

LA PHARMACOVIGILANCE VÉTÉRINAIRE : OBJECTIFS, MISSIONS, MISE EN ŒUVRE ET RÉSULTATS

VETERINARY PHARMACOVIGILANCE : OBJECTIVES, MISSIONS, IMPLEMENTATION, AND RESULTS

Par Brigitte ENRIQUEZ⁽¹⁾
(communication présentée le 4 octobre 2007)

RÉSUMÉ

Les objectifs de la pharmacovigilance vétérinaire dépassent actuellement le cadre de la seule surveillance des effets indésirables des médicaments vétérinaires chez l'animal et chez l'Homme. Elle assure aujourd'hui les différentes étapes qui vont de la remontée des observations du terrain par les professionnels de santé, en pratique essentiellement les vétérinaires et les responsables de la pharmacovigilance des laboratoires pharmaceutiques vétérinaires, jusqu'à l'évaluation de la relation de cause à effet par les Centres de Pharmacovigilance Vétérinaire (CPV) de Lyon et de Nantes.

Les activités des CPVs et de la Commission Nationale de Pharmacovigilance vétérinaire sont communiquées par différents moyens : rapports et avis sur le site de l'AFSSA/ANMV, lettre de la Pharmacovigilance vétérinaire, articles... Les vétérinaires devraient cependant apprivoiser davantage cet outil de recueil et de transmission d'informations, afin que les instances nationales et européennes aient une image plus proche de la réalité de l'incidence des effets indésirables ou d'un manque d'efficacité par rapport à l'efficacité attendue. L'auteur conclut sur la nécessité d'une communication renforcée des déclarants, celle-ci pouvant passer par des formations continues et par une amélioration des connaissances à la fois sur l'organisation de pharmacovigilance et des missions de chacun, ainsi que par l'abandon de pratiques ou croyances anciennes de la part des cliniciens ou des centres anti-poison humains.

Mots-clés : effet indésirables, médicaments, centres de pharmacovigilance, commission nationale de pharmacovigilance vétérinaire, vétérinaires, professionnels de santé, laboratoires pharmaceutiques vétérinaires.

(1) Professeure, Unité pédagogique de Pharmacie-Toxicologie, Ecole Nationale Vétérinaire, 7, Avenue du Général de Gaulle, 94707 Maisons-Alfort cedex.

SUMMARY

The objectives of the veterinary pharmacovigilance system are no longer limited to monitoring adverse reactions to veterinary medicinal products in animals and in man.

Today, veterinary pharmacovigilance activities range from the communication of field observations by health professionals, mostly veterinarians and pharmacovigilance departments of veterinary pharmaceutical companies, to the assessment of the causal relationship by the Centers for Veterinary Pharmacovigilance (CPV) in Lyon and Nantes.

The activities of CPVs and of the National Veterinary Pharmacovigilance Commission are communicated using various media, including reports and opinions on the site of the AFSSA/ANMV, the Veterinary Pharmacovigilance Bulletin, and articles published in different journals. Veterinarians must, however, learn to use this data collection and communication tool, to provide the national and European institutions with a more accurate picture of the incidence of adverse effects or lack of efficacy compared to the expected efficacy. The author concludes with the need for enhanced communication to the notifiers. She suggests continuing education programs and improving the understanding of both the pharmacovigilance system and of the role of all the actors involved, as well as giving up outdated practices or beliefs by clinicians or human poison control centres.

Key words: *adverse effects, drugs, pharmacovigilance centres, national commission of veterinary pharmacovigilance, veterinarians, health professionals, veterinary pharmaceutical companies.*

DEFINITIONS, OBJECTIFS ET MISSIONS**Définitions**

La Pharmacovigilance est un outil de surveillance - veille - des effets indésirables imputables à un médicament vétérinaire (*Pharmacon* en grec signifiant remède) et survenant chez l'animal et/ou chez les personnes qui administrent le médicament ou sont en contact avec l'animal traité. On entend par effet indésirable toute réaction nocive et non voulue se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'animal pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique. Cette définition s'est par la suite élargie à des conditions « hors champs de l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) » d'apparition d'effets indésirables.

