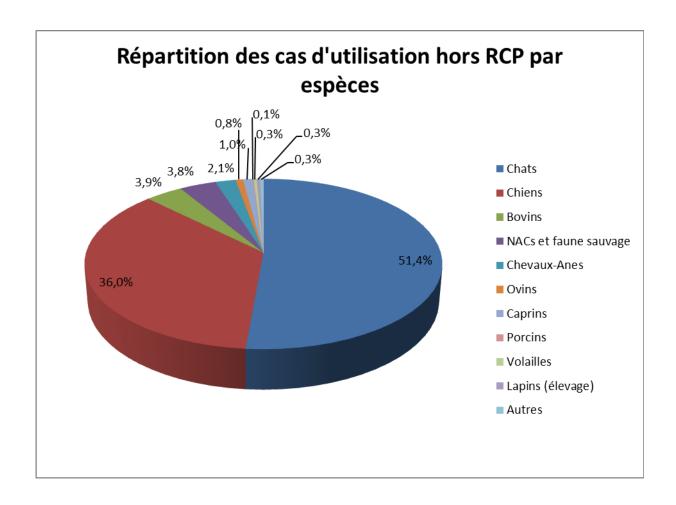
En 2014, aucun cas d'effet indésirable sur l'environnement n'a été déclaré. Les résultats des années précédentes montrent que mis à part d'éventuels accidents (notamment des animaux sauvages consommant des carcasses d'animaux euthanasiés), le système de pharmacovigilance vétérinaire ne permet pas de mettre en évidence d'éventuels problèmes environnementaux.

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 3593 cas déclarés chez l'animal en 2014, 1191 concernaient des utilisations en dehors des conditions définies dans l'autorisation de mise sur le marché, ce qui représente environ 33 % 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 (51 % des déclarations), les chiens (36 %) et les bovins (4 %). Cette répartition par espèce est assez comparable aux résultats obtenus en 2013 avec respectivement 48, 38 et 4 % chez ces trois espèces.

On peut également noter que 3,8 % des déclarations hors RCP concernent les NACs / faune sauvage (5,8 % en 2013). Ce résultat n'est pas surprenant dans la mesure où peu de médicaments vétérinaires sont autorisés chez ces espèces mineures. Ces déclarations concernent principalement les lapins de compagnie et les furets.



La très nette prédominance de l'espèce féline dans ces chiffres tient en partie aux nombreux cas (240) 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 (39 %), derrière les chiens (45 %).

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 40 % 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 (4 %) et internes (13 %) s'équilibre avec celle des antibiotiques (22 %). 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 ACTIONS SPECIFIQUES 2014

IV - 1 Les actions de formation des vétérinaires

Dans le cadre de la promotion de la pharmacovigilance auprès des vétérinaires, l'Anses-ANMV a poursuivi en 2014 ses actions de formations auprès des étudiants vétérinaires et des vétérinaires sanitaires.

Formation initiale

Deux **conférences** sur la pharmacovigilance à destination des étudiants de 5° Année ont été organisées à ONIRIS (Ecole vétérinaire de Nantes); la première en juin dans le cadre de l'enseignement inter école en médecine caprine avec des étudiants de Nantes et de Maisons Alfort et la seconde en octobre pour les étudiants se spécialisant en médecine canine et/ou équine.

En novembre, une **rencontre entre les cliniciens** et internes de l'école de Maisons Alfort et l'Anses-ANMV a été organisée pour les sensibiliser à la pharmacovigilance et envisager les actions pouvant être mise en œuvre dans leur école à destination des étudiants.

Enfin, en décembre 2014, un expert de l'Anses-ANMV a assisté en tant que membre du jury à la soutenance d'une **thèse** sur la promotion de la pharmacovigilance et l'analyse du système de pharmacovigilance vétérinaire en milieu universitaire.

Formation continue

En 2014, l'Anses-ANMV a poursuivi son partenariat avec l'ENSV et la SNGTV dans le cadre de l'organisation du module de formation destiné aux **vétérinaires sanitaires** intitulé « Antibiorésistance-Pharmacovigilance ». Un total de 359 vétérinaires a été formé en 2014, sur 31 sessions.

Le module « Antibiorésistance-Pharmacovigilance » occupe ainsi la première position parmi les formations continues proposées par l'ENSV, en termes de nombre de vétérinaires formés.

IV - 2 Les actions de communication

Les congrès

L'Anses-ANMV a tenu un stand lors des Journées Nationales de la SNGTV 2014 qui se sont déroulées à Reims du 21 au 23 mai. Le but était de rencontrer les vétérinaires congressistes afin d'échanger avec eux sur la pharmacovigilance et de répondre à leurs questions. Pour cette occasion, un poster présentant le système français de pharmacovigilance et une plaquette d'information sur la pharmacovigilance en France ont été réalisés. Cette plaquette (cf. annexe 1), qui a pour objectif de résumer les principales dispositions que doit connaître et mettre en œuvre chaque vétérinaire, a été mise à disposition sur le stand et a également été diffusée via la presse professionnelle vétérinaire (La Dépêche Vétérinaire et La Semaine Vétérinaire).

