

Étude rétrospective des effets indésirables graves des antiparasitaires externes chez le chien et le chat

Auteurs

Kim Schuhmacher¹, Eric Fresnay², Elisabeth Begon², Sandrine Rougier², Sylviane Laurentie²

1 : Ecole nationale vétérinaire d'Alfort, 7 avenue du Général de Gaulle, 94704 Maisons-Alfort
kim.schuhmacher@vet-alfort.fr

2 : Département Pharmacovigilance, Anses-ANMV, 8 rue Claude Bourgelat, CS 70611, 35306 Fougères Cedex
pharmacovigilance@anses.fr

Conflit d'intérêt : Aucun

RESUME

Afin de mieux connaître les effets indésirables graves (EIG) des différentes familles d'antiparasitaires externes (APE), notamment en raison des nouvelles molécules disponibles sur le marché, une étude rétrospective a été réalisée sur les cas de pharmacovigilance déclarés en France chez le chien et le chat au cours d'une période de 5 ans allant de 2011 à 2015 à partir des cas enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance de l'Agence nationale du médicament Vétérinaire en charge de la gestion du réseau de pharmacovigilance vétérinaire.

Dans 76% des déclarations reçues, l'EIG est apparu dans les 24 heures suivant l'administration de l'APE. Dans la moitié des cas rapportés avec les lactones macrocycliques ou les APE à administration systémique, l'issue a été fatale pour l'animal affecté. Heureusement, ces EIG restent très rares : en moyenne un EIG pour 250 000 traitements avec 1 décès sur 650 000. Toutefois, s'agissant de traitements à visée préventive administrés à des animaux apparemment en bonne santé, la survenue de tels effets est généralement difficile à accepter par les propriétaires. Une information éclairée pour une utilisation raisonnée de ces produits par ces derniers apparaît plus que jamais nécessaire.

Mots-clés : pharmacovigilance, effets indésirables graves (EIG), antiparasitaires externes (APE), chat, chien.

Points forts :

Les déclarations des effets indésirables constatés sur le terrain par les vétérinaires contribuent à une meilleure connaissance des médicaments.

Les APE présentent un réel intérêt dans la prévention des infestations par les ectoparasites, mais ils ne sont pas sans risque et peuvent induire dans de très rares cas des effets indésirables graves.

Une information appropriée du propriétaire quant aux règles d'utilisation à respecter de ces produits participera à de meilleurs succès thérapeutiques et à une réduction des éventuels effets indésirables tout en répondant aux obligations du vétérinaire en termes de consentement éclairé.

Introduction

Les antiparasitaires externes (APE) sont principalement utilisés chez les carnivores domestiques dans la lutte contre les puces et les tiques. Aujourd'hui une trentaine de combinaisons différentes de principes actifs sont disponibles sur le marché vétérinaire, avec comme principales substances actives des pyréthroïdes (deltaméthrine, perméthrine, fluméthrine, bioalléthrine, tétraméthrine), des formamidines (amitraze), des carbamates (propoxur), des composés organophosphorés (dimpylate), des phénylpyrazoles (fipronil, pyriprole), des analogues de l'hormone juvénile (méthoprène, pyriproxifène), des néonicotinoïdes (imidaclopride, dinotéfurane, nitenpyrame), des oxadiazines (indoxacarbe), des inhibiteurs de la synthèse de chitine (lufénurone), des isoxazolines (fluralaner, afoxolaner, sarolaner), des avermectines (sélamectine, éprinomectine) et le spinosad.

Les APE présentent des effets indésirables le plus souvent bénins et bien décrits dans les résumés des caractéristiques des produits (RCP): locaux au point d'application (photo 1) avec des érythèmes, dépilations et décolorations, digestifs tels que des hypersalivations, vomissements, ou neurologiques avec des tremblements musculaires. Parfois les réactions indésirables sont plus graves et peuvent mettre la vie de l'animal en péril.