Le décret (n° 996553) définissant ce nouveau champ de compétences des professionnels de santé et la création d'un système de pharmacovigilance au niveau national, a vu le jour le 2 juillet 1999, après des années de maturation, en application de la directive européenne 2001/82/CE modifiée par la Directive 2004/28/CE. Ce décret a été ensuite complété par le décret n°2003-760 du 1er août 2003.

La notion d'effets indésirables graves, si elle permet des interprétations plus variées et plus souples chez l'animal (en fonction éventuellement de l'espèce animale), repose sur le constat, chez l'être humain, de tout type d'effet et de niveau de gravité en liaison avec l'utilisation d'un médicament vétérinaire. Chez l'animal, un effet indésirable grave entraîne la mort ou est susceptible de mettre sa vie en danger, ou provoque un handicap ou une incapacité importante ; il se manifeste par une anomalie/malformation congénitale ou par des symptômes permanents ou prolongés chez l'animal traité.

Objectifs

La Pharmacovigilance s'est dotée d'objectifs complémentaires toujours en liaison avec les spécificités du médicament vétérinaire : recherche d'absence d'efficacité (éventuellement corrélée avec l'apparition de phénomènes de résistance), surveillance des résistances, recherche d'un éventuel impact environnemental d'origine physique ou chimique des médicaments et/ou de leur métabolites, non respect des limites maximales de résidus (LMR). Ces objectifs conduisent les parties prenantes du système de pharmacovigilance à s'interroger sur les méthodologies à mettre en place en concertation et avec l'aide de la profession vétérinaire.

Missions

La mission de pharmacovigilance repose sur un ensemble d'acteurs intervenant de façon coordonnée : depuis le signalement des effets indésirables et le recueil des informations les concernant, en passant par l'enregistrement, l'évaluation et en finissant par l'exploitation de ces informations à l'origine d'un bilan sur le rapport bénéfice/risque du médicament.

Signalement des effets indésirables

C'est là où la participation des professionnels de santé prend tout son sens. Car sans eux, point de remontées du terrain et d'appréciation de l'incidence des effets indésirables permettant de mettre en exergue une thématique d'étude. En particulier, les vétérinaires praticiens doivent, lors de suspicion d'effets indésirables, renseigner aussi complètement que possible le ou les cas en remplissant une « fiche de notification ». Une fiche recense l'ensemble des renseignements nécessaires à une connaissance optimale des cas animaliers : description du ou des animaux concernés, de la spécialité médicamenteuse et de ses

modalités d'utilisation, de la symptomatologie observée et le cas échéant, du traitement mis en œuvre par le vétérinaire pour limiter les effets indésirables. Une seconde fiche permet de notifier des effets indésirables observés chez l'Homme. Ces fiches sont accessibles sur le site de l'AFSSA/ANMV.

Recueil, enregistrement et évaluation des informations

Les vétérinaires et autres professionnels de santé doivent signaler l'apparition d'effets indésirables à l'un des deux centres de pharmacovigilance vétérinaire (CPV) (figure 1). Celui-ci recueille les fiches de notification, les enregistre et évalue la relation unissant la cause – le médicament utilisé – et l'effet – l'effet indésirable relevé par le professionnel –. Ce dernier n'en a pas donc la responsabilité!

Le lien de causalité est établi par le CPV et conduit à un classement de type A (probable), B (possible), O (inclassable), N (improbable). Interviennent dans cette évaluation, au premier plan, la liaison dans le temps entre l'effet et l'administration du médicament (exemple extrême de la mort sous la seringue), puis l'existence d'une explication logique (données pharmacologiques et description précise du cas), d'une expression clinique caractéristique et le fait que finalement la seule explication possible des effets observés réside dans l'administration du médicament.

Plus le nombre de cas classés A et B augmente pour un médicament donné, plus le système d'alerte attire l'attention du système de pharmacovigilance. Ainsi, les statistiques de cas d'effets indésirables imputables à un médicament donné dans des espèces données, y compris l'Homme, sont présentées à chaque séance de la Commission nationale de Pharmacovigilance vétérinaire et permettent de sélectionner d'éventuels candidats à un rapport d'étude de pharmacovigilance. Ainsi peut s'enclencher le système de pharmacovigilance avec ses différents acteurs.