A l'occasion du congrès de l'Association Française des Vétérinaires pour Animaux de Compagnie, deux communications ont été présentés par le Département pharmacovigilance. La première intervention avait pour thème « l'usage des anesthésiques dissociatifs chez le chat de races Sphynx ». Le communiqué de presse correspondant « Usage des anesthésiques dissociatifs chez les chats de race Sphynx : des protocoles sans contre-indication particulière chez les animaux en bonne santé » est disponible sur le site de l'Anses.

La seconde intervention était la présentation des résultats préliminaires d'une étude rétrospective sur 5 ans des effets indésirables des AINS administrés par voie orale chez le chien. Les AINS présentent des effets indésirables bien connus: intolérance digestive, inhibition de l'agrégation plaquettaire (augmentation du temps de saignement), néphrotoxicité, embryotoxicité et réactions cutanées d'origine immunologique. En fonction de leur mode d'action plus ou moins sélective sur les cyclo oxygénases qui permettent la transformation d'acide arachidonique en prostaglandines (inhibiteurs mixtes des cox1 et cox2, inhibiteurs préférentiels cox2 ou inhibiteurs sélectifs cox2), les différentes molécules sont réputées présenter ces effets indésirables avec des fréquences plus ou moins grandes et des conséquences plus ou moins graves. Le but de cette étude était de mieux connaître les effets respectifs des différentes familles d'AINS (Coxibs et autres AINS) et de valider ou non l'hypothèse d'une différence de tolérance. Les résultats définitifs de cette étude feront l'objet d'une publication dans une revue vétérinaire spécialisée.

Les communiqués de presse

L'Anses ANMV a publié deux communiqués de presse, l'un destiné au grand public et l'autre aux vétérinaires.

Traitement des poux des enfants

Suite à un nouveau signalement de l'utilisation de produits vétérinaires pour traiter les poux des enfants, l'Anses a rappelé qu'un traitement antiparasitaire, insecticide ou acaricide destiné aux animaux de compagnie ne doit en aucun cas être administré à un humain, *a fortiori* à un enfant (le communiqué complet est disponible sur le site internet de l'Anses).

PEXION®

Compte-tenu des suspicions de manque d'efficacité déclarées suite à l'utilisation de PEXION®, l'Anses-ANMV a attiré l'attention des vétérinaires sur les conditions de prescription de ce médicament.

IV – 3 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 d'identifier les freins à la déclaration et pour sensibiliser les vétérinaires concernés.

Enquête Filière par des étudiants

Au cours du premier semestre 2014, une enquête terrain auprès des différents intervenants des filières porcines et aviaires (éleveurs, techniciens et vétérinaires) a été réalisée, en lien avec le département pharmacovigilance, par un groupe d'étudiants de l'Institut Polytechnique La Salle

Beauvais pour identifier les freins et motivations à la déclaration de pharmacovigilance dans ces filières. Le but de la pharmacovigilance et les résultats de cette enquête ont été présentés à Rennes à l'occasion des conférences organisées au SPACE par l'Anses. En effet, les déclarations des effets indésirables chez les animaux d'élevage, sont faites majoritairement dans la filière bovine. Les autres filières représentent seulement 3 % des déclarations. Par ailleurs, même si la déclaration peut être faite par les éleveurs et les techniciens, ce sont principalement les vétérinaires qui sont à l'origine de ces déclarations.

L'objectif de l'étude était d'une part de savoir si les éleveurs et les techniciens des filières porcines et avicoles connaissent la pharmacovigilance et d'autre part d'étudier les raisons de la sous-déclaration existant dans ces deux filières.

Afin de répondre à ces questions, des entretiens semi-directifs auprès d'éleveurs, de techniciens et de vétérinaires de ces filières ont été réalisés. Des analyses thématiques et typologiques ont été effectuées à la fin de la période d'entretien.

Même si l'étude a concerné un nombre limité de personnes, les résultats montrent que dans les deux filières, les éleveurs et les techniciens ne se sentent pas concernés par le système de déclaration et que pour eux c'est au vétérinaire de déclarer. Cette vision est partagée par les vétérinaires euxmêmes. Ces résultats ont, par ailleurs, confirmé la pertinence des actions de sensibilisation et de communication menées par l'Anses-ANMV ces dernières années auprès des vétérinaires ainsi que les actions spécifiques initiées avec ces filières et présentées ci-après.

Elaboration d'une fiche de déclaration adaptée au traitement collectif

Les traitements en élevage organisé concernent généralement tout un groupe d'animaux et quand un effet indésirable se produit, il concerne souvent plusieurs animaux. Le formulaire actuel de déclaration est bien adapté au traitement individuel mais rend la saisie plus compliquée pour le déclarant quand un groupe d'animaux est concerné. Un travail a été réalisé par le département pharmacovigilance en partenariat avec les vétérinaires correspondants/sentinelles des filières cunicole, aviaire et porcine de la Société Nationale des Groupements Technique Vétérinaire (SNGTV) afin de proposer un formulaire de déclaration adapté au traitement collectif. Ce travail a abouti en mars 2014 à la diffusion auprès des vétérinaires spécialisés dans ces productions d'un projet de fiche de déclaration pour une période de test sur le terrain de quelques mois avant sa validation définitive et sa mise en ligne.