Cette étude rétrospective a pour objectif d'évaluer les risques associés à l'utilisation des APE disponibles depuis longtemps sur le marché ou introduits plus récemment. Elle décrit les effets indésirables graves (encadré 1) des différentes familles d'APE, en prenant en compte leur forme pharmaceutique qui constitue souvent un critère de choix du médicament pour le propriétaire.

Cette étude est limitée aux déclarations spontanées (encadré 2) d'EIG survenus chez le chien et le chat après administration d'un APE dans le cadre d'une utilisation thérapeutique normale (exclusion des erreurs d'administration, des ingestions accidentelles, des utilisations dans une espèce non autorisée). Les suspicions d'inefficacité sont également exclues.

1- Matériel et méthodes

Entre le 1^{er} janvier 2011 et le 31 décembre 2015, 6466 déclarations d'effets indésirables chez le chien ou le chat relatives à l'utilisation d'un APE ayant au moins une indication contre les puces ou les tiques ont été reçues par l'ANMV. Parmi celles-ci, ont été écartées les déclarations correspondant à des cas considérés comme non-graves (75,15 %), celles relevant d'un manque d'efficacité, celles émises dans le cadre d'essais cliniques, celles relevant d'une utilisation accidentelle (ex : perméthrine chez le chat, surdosage massif par erreur de présentation). Enfin, les déclarations pour lesquelles une autre cause a été identifiée (imputation N-improbable selon la classification ABON) (encadré 3) ont également été éliminées. Au final, 754 déclarations enregistrées sur cette période ont été retenues pour l'analyse, 406 d'entre elles concernent l'espèce féline et 349 l'espèce canine.

L'estimation du nombre d'animaux traités pendant cette période avec chaque principe actif a été fournie par les titulaires d'AMM respectifs sur la base de leurs chiffres de ventes pour les différentes présentations de chaque médicament. Pour les traitements vendus en doses individuelles, chacune équivalait à un traitement et donc à un animal traité. Pour les traitements à répartir selon le poids, un conditionnement (bouteille de shampoing, aérosol...) était considéré comme équivalent à un animal traité.

Pour l'analyse, les APE ont été classés en deux groupes et deux sous-groupes selon leur mode d'administration et leur spectre d'activité. Les médicaments contenant des molécules actives sur les ectoparasites uniquement forment le groupe QP53 selon la classification ATCvet (encadré 4) correspondante ; celles avec une action à la fois sur les parasites externes et internes (à savoir les lactones macrocycliques) constituent le groupe QP54. Le groupe QP53 a été divisé en deux sous-groupes : d'un côté les médicaments à application topique, sous-groupe QP53A (pipettes, colliers, sprays, shampooings, aérosols, poudres), de l'autre ceux à administration systémique, sous-groupe QP53B (comprimés, prémélange médicamenteux, suspensions orales et injectables). (Tableau 1)

Groupes	QP53 : Ectoparasitocides		QP54 : Endectoparasitocides
	Sous-groupes	QP53A : administration topique	
Principes actifs	bioalléthrine perméthrine tétraméthrine deltaméthrine fluméthrine propoxur dimpylate fipronil pyriproxifène méthoprène imidaclopride	lufenuron nitenpyrame spinosad afoxalaner fluralaner	sélamectine moxidectine + imidaclopride mibémécine + afoxalaner mibémécine + spinosad

Tableau 1 : Composition des groupes et sous-groupes d'étude

Les tests statistiques utilisés pour analyser une possible association entre une manifestation clinique (ou un signe clinique) et les APE (ou l'un de leurs groupes) ont été ceux habituellement recommandés au niveau européen pour la détection de signal en pharmacovigilance, à savoir le *Proportional Reporting Ratio* (PRR) et le Chi^2 [1,2].