MISE EN ŒUVRE ET RESULTATS

Fonctionnement et instances propres au système de pharmacovigilance national

L'année 2002 a vu la création de la Commission nationale de pharmacovigilance vétérinaire, qui fait partie du dispositif de la Pharmacovigilance vétérinaire française avec l'AFSSA/ANMV (AFSSA : Agence française de sécurité sanitaire des aliments ; ANMV : Agence nationale du médicament vétérinaire) et les centres de Pharmacovigilance. Les informations émanant des CPV et des responsables de la pharmacovigilance des laboratoires pharmaceutiques (Règlement 2309/93/CE), chargés de rédiger des rapports périodiques de sécurité (PSUR), sont en pratique centralisées par la cellule de pharmacovigilance de l'AFSSA, qui les transmet à la Commission nationale de pharmacovigilance (figure 2). La périodicité de la transmission des données de la part des industriels et leur célérité sont prédéterminées, les cas graves étant prioritaires (transmission « immédiate »). Le président de la commission désigne, le cas échéant, des rapporteurs de dossiers, et des avis émanant de l'ensemble du dispositif sont proposés aux autorités compétentes.

CPVO (Centre de Pharmacovigilance de l'Ouest)	CPVL (Centre de Pharmacovigilance de Lyon)
Atlanpole-la Chantrerie BP 40706 44307 NANTES Cedex 03 Tél : 02.40.68.77.40 Fax : 02.40.68.77.42	ENV de Lyon 1 avenue Bourgelat BP 83 69280 MARCY L'ÉTOILE Tél : 04.78.87.10.40 Fax : 04.78.87.45.85

Figure 1: Coordonnées des centres de Pharmacovigilance vétérinaire.

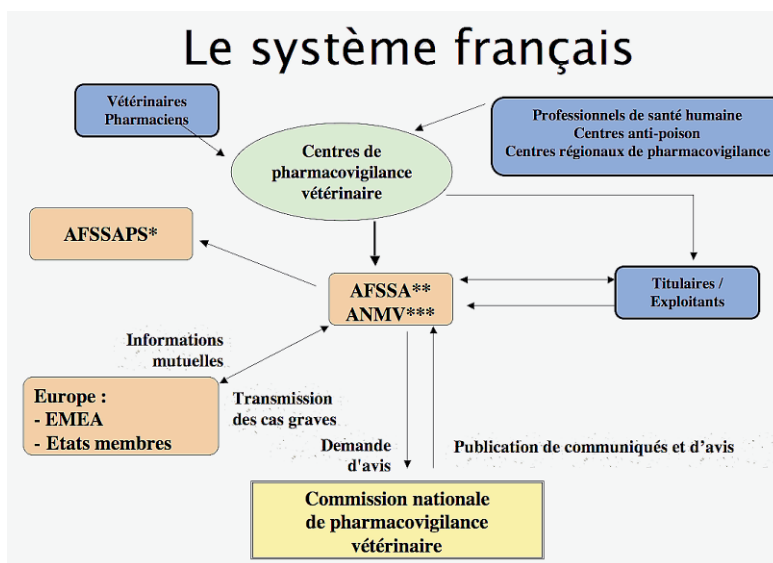


Figure 2: Organisation du système de Pharmacovigilance français. Source AFSSA/ANMV.

Outils de communication

Les rapports ainsi que les avis sont placés à disposition du public sur le site internet de l'AFSSA à l'adresse : www.anmv.afssa.fr/pharmacovigilance.

Les vétérinaires, sources de la grande majorité des informations, reçoivent en retour la « lettre de la Pharmacovigilance vétérinaire » (la lettre n° 4 date de mai 2007) qui les informe sur les dossiers traités en Commission et apporte des informations sur le rapport bénéfice/risque : ce rapport peut être considéré satisfaisant et dans ce cas, aucune modification du RCP (résumé des caractéristiques du produit) n'est requise, ou s'avérer insuffisant et faire alors apparaître la nécessité, pour les laboratoires, de mieux préciser ou de modifier les conditions d'emploi de leur médicament.

Ainsi, à titre d'illustration des conclusions des études telles qu'elles sont présentées dans cette lettre, citons : « Le faible taux des effets indésirables ne remet pas en cause leur utilisation chez le Chien lors de l'utilisation du médicament selon les recommandations de l'AMM » ; « le taux d'effets indésirables ne remet pas en cause chez le Chien l'utilisation du médicament vétérinaire formulé spécifiquement pour cette espèce », « Améliorer la lisibilité de la contre-indication : Chat et Mentions supplémentaires : laver le chat, consulter rapidement un vétérinaire, convulsions pouvant être mortelles », « Ne pas utiliser chez les chevaux des formulations destinées aux bovins »...