Définition des cas graves en filière organisée

De par la réglementation, les vétérinaires et les professionnels de santé ont l'obligation de déclarer les effets indésirables graves, notamment les effets qui entraînent la mort ou qui sont susceptibles de mettre la vie en danger. Cette définition du code de la santé publique s'applique bien à une médecine individuelle, mais peu à une médecine de groupe où c'est davantage une augmentation du taux de mortalité ou une dégradation des performances zootechniques qui alertent le vétérinaire. Un travail initié à l'automne 2014 avec les vétérinaires correspondants/sentinelles des filières cunicole, aviaire et porcine de la SNGTV est en cours pour définir dans chaque filière les seuils d'alerte audelà desquels un évènement est à considérer comme grave et à déclaration obligatoire.

Demande de surveillance renforcée d'un vaccin

Par un communiqué qui leur a été spécifiquement adressé via leurs associations représentatives, l'Anses — ANMV a attiré l'attention des vétérinaires spécialisés en médecine aviaire sur la modification de composition des vaccins CEVAC LANDAVAX SC® et CEVAC LANDAVAX NEO®, vaccins inactivés contre la pasteurellose des canards mulards, du laboratoire CEVA SANTE ANIMALE. En effet, suite aux contraintes de production industrielle, le taux d'endotoxine bactérienne contenu dans ces 2 vaccins a été augmenté. Même si les études réalisées par le laboratoire à l'appui de cette modification n'ont pas mis en évidence de problème d'innocuité, il a été demandé aux vétérinaires, par mesure de précaution, d'observer une vigilance particulière en ce qui concerne l'état et les résultats zootechniques des animaux vaccinés avec ces vaccins et de déclarer auprès de l'ANMV tout événement indésirable constaté. Depuis ce message, aucune déclaration d'effets indésirables n'a été enregistrée dans la base nationale pour ces vaccins.

IV - 4 La sous-déclaration

La sous-déclaration est une réalité qui ne permet pas à la pharmacovigilance de remplir pleinement son rôle. Pour évaluer ce phénomène, une étude prospective a été menée avec une trentaine de vétérinaires volontaires qui devaient systématiquement déclaré sur une période d'un an, tous les évènements indésirables dont ils ont eu connaissance. Le recrutement a été réalisé par un appel à candidature via les « correspondants pharmacovigilance » des différentes commissions de la SNGTV pour diffusion à leurs membres respectifs. Les vétérinaires volontaires se sont engagés à déclarer pendant toute l'année 2014 l'ensemble des cas relevant de la pharmacovigilance dont ils avaient connaissance. Afin de couvrir les différents types d'exercice et les différentes espèces animales, des vétérinaires ayant l'une des activités dominantes suivantes ont été inclus dans l'étude : canine (chiens et chats), mixte (bovins, petits ruminants, chiens et chats), équine (chevaux), porcine (porc) et volailles (poulets, dindes et autres volailles, et/ou lapins). L'étude faisant appel au bénévolat, il n'avait pas été fixé de nombre minimal de vétérinaire par type d'activité. Une réunion de présentation du protocole et d'harmonisation des modalités de recueil a été organisée en décembre 2013 par l'Anses-ANMV, avec un représentant de chaque structure vétérinaire volontaire.

Dans le cadre de cette étude, une moyenne de 4,96 effets indésirables par vétérinaire pour les animaux de compagnie a été déclarée et une moyenne de 2,06 pour les animaux de rente, soit environ 9 fois plus que le nombre moyen annuel calculé sur la base des déclarations reçues sur une année et du nombre de vétérinaires exerçant en France (Chiffre Conseil Supérieur de l'Ordre des Vétérinaires). Les résultats complets de cette étude feront l'objet d'une publication dans le Bulletin des GTV.

IV – 5 Les bonnes pratiques de pharmacovigilance

Suite à la publication début 2014 d'une décision du Directeur général de l'Anses relative aux bonnes pratiques de pharmacovigilance, l'Anses ANMV a organisé, le 16 octobre 2014, un séminaire sur la pharmacovigilance vétérinaire dans les locaux de l'Anses à Maisons-Alfort.

Cette journée a rassemblé plus d'une centaine de personnes, principalement des représentants de l'industrie pharmaceutique. Les agents du département pharmacovigilance et de l'unité inspection de l'ANMV se sont mobilisés pour présenter et détailler les différents chapitres de cette décision.

Les bonnes pratiques de pharmacovigilance concernent principalement les établissements pharmaceutiques exploitant les autorisations de mise sur le marché de médicaments vétérinaires. Toutefois, les dispositions de ces bonnes pratiques sont également opposables aux titulaires de toutes les catégories d'autorisations administratives particulières de médicaments vétérinaires : autovaccins vétérinaires, médicaments homéopathiques vétérinaires soumis à enregistrement, ou encore autorisations d'importation parallèle.