2- Résultats

2.1-Répartition des cas graves

>. Dans les 754 déclarations analysées, 840 animaux (360 chiens, 480 chats) ont présenté un EIG, une même déclaration pouvant rapporter des effets similaires survenant sur plusieurs animaux d'un même foyer traités en même temps avec un même produit. Sur ces 840 animaux, 303 d'entre eux (109 chiens, 194 chats) sont morts. Cette étude ne s'intéressant qu'aux cas graves, nous retrouvons de fait tous les cas de décès où un rôle de l'APE n'a pas pu être exclu. Ils forment une proportion importante des déclarations graves (36% en moyenne) et l'on constate des proportions de décès significativement plus élevées [5] avec les QP53 systémiques et les QP54 qu'avec les QP53 topiques (Tableau 2).

	Chats				Chiens			
	Cas graves	Animaux affectés	Décès	% décès	Cas graves	Animaux affectés	Décès	% décès
QP53	332	399	148	37%	319	331	96	29%
topiques	212	271	87	32%	149	159	33	21%
systémiques	120	128	61	48%	170	172	63	37%
QP54	74	81	46	57%	29	29	13	45%

Tableau 2 : Répartitions des déclarations d'effets indésirables graves et décès selon le groupe d'APE en fonction des espèces

2.2- Répartition des imputations

Les cas où un rôle du médicament a été considéré comme « probable » (A) ou « possible » (B) représentent environ 30% des déclarations du groupe QP54 et 40% des déclarations du groupe QP53 (Figure 1). C'est relativement peu, comparé aux 70% d'imputations A et B retenues pour l'ensemble des déclarations d'effets indésirables des APE (cas graves et non-graves) reçues sur la même période. Pour les décès, les proportions de cas imputés A ou B sont plus faibles : 22% pour le chat QP53, 17% pour le chat QP54, 15% pour le chien QP53, 8% pour le chien QP54. Ce constat est logique puisque les effets indésirables attendus pour les APE, et donc conduisant à des imputations A ou B, sont majoritairement des effets non graves. On retrouve donc moins d'imputation A et B parmi les cas graves. De plus, bien que des effets neurologiques graves comme des convulsions soient connus pour certaines substances, il n'est pas toujours évident de déterminer avec certitude leur rôle dans la survenue d'une crise convulsive ou *a fortiori* d'un décès, d'autant plus que l'anamnèse des cas est rarement complète : ceci conduit à des imputations O ou O1 plutôt que A ou B.

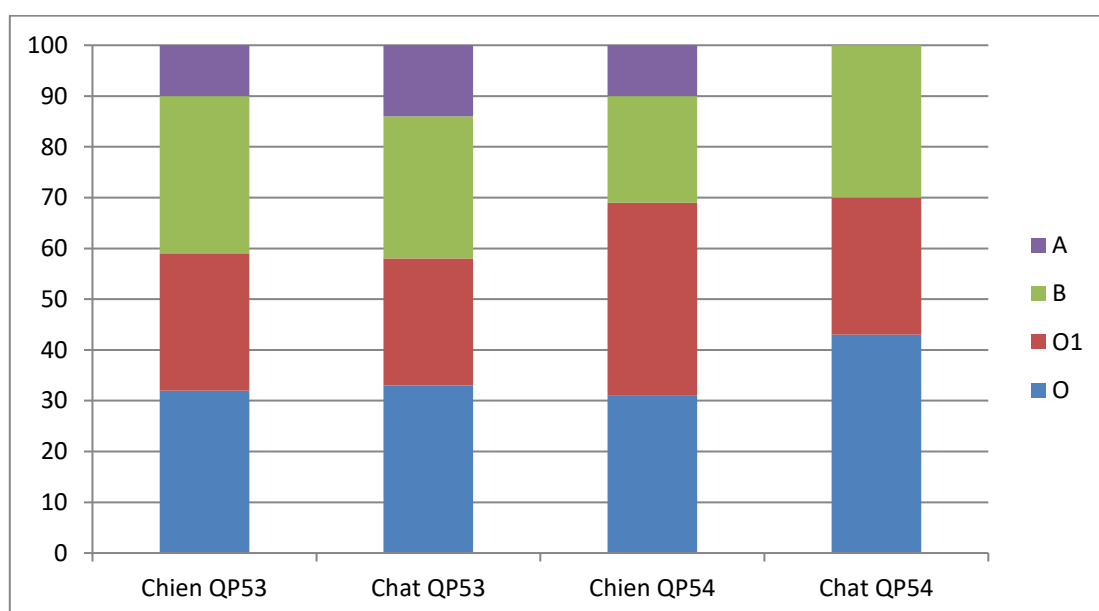


Figure 1 : Répartition des imputations des EIG selon les groupes d'APE et l'espèce