Résultats et bases de réflexion

De nombreux dossiers ont fait l'objet de rapports et d'avis sur des principes actifs et des familles pharmacologiques variés où les antiparasitaires ont une large place : Pyréthriinoïdes de synthèse, Fipronil, Imidaclopride, Deltaméthrine, Amitraze, Métopropramide, Tilmicosine ; Kétamine ; euthanasiants, contraceptifs, Avermectines, Milbémycines, anesthésiques...

Pour les membres de la Commission, il en ressort entre autres l'intérêt de rassembler des tableaux cliniques – actuels –, les effets indésirables qui peuvent présenter des variations selon la voie d'administration, la fonction de la personne ayant administré le médicament (voies parentérales pour le vétérinaire, voie orale pour le propriétaire) et selon la dose. Les circonstances de leur apparition sont aussi dignes d'intérêt : accidentelles, « automédication » ou surdosage. La volonté d'harmonisation de l'étiquetage de spécialités contenant de mêmes classes pharmacologiques est également évidente (euthanasiants). Lorsqu'elles existent, sont mentionnées les variations interspécifiques (figure 3) et interraciales. L'imputation des effets indésirables se révèle parfois difficile, en particulier lors d'utilisation de plusieurs médicaments de façon quasi concomitante (pré anesthésie et anesthésie ; médicaments de la sphère digestive), et lors d'expression clinique suraiguë (chocs). Le calcul de l'incidence des effets indésirables s'avère parfois délicat, en particulier quand un médicament induit des effets indésirables dans une autre espèce que celle de destination. Enfin, le dialogue avec les firmes s'avère toujours productif.

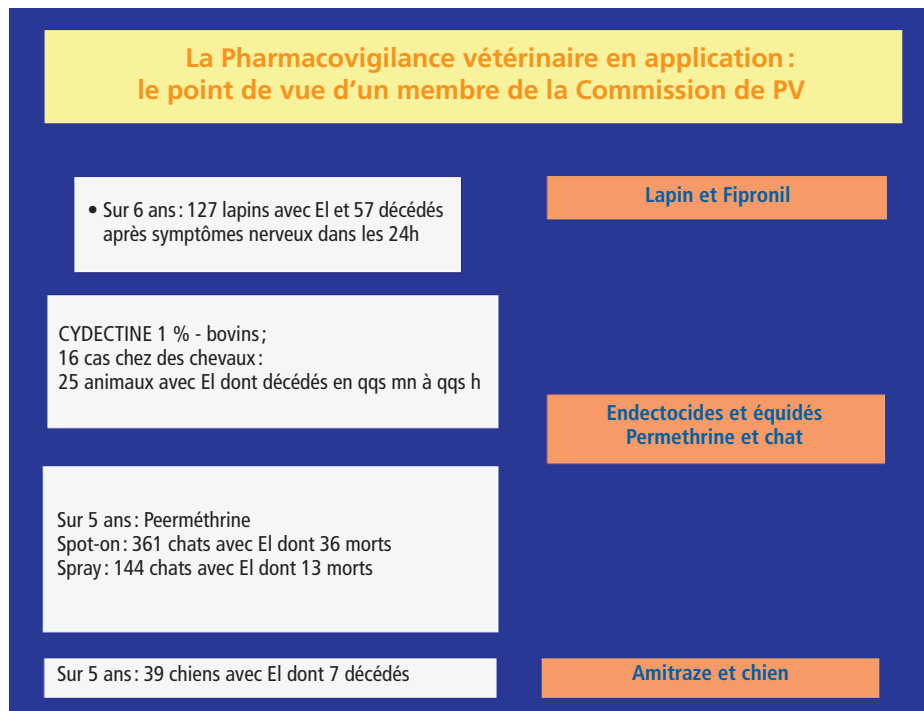


Figure 3 : Variations des effets indésirables (EI) en fonction de l'espèce animale.

En pratique, l'amplitude des données dépendant des vétérinaires, il est notable que ces derniers déclarent des suspicions d'effets indésirables de façon croissante depuis 2001 où le nombre de déclarations spontanées était de 2075 jusqu'à 2006 où il dépasse les 3000 (3172 exactement). Cependant, ce nombre ne reflète que partiellement la réalité de terrain, en particulier pour les animaux de production et les équidés (61 à 93 cas seulement pour les équidés de 2001 à 2004).