Après la présentation du bilan des inspections en pharmacovigilance réalisées par l'Anses-ANMV, les différents chapitres de cette décision ont été successivement présentés et expliqués :

- Chapitre I : Rôles et responsabilités en matière de pharmacovigilance vétérinaire ;
- Chapitre II : Exigences pour les systèmes de pharmacovigilance, contrôle de la conformité et inspections de pharmacovigilance;
- Chapitre III : Notification des événements indésirables ;
- Chapitre IV : Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs) ;
- Chapitre V : Evaluation globale des données de pharmacovigilance et mesures réglementaires liées à la sécurité ;
- Chapitre VI: Communication au public relative aux médicaments à usage vétérinaire.

Compte tenu du bilan sur les inspections, une attention particulière a été accordée aux différentes catégories d'arrangements contractuels (liens vers les présentations SIMV et ANMV).

Enfin, les dispositions spécifiques prévues pour les établissements autorisés à préparer des autovaccins ont été récapitulées.

Toutes les présentations sont disponibles sur le site internet de l'Anses.

CONCLUSION

La mise à disposition d'informations actualisées et validées sur les médicaments vétérinaires

Le processus d'évaluation réalisé avant la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché des médicaments 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. Les informations mentionnées dans ce RCP sont validées par l'Anses-ANMV ou par la Commission européenne et sont reprises dans l'étiquetage et/ou la notice qui accompagnent tout médicament.

Le RCP des 2975 médicaments vétérinaires qui sont aujourd'hui autorisés en France est consultable via le site internet de l'Anses (http://www.ircp.anmv.anses.fr/). L'outil correspondant « Index des médicaments vétérinaires autorisés en France » a été amélioré et aujourd'hui, il permet non seulement de visualiser les RCP de tous les médicaments mais il permet également de faire différents types de recherches simples (par exemple rechercher tous les médicaments contenant une substance active donnée, tous les médicaments d'une même forme pharmaceutique, …) mais également de réaliser des recherches sur chacune des rubriques du RCP. Les résultats de ces recherches peuvent également être exportés afin de faciliter leur exploitation.

L'information ainsi disponible sur les médicaments vétérinaires via le site internet de l'Anses est mise à jour en continu, permettant ainsi à toute personne de disposer d'informations validées et actualisées. De plus, les nouvelles AMM ainsi que les modifications d'AMM ayant un impact pour l'utilisation du médicament font également l'objet d'une publication mensuelle. Les modifications de RCP en lien avec les données de pharmacovigilance sont mentionnées dans ces publications mensuelles.

En effet, grâce aux effets indésirables qui sont déclarés, dans leur très grande majorité par les vétérinaires, la connaissance des effets indésirables des médicaments peut être améliorée et portée à la connaissance de tous. L'utilisation à grande échelle des médicaments peut permettre de mettre en évidence un effet indésirable non mentionné dans le RCP, ou bien mentionné dans ce RCP 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. C'est ainsi qu'en 2014, 26 médicaments ont fait l'objet d'une modification de leur AMM (Cf. annexe 2). Ces modifications concernent principalement la rubrique du RCP relative aux « Effet indésirables » (ex : KARSIVAN®, LOXICOM®, les vaccins EQUIP®) mais peuvent également concerner d'autres rubriques comme les « Mises en garde particulières » (ex : SUPRELORIN®) ou encore des informations en cas de surdosage (ex : HISTACALMINE®). Ces modifications sont issues de l'exploitation des déclarations spontanées et également des données de la littérature.

Les résultats sont dans l'ensemble en termes de répartition par espèces et par classe thérapeutique, comparables à ceux obtenus les années précédentes et confirment que le système national mis en place permet effectivement de détecter de nouveaux signaux et donc de compléter les connaissances disponibles sur les médicaments vétérinaires.

La promotion et la communication

Une des priorités de l'Anses-ANMV depuis plusieurs années concerne l'amélioration du système de pharmacovigilance vétérinaire et en particulier d'inciter les déclarants potentiels à transmettre les effets indésirables dont ils ont connaissance. Dans la mesure où les déclarants sont très majoritairement des vétérinaires, la plupart des actions de promotion et de communication qui ont été réalisées ont ciblé cette catégorie professionnelle. Différents axes complémentaires ont ainsi été développés :

La formation des vétérinaires

Afin d'améliorer leur connaissance du système de pharmacovigilance vétérinaire, l'Anses-ANMV réalise des actions de formation des vétérinaires, qu'il s'agisse de formation initiale dans les écoles vétérinaires ou de formation continue par le biais des formations organisées par l'ENSV et la SNGTV pour les vétérinaires sanitaires.

Les actions de communication

Le meilleur moyen de motiver les déclarants est de leur montrer que les déclarations qu'ils transmettent sont effectivement utiles et qu'elles permettent d'améliorer l'utilisation des médicaments. C'est la raison pour laquelle, en plus des « Lettres d'information sur les médicaments » qui sont publiées tous les mois sur son site, l'Anses-ANMV publie des communiqués de presse sur un médicament spécifique ou sur une catégorie de médicaments et participe également à différents congrès professionnels.