2.3- Incidence des effets indésirables graves

> L'incidence moyenne des EIG (rapport entre le nombre d'animaux ayant présenté un effet indésirable grave et le nombre d'animaux traités sur la période considérée) tout APE confondu est de 1 sur 250 000, et celle des décès est d'1 animal sur 650 000 traités, fréquence considérée comme très rare. Aucune différence d'incidence entre le chien et le chat n'a été observée. Cette incidence varie selon le médicament de moins d'un animal sur 10 000 à un animal sur 100 000 voire un sur 1 000 000. Seuls des médicaments à base de tétraméthrine, dans le cadre de leur utilisation chez le chat et dont la forme pharmaceutique ne permet pas l'administration d'une dose précise (aérosol, shampoing) sont au seuil d'effets rares (1 animal sur 16 000).

2.4- Délai d'apparition des EIG

> Le délai d'apparition de l'effet indésirable a été renseigné dans 698 déclarations. Parmi celles-ci, l'effet s'est déclaré dans les 24 heures suivant l'administration pour 530 (76%) animaux et entre 24 et 48 heures pour 168 (6%) animaux. Aucune différence n'a été observée entre les différents groupes d'APE.

2.5- Âge des animaux

> L'âge des animaux était renseigné dans 690 déclarations. Dans 24,7% des cas, l'animal était âgé de moins de 1 an et dans 19,6% il avait 10 ans ou plus. La répartition en fonction des âges selon les groupes est globalement similaire entre chiens et chats pour les QP53, tandis que pour les endectocides une surreprésentation des animaux âgés de 2 mois à un an est observée avec 52% des déclarations chez le chien et 34% chez le chat (Tableau 3).

Âge	Nombre de cas					Pourcentage des cas %				
	Chien QP53	Chat QP53	Chien QP54	Chat QP54	Total	Chien QP53	Chat QP53	Chien QP54	Chat QP54	Total
< 2 mois	5	19	0	6	30	2	6	0	8	4
[2 mois - 1 an[40	61	15	25	141	13	18	52	34	18,7
[1-3 ans[25	41	0	11	77	8	12	0	15	10,2
[3-10 ans[154	121	10	22	307	48	36	34	30	40,7
≥ 10 ans	65	62	3	5	135	20	19	10	7	17,9
Inconnu	30	28	1	5	64	9	8	3	7	8,5

Tableau 3 : Répartition animaux présentant un EI selon l'âge et le groupe d'APE

2-6 Principaux effets

> Le profil clinique global observé dans cette étude est conforme au profil pharmaco-toxicologique connu des APE externes (Figure 2).