Le « *supposé connu* » et le « *poids du doute* »

En effet, certains points demandent peut-être à être précisés, qui relèveraient le nombre de déclaration : les vétérinaires hésitent souvent à déclarer un effet indésirable « connu », c'est-à-dire précisé dans la notice du médicament et découlant de la pharmacologie du principe actif (vomissements ou bradycardie avec l'amitrazé ou « entériné par l'usage », comme l'expérience le leur a appris (tumeurs mammaires et utilisation d'hormones de la reproduction). Or c'est bien la répétition des cas qui permet au système de pharmacovigilance d'être activé et de s'intéresser prioritairement à certains médicaments et à mieux évaluer l'incidence des cas d'effets indésirables. Il n'y a pas de choix pré-établi : tous les médicaments vétérinaires bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), délivrée par l'AFSSA ou d'une autorisation de mise sur le marché communautaire, délivrée par la Commission européenne, peuvent faire l'objet d'une étude de pharmacovigilance ; de plus, ce suivi peut aussi concerner les médicaments à usage humain, utilisés dans le cadre des dispositions de l'article L. 5143-4 (« la cascade »).

A l'inverse, certains vétérinaires hésitent à notifier les cas de pharmacovigilance, lorsque la preuve ne leur semble pas établie entre le médicament et l'effet indésirable, surestimant la responsabilité qui leur incombe par méconnaissance du rôle central des CPVs dans ce domaine.

Autres pratiques mises en évidence ou de la difficulté de communiquer efficacement

La revue des dossiers traités en pharmacovigilance met en lumière des pratiques qui persistent encore, ce qui met une fois de plus l'accent sur la nécessité de communiquer plus encore.

La persistance des cas d'intoxication de chats par des formulations d'application cutanée (en spot-on) de pyréthri-noïdes de synthèse, destinées au chien, en est un exemple frappant.

Alors que la réglementation impose que les laboratoires fournissent des études de tolérance de la forme pharmaceutique d'utilisation du futur médicament dans les espèces animales de destination, il est fort dommage que cette notion de tolérance d'espèce ne soit pas considérée à sa juste mesure par les utilisateurs du médicament, en particulier dans le domaine des médicaments antiparasitaires ! Cette précaution d'emploi – un médicament pour une espèce donnée – devrait être la règle dans des domaines de la thérapeutique où il n'y a pas de maladie orpheline et où les laboratoires ont développé des médicaments adaptés à différentes espèces (antibiotiques, antiparasitaires externes, anthelminthiques et endectocides).