D'autre part, afin d'évaluer la sous-déclaration en vétérinaire, une étude prospective a été menée sur l'année 2014 avec des vétérinaires volontaires regroupant différents types d'exercice et différentes espèces animales. Les résultats montrent que le nombre moyen de déclarations par ces vétérinaires est 9 fois plus élevé que le nombre moyen annuel calculé sur la base des déclarations reçues sur une année et du nombre de vétérinaires exerçant en France. Les résultats complets de l'étude seront publiés fin 2015 dans le Bulletin des GTV.

Les actions vis-à-vis des filières industrielles

Compte tenu du faible nombre de déclarations dans ces filières, des actions spécifiques ont été menées par l'Anses-ANMV pour identifier les freins à la déclaration.

C'est ainsi qu'une enquête terrain a été réalisée, en lien avec le département pharmacovigilance, par un groupe d'étudiants de l'Institut Polytechnique La Salle Beauvais auprès des différents intervenants des filières porcines et aviaires (éleveurs, techniciens et vétérinaires) pour identifier les freins et motivations à la déclaration de pharmacovigilance dans ces filières. Les résultats ont été présentés au SPACE 2014 à l'occasion des conférences organisées par l'Anses. Ils montrent que dans les deux filières étudiées, éleveurs et techniciens ne se sentent pas concernés par le système de déclaration et estiment que c'est au vétérinaire de déclarer. Cette vision est partagée par les vétérinaires euxmêmes. Ces résultats ont, par ailleurs, confirmé les attentes de ces vétérinaires notamment en termes de communication par l'Anses-ANMV et également d'adaptation de la fiche de déclaration aux traitements collectifs.

Ce travail de révision du modèle de déclaration a été conduit en partenariat avec des vétérinaires de la SNGTV. Ce nouveau modèle sera mis à la disposition des vétérinaires à l'occasion de la réforme du site de télédéclaration (cf. ci-dessous).

En complément de cette adaptation du modèle de déclaration, une réflexion sur la définition de cas graves dans les filières organisées a également démarré fin 2014.

Les inspections en pharmacovigilance

L'Anses-ANMV assure la mise en œuvre du système national de pharmacovigilance vétérinaire mais tous les titulaires d'AMM doivent mettre en place un système de pharmacovigilance répondant à leurs différentes obligations réglementaires notamment en termes d'enregistrement, de transmission et d'évaluation des effets indésirables. En France, les entreprises qui assurent cette responsabilité sont des établissements pharmaceutiques autorisés par l'Anses-ANMV en tant qu'exploitants de médicaments vétérinaires. A ce titre, ils sont également inspectés régulièrement par les inspecteurs de l'Anses-ANMV.

Les résultats des inspections 2014 montrent que les systèmes de pharmacovigilance mis en place sont opérationnels. Les principales marges de progrès concernent les processus d'organisation des systèmes de pharmacovigilance, le processus de management de la qualité et le management du risque, la gestion des événements indésirables et les obligations réglementaires du responsable de la pharmacovigilance.

La publication des bonnes pratiques de pharmacovigilance

Le 5 mars 2014, une décision relative aux bonnes pratiques de pharmacovigilance a été signée par le Directeur général de l'Anses. L'objectif de cette décision est de compléter par des aspects opérationnels et techniques en matière de pharmacovigilance, les principes réglementaires sur le fonctionnement des établissements ayant des obligations en matière de pharmacovigilance.

Ces dispositions concernent principalement les établissements pharmaceutiques exploitant les autorisations de mise sur le marché de médicaments vétérinaires. Toutefois elles sont également opposables aux titulaires de toutes les catégories d'autorisations administratives particulières de médicaments vétérinaires : autovaccins vétérinaires, médicaments homéopathiques vétérinaires soumis à enregistrement, ou encore autorisations d'importation parallèle.

Afin de préciser aux industriels concernés le contenu de ces bonnes pratiques, l'Anses-ANMV a organisé un séminaire en octobre et a détaillé les différents chapitres de cette décision.

Programme 2015:

En 2015, l'Anses-ANMV sera très investie dans les débats à venir sur la réforme de la réglementation pharmaceutique vétérinaire communautaire. En effet, le projet de révision de la règlementation européenne sur le médicament vétérinaire, attendu depuis plusieurs années, a été publié par la Commission européenne en septembre 2014. Ce projet repose sur :

- Un nouveau règlement qui se substituera à la directive 2001/82/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires,
- Une modification du règlement (CE) 726/2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments.

La dernière révision des textes relatifs au médicament vétérinaire date de 2004 (directive 2004/28/CE). Dès 2008, l'ANMV a lancé une réflexion sur les acquis de cette réforme de 2004 et sur

les axes d'amélioration en organisant un colloque européen sur les opportunités d'amélioration dans le cadre de la présidence française du Conseil de l'Union européenne.