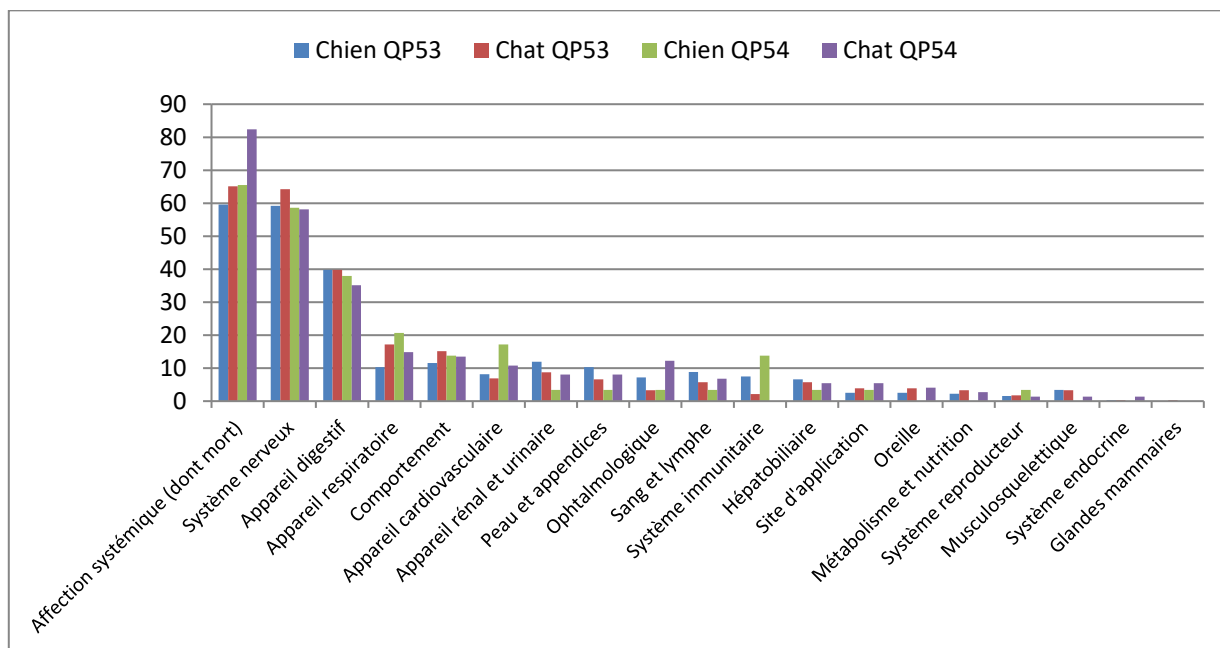


Figure 2 : Répartition des principales fonctions atteintes dans les 754 déclarations (en % de citations par rapport au nombre de déclarations)

> Les principaux effets indésirables rapportés sont des affections systémiques (anorexie, hyperthermie, léthargie, polydipsie, décubitus, mais également le décès qui est comptabilisé dans cette catégorie) cités dans 65,3% des déclarations, des affections neurologiques (convulsion, ataxie, tremblements, mydriase, ...) dans 62,1 % des déclarations, puis des affections digestives (hypersalivation, vomissement, diarrhée, ...) dans 39,8% des déclarations.

> Les effets indésirables neurologiques sont rapportés de façon proportionnellement (PRR ≥ 2) et significativement ($\text{Chi}^2 \geq 4$) plus élevée dans le sous-groupe QP53A à administration topique que dans le sous-groupe QP53B à administration systémique ou le groupe QP54, et ce dans les deux espèces. A l'inverse, les affections systémiques sont dans les deux espèces rapportées de façon proportionnellement et significativement plus élevée dans le sous-groupe QP53B à administration systémique et le groupe QP54 (PRR ≥ 2 , $\text{Chi}^2 \geq 4$) que dans le sous-groupe QP53A à administration topique. Cela est en particulier valable pour les décès comme exposé précédemment.

> Les effets indésirables digestifs sont des effets bien connus pour de très nombreuses autres classes thérapeutiques, et si vomissements et diarrhées sont le plus souvent des symptômes non-graves, ils peuvent être inclus dans des tableaux cliniques graves d'où leur présence dans cette étude.

2.7- Evolution du nombre de déclarations

> Sur la période étudiée, le nombre total de déclarations d'EIG liées aux APE a régulièrement augmenté, sauf pour le groupe QP54 chez le chien (Figure 3). Le nombre de déclarations passe dans le groupe QP53 chez le chien de 12 en 2011 à 93 en 2015, il passe dans le groupe QP53 chez le chat de 19 à 101 et dans le groupe QP54 chez le chat de 7 à 31. Cette évolution ne peut s'interpréter que

parallèlement à l'évolution des volumes de vente sur la même période (cf. paragraphe 3 – Discussion)