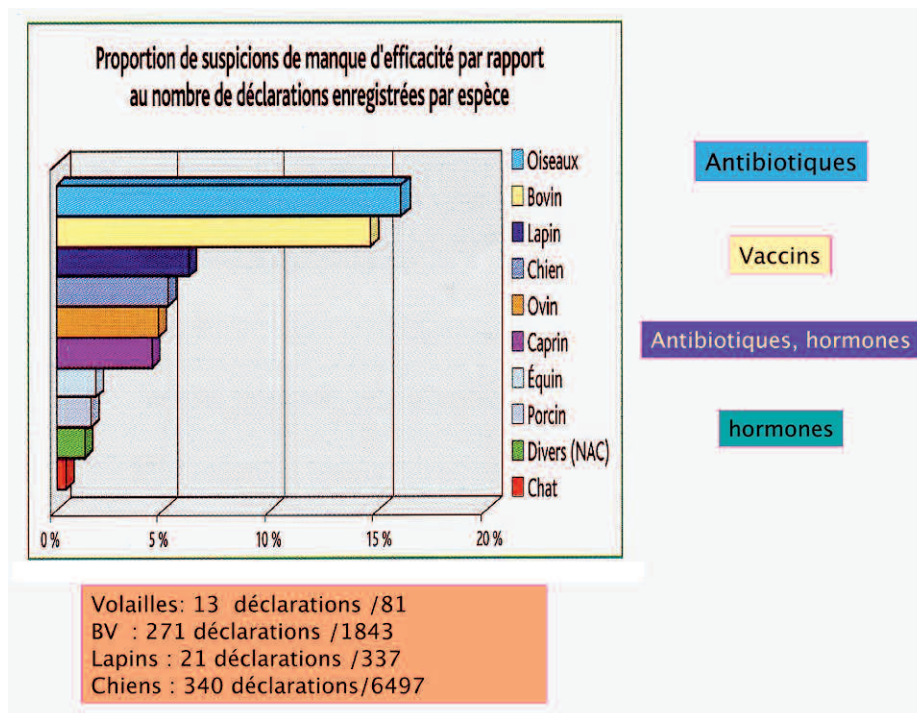


Figure 4 : Relations manque d'efficacité, espèces animales et principaux médicaments incriminés.

Si en théorie, tous les professionnels de santé (médecins, vétérinaires, pharmaciens...) sont invités à signaler les effets indésirables d'un médicament, il est rarement fait mention de cas émanant d'autres professionnels que des vétérinaires, hormis le cas de saisines conjointes de l'AFSSAPS (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) et de l'AFSSA. Or d'une part, la majorité des médicaments antiparasitaires externes sont vendus comme médicaments conseils en officine et d'autre part, les centres antipoison pour l'Homme ont tendance à considérer celui-ci comme une espèce... non animale et à ne pas systématiquement communiquer aux CPVs les cas humains d'effets indésirables liés à des médicaments vétérinaires.

Enfin, certains vétérinaires continuent de s'adresser directement aux laboratoires, souvent dans l'intention d'obtenir des dédommagements pour leurs clients, au lieu de faire remonter les informations aux CPVs.

Le rapport efforts/bénéfice

L'obligation de remplir une fiche de notification peut être ressentie comme une trop grande contrainte par les vétérinaires; cependant, un contact téléphonique avec les CPVs peut les aider à compléter ces fiches dans un premier temps; l'habitude devrait se créer pour les cas suivants.

Au travers de la lecture des rapports de pharmacovigilance, les vétérinaires surfant sur le web peuvent avoir accès à une documentation fournie: sont en effet précisés, pour un médicament donné, la nature des effets indésirables, leurs variations en fonction de l'espèce, de la race, de l'âge, de la voie d'administration, de l'utilisation « in » ou hors AMM; le délai d'apparition de ces effets, parfois de la mort, le lien de causalité, l'incidence des effets, ainsi parfois qu'un rappel des propriétés pharmacologiques du principe actif (pharmacodynamie, pharmacocinétique) viennent étayer la relation de cause à effet.

La notion de manque d'efficacité par rapport à une efficacité attendue est explicitée dans la lettre de la pharmacovigilance vétérinaire n° 3.

Le format des lettres de la Pharmacovigilance invite par ailleurs à la collecte et au classement des informations.

CONCLUSION, PERSPECTIVES

La pharmacovigilance vétérinaire est un outil interactif de suivi et d'harmonisation au niveau national et européen, utile pour décider de la persistance et des modalités de maintien sur le marché des médicaments vétérinaires.

La prise de conscience, par les praticiens, de l'importance de leur participation s'installe progressivement à la faveur des publications et des formations mises à leur disposition⁽²⁾. Le développement des déclarations induira une meilleure utilisation des médicaments, permettra de mieux cerner l'incidence réelle des effets indésirables, d'établir une relation de confiance avec les propriétaires et au bilan, confortera notre image de professionnel de santé.

La participation des vétérinaires prendra encore plus d'ampleur dans le domaine de la « suspicion du manque d'efficacité par rapport à une efficacité attendue », thématique mise en place dans le cadre des missions de la Pharmacovigilance vétérinaire, explicitée dans la lettre n° 3 et illustrée par la **figure 4**.

Quant aux autres missions, elles laissent à penser qu'un large champ d'action s'ouvre à la Pharmacovigilance vétérinaire et à tous ses acteurs, autant de perspectives permettant aux vétérinaires de mettre en application leur insatiable curiosité, leur culture de naturaliste, leur souci de la préservation de la santé des animaux, de la santé publique et du respect de l'environnement, en coordination avec les autres professionnels de santé.

(2) Un module de formation continue sur le médicament vétérinaire, incluant la pharmacovigilance, est proposé les 28 et 29 Mars 2008 à l'ENVA: « Pharmacie vétérinaire: de la réglementation à la pratique ».