Force est de constater que les motivations à l'origine de cette révision et les objectifs alors fixés n'ont pas tous été atteints dans ce projet. Des difficultés persistent, de nouvelles thématiques sont apparues (antibiorésistance, nouvelles technologies). Forte de son expérience et de sa place au niveau européen, l'ANMV apportera sa contribution lors de la négociation de ce nouveau règlement et des discussions parlementaires à venir afin que la nouvelle réforme soit la plus efficiente possible.

Enfin en 2015, les travaux de réalisation du projet informatique de réforme de la base nationale des effets indésirables vont démarrer. Ce projet (VIGIE) s'accompagne d'une révision du site actuel de télédéclaration des effets indésirables. Sa mise en production est prévue pour fin 2016.

Cette nouvelle base va permettre d'une part d'alléger la charge administrative en gagnant du temps sur les opérations d'enregistrement et de transmission des effets indésirables et d'autre part de mettre en place des alertes automatisées et un outil de détection de signal. L'objectif de VIGIE est de permettre d'améliorer la surveillance de ces effets indésirables.

La révision du site de télédéclaration a pour objectif de répondre aux attentes exprimées par les vétérinaires en leur facilitant les opérations de déclaration. Cet outil permettra ainsi l'enregistrement du profil des déclarants, sera interfacé avec la base de données du médicament vétérinaire et proposera également des champs différents selon que la déclaration porte sur un traitement individuel ou un traitement collectif.

ANNEXE 1 : Pharmacovigilance vétérinaire en France









ANNEXE 2

LES MODIFICATIONS D'AMM EN LIEN AVEC LA PHARMACOVIGILANCE ET NOTIFIEES EN 2014

Ce tableau récapitule les modifications d'AMM qui ont été notifiées en 2014 ainsi que le libellé des rubriques correspondantes (les ajouts et/ou reformulations sont signalées en gras).

Nom du	Titulaire de	Rubrique			
médicament	l'AMM	modifiée	Libellé de la rubrique modifiée		
KARSIVAN 50 KARSIVAN 100	INTERVET	Des vomissements ont été observés en de rare occasions, en particulier en début de traitement. Dans de très rares cas, des réactions allergiques (pa exemple : urticaire) peuvent survenir et nécessite l'arrêt du traitement. Une léthargie a été observée dan de très rares cas. Des symptômes d'hyperstimulation cardiaque et cérébrale (notamment convulsions) on été observés. Dans de tels cas, les animaux devron recevoir un traitement symptomatique.			
HISTACALMINE	VIRBAC	Effets indésirables	De très rares cas de signes neurologiques (hyperesthésie, tremblements, mydriase, hyperactivité), de signes digestifs (vomissement, diarrhée, hypersalivation) ou de léthargie ont été rapportés.		
HISTACALMINE	VIRBAC	Surdosage	La littérature décrit que les substances actives entrant dans la composition de l'Histacalmine, appartenant aux antihistaminiques de première génération, montrent des effets anticholinergiques qui se traduisent par une sécheresse des muqueuses buccales, une dilatation pupillaire et une tachycardie. Les effets secondaires les plus fréquemment observés à de fortes doses incluent une hyperactivité, une irritabilité et des crises convulsives.		
ACTIVYL SOLUTION POUR SPOT ON	INTERVET INTERNATIONAL	Effets indésirables	Une hypersalivation de courte durée peu occasionnellement être observée si l'animal lèche le site d'application immédiatement après traitement. Ceci n'es pas une intoxication et les signes disparaissent er quelques minutes sans traitement. Une application correcte (voir rubrique 4.9) minimise le risque de léchage du site d'application. Une irritation transitoire ou une perte de poils au site d'application peut survenir. Ces effets se résolven habituellement sans traitement. Après application du médicament vétérinaire, le site d'application peut prendre un aspect huileux temporairement, ou les poils peuvent être collés. Des résidus séchés, de couleur blanche, peuvent égalemen être observés. Ces effets sont normaux et se résolven généralement dans les deux jours après administration Ces changements n'affectent ni l'innocuité, ni l'efficacité du médicament vétérinaire. Dans de rares cas de léchage du produit, des signes gastro-intestinaux (par exemple, vomissements anorexie) ou des signes neurologiques réversibles		