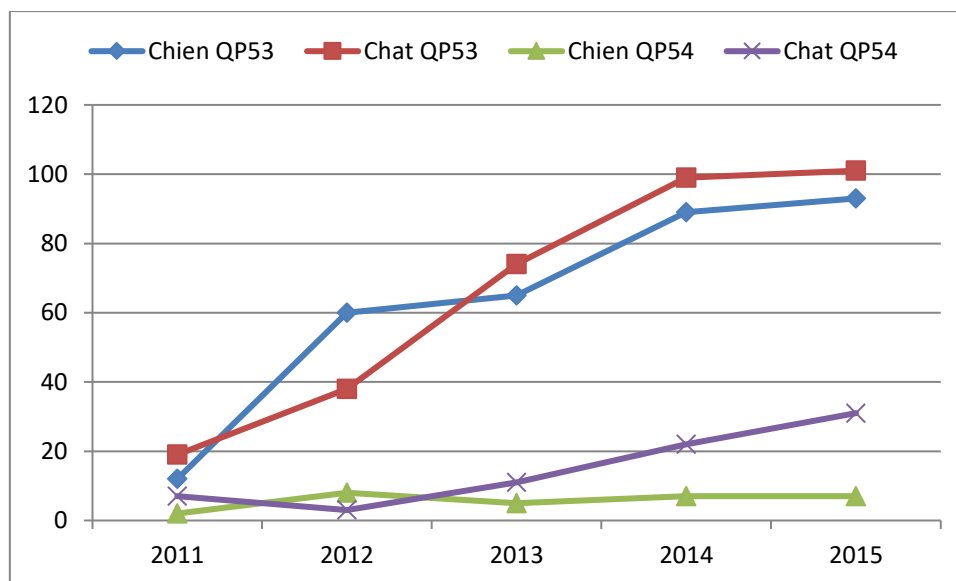


Figure 3 : Evolution du nombre de déclarations par an selon le groupe d'APE et l'espèce.

2.7 Influence de la forme pharmaceutique

> De nombreux modes d'administration sont proposés pour les différents APE : colliers, spot-on, sprays, comprimés, injectables. Ils permettent de prendre en compte les préférences du propriétaire en fonction du besoin de l'animal et assurer ainsi une meilleure observance de la prophylaxie.

> Les produits qui ne sont pas vendus en présentations unidoses tels que les poudres, sprays, aérosols et shampooings ont montré des incidences élevées d'EIG chez le chat comparé aux autres formes pharmaceutiques. Bien qu'ils soient peu vendus (4% des ventes totales), ils font l'objet de beaucoup de déclarations (9,5%). On peut supposer que le surdosage, sur les animaux légers et sensibles que sont les félins, participe à cette forte prévalence. Ces traitements sont difficiles à appliquer correctement et ont, de plus, souvent une rémanence courte ce qui nécessite des applications fréquentes.

> De façon anecdotique, les formes injectables pourraient comme toute injection chez le chat induire un fibrosarcome [3] ; quelques cas ont été déclarés après une utilisation régulière d'APE injectable sur des animaux qui n'étaient plus vaccinés depuis plusieurs années.

2.8 Influence du principe actif

> Certains principes actifs ou association semblent être à l'origine de plus d'effets indésirables graves que d'autres (Tableau 4).

> L'indoxacarbe est l'un des principes actifs ayant la plus forte incidence d'effets indésirables graves chez le chat. Pourtant le produit est une pro-drogue qui nécessite une bio-activation par les enzymes de l'insecte pour déclencher ses effets pharmacodynamiques ; on pourrait en conséquence s'attendre à une meilleure innocuité chez l'animal. Les symptômes déclarés, notamment des troubles neurologiques tels que paralysie, amaurose ou surdité, sont également assez inquiétants pour le propriétaire. Pourtant, peu de cas de décès sont rapportés ; le rétablissement des animaux a le plus souvent eu lieu. L'examen plus précis des déclarations liées à cette substance révèle de très

nombreux cas de léchage post-application (voire pendant l'application). Ainsi les EIG observés pourraient avant tout être liés à une mauvaise technique d'administration.

> Les principes actifs présents dans les comprimés