Nom du médicament	Titulaire de l'AMM	Rubrique modifiée	Libellé de la rubrique modifiée		
			(par exemple, incoordination, tremblements, ataxie, mydriase) ont été observés chez les chats.		
STARTVAC	LABORATORIOS HIPRA	Effets indésirables	Effets indésirables très rares: - Des réactions transitoires locales d'intensité légère à modérée peuvent être observées après administration d'une dose de vaccin. Il s'agira principalement d'un gonflement (jusqu'à 5 cm2 en moyenne) se résorbant en 1 à 2 semaines au plus. Dans certains cas, on observera une douleur au point d'injection cédant spontanément au bout d'un maximum de 4 jours. - Une augmentation transitoire moyenne de la température corporelle d'environ 1°C, pouvant atteindre jusqu'à 2°C chez certaines vaches, peut être observée au cours des premières 24 heures suivant l'injection. - Des réactions de type anaphylactique peuvent apparaître chez certains animaux sensibles, qui peuvent s'avérer mortelles. Dans ces circonstances, un traitement symptomatique approprié et rapide doit être administré.		
CANAURAL	DECHRA VETERINARY PRODUCTS	Effets indésirables	Comme tout produit actif, ce médicament peut, chez certains animaux, entraîner des effets plus ou moins gênants : réactions allergiques/ hypersensibilité. Dans de très rares cas et essentiellement chez les animaux âgés, l'utilisation de ce médicament peut être associée avec une déficience auditive transitoire ou prolongée.		
LOXICOM 0,5 MG/ML SUSPENSION BUVABLE POUR CHATS	LABORATOIRES NORBRROK	Effets indésirables	Les effets indésirables typiques des AINS tels que perte d'appétit, vomissements, diarrhée, présence de sang dans les selles, apathie et insuffisance rénale ont été occasionnellement rapportés. Dans de très rares cas, des élévations des enzymes hépatiques ont été rapportées. 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, dans de très rares cas, ils peuvent être sévères ou mortels.		
LOXICOM 0,5 MG/ML SUSPENSION BUVABLE POUR CHIENS LOXICOM 1,5 MG/ML SUSPENSION BUVABLE POUR CHIENS LOXICOM 1 MG COMPRIMES A CROQUER POUR CHIENS LOXICOM 2,5 MG COMPRIMES A	LABORATOIRES NORBRROK	Effets indésirables	Les effets indésirables typiques des AINS tels que perte d'appétit, vomissements, diarrhée, présence de sang dans les selles, apathie et insuffisance rénale ont été occasionnellement rapportés. Dans de très rares cas, diarrhée hémorragique, hématémèse, ulcération gastro-intestinale et élévation des enzymes hépatiques ont été rapportées. 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, dans de très rares cas, ils peuvent être sévères ou mortels.		

Nom du médicament	Titulaire de l'AMM	Rubrique modifiée	Libellé de la rubrique modifiée
CHIENS			
LOXICOM 5 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR CHIENS ET CHATS	LABORATOIRES NORBRROK	Effets indésirables	Les effets indésirables typiques des AINS tels que perte d'appétit, vomissements, diarrhée, présence de sang dans les selles, apathie 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, hématémèse 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, dans de très rares cas, ils peuvent être sévères ou mortels.
			Dans de très rares cas, des réactions anaphylactoïdes peuvent apparaître et doivent faire l'objet d'un traitement symptomatique.
NOBIVAC MYXO-RHD	INTERVET INTERNATIONAL	Effets indésirables	Une augmentation transitoire de la température de 1-2°C peut survenir. Un œdème non douloureux de petite taille (d'un diamètre maximum de 2 cm) au site d'injection est communément observé dans les deux premières semaines suivant la vaccination. Cet œdème se résorbe totalement dans les trois semaines après la vaccination. Chez les lapins de compagnie, dans de très rares cas, des réactions locales au site d'injection telles qu'une nécrose, des croûtes ou une perte de poils peuvent survenir. Dans de très rares cas, des réactions graves d'hypersensibilité, pouvant être fatales, peuvent survenir suite à la vaccination. Dans de très rares cas, l'apparition de légers signes cliniques de myxomatose peut survenir dans les trois semaines après la vaccination ; une infection récente ou latente par des souches terrain du virus de la myxomatose semble, dans une certaine mesure, y jouer un rôle.
EQUILIS STREPE LYOPHILISAT POUR SUSPENSION INJECTABLE POUR CHEVAUX	INTERVET INTERNATIONAL	Effets indésirables	Dans les 4 heures qui suivent la vaccination, une réaction diffuse œdémateuse, pouvant être chaude et/ou douloureuse, apparaît au site d'injection. La réaction est maximale 2-3 jours après la vaccination, avec une taille maximum de 3 cm sur 8 cm. Cet œdème se résorbe complètement dans les 3 semaines et il n'a, normalement, pas d'impact sur l'appétit de l'animal vacciné et ne provoque pas de gêne apparente. La souche vaccinale peut être à l'origine d'une réaction inflammatoire suppurée au site d'injection, entraînant une rupture de la couche superficielle de la muqueuse labiale et une libération de liquide et de cellules inflammatoires. Un léger écoulement opaque s'écoule du site d'injection dans les 3 ou 4 jours qui suivent la vaccination. Une légère hypertrophie des nœuds lymphatiques rétropharyngés et mandibulaires, pouvant être transitoirement douloureuse, peut se produire pendant les quelques jours qui suivent la vaccination.
ASCATENE COMPRIMES	VETO-CENTRE	Effets indésirables	Dans de très rares cas, le traitement peut induire des vomissements, des troubles neurologiques (ataxie, tremblement, prostration) ainsi que des troubles systémiques (léthargie, dépression, faiblesse, apathie,).

Nom du médicament	Titulaire de l'AMM	Rubrique modifiée	Libellé de la rubrique modifiée
PORCILIS AR-T DF	INTERVET INTERNATIONAL	Effets indésirables	Une élévation transitoire de la température d'en moyenne 1,5°C, jusqu'à 3 °C chez certaines truies, qui pourrait conduire à un avortement, peut généralement être observée le jour de la vaccination ou le jour suivant. Une baisse de l'activité et de l'appétit surviennent fréquemment le jour de la vaccination et/ou un œdème transitoire (diamètre maximal : 10 cm) au site d'injection pendant 2 semaines au maximum. Dans de très rares cas, d'autres réactions d'hypersensibilité immédiate telles que vomissements, dyspnée et un état de choc, peuvent survenir.
CEVAC LANDAVAX NEO	CEVA SANTE ANIMALE	Effets indésirables	Une réaction locale, sous forme de gonflement palpable au point d'injection, a été observée chez 31 % des oiseaux, suite au programme complet de vaccination des oiseaux vaccinés à 3 semaines d'âge. Cette tuméfaction peut atteindre une taille maximum de 10 cm², mais tend à se résorber progressivement. Elle persiste pendant au moins 5 semaines chez 17 % des oiseaux. Cette réaction ne requiert aucun traitement particulier. Sur le terrain, une apathie post-vaccinale transitoire peut survenir. Après la vaccination à 1 jour d'âge suivie d'une répétition à 14 jours d'âge on peut observer une réaction locale au point d'injection chez 35% des oiseaux. Cette réaction peut atteindre 8,4.cm². Lors de la vaccination à l'âge d'un jour, un retard de croissance peut être observé chez les oiseaux qui sont séronégatifs au moment de la vaccination.
SUPRELORIN 4,7 MG IMPLANT POUR CHIENS	VIRBAC	Mises en garde particulières	[] En ce qui concerne les concentrations de testostérone (marqueur établi de la fertilité), au cours des essais cliniques, plus de 80 % des chiens ayant reçu au moins un implant ont retrouvé une concentration plasmatique normale de testostérone (≥ 0,4 ng/ml) dans les 12 mois suivant l'implantation. Quatre-vingt dix-huit pourcent des chiens ont retrouvé des concentrations plasmatiques normales de testostérone dans les 18 mois suivant l'implantation. Cependant, il existe peu de données démontrant la réversibilité complète des effets cliniques (diminution de la taille des testicules, diminution du volume d'éjaculation, diminution du nombre des spermatozoïdes et diminution de la libido) dont la fertilité après six mois ou une implantation répétée. Dans de très rares cas (< 0,01 %) l'infertilité temporaire peut durer plus de 18 mois. []
VERSICAN DHPPI/L3R LYOPHILISAT ET SOLVANT POUR SUSPENSION INJECTABLE POUR CHIENS VERSICAN DHPPI/L3 LYOPHILISAT ET SOLVANT POUR SUSPENSION INJECTABLE POUR	ZOETIS FRANCE	Effets indésirables	Après l'administration sous-cutanée à des chiens, un gonflement peut apparaître exceptionnellement au site d'injection, pouvant atteindre un diamètre maximum de 5 cm. Ces réactions disparaissent généralement dans les 10 jours et peuvent, dans de rares cas, être sensibles à la palpation jusqu'à 3 jours après la vaccination. Dans de rares cas, des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir. Si une telle réaction se produit, un traitement approprié doit être administré sans délai.

Nom du médicament	Titulaire de l'AMM	Rubrique modifiée	Libellé de la rubrique modifiée	
CHIENS				
PANOLOG AURICULAIRE	NOVARTIS SANTE ANIMALE	Effets indésirables	Dans de très rares cas, une inflammation locale ou une surdité ont été reportées. Une sensibilité à la néomycine peut apparaître. Une allergie croisée avec d'autres antibiotiques aminosides peut également être observée. Des réactions allergiques à la nystatine peuvent rarement être observées.	
EQUIP FT			Des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir dans de très rares cas.	
EQUIP F			En cas de réaction allergique ou anaphylactique, un traitement immédiat avec un corticoïde soluble devra être	
EQUIP T	ZOETIS FRANCE	Effets indésirables	administré par voie intraveineuse ou de l'adrénaline par voie intramusculaire. Des réactions systémiques (hyperthermie, apathie) et locales (gonflement, douleur, voire abcès au site d'injection, raideur musculaire) peuvent être observées dans de très rares cas.	
VECOXAN SUSPENSION ORALE 2,5 MG/ML		Effete	Dans de très rares cas, des événements indésirables associés à des troubles gastro-intestinaux (tels que diarrhée, avec présence possible de sang), de la léthargie et / ou des troubles neurologiques (agitation,	
DICLAZURIL ELANCO 2,5 MG/ML SUSPENSION BUVABLE	LILLY FRANCE	Effets indésirables	décubitus, parésie) ont été signalés. Certains animaux traités peuvent montrer des signes de maladie clinique (diarrhée), même si l'excrétion d'ookystes est réduite à un niveau très bas.	









Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail 14 rue Pierre et Marie Curie 94701 Maisons-Alfort Cedex www.anses.fr / y @Anses_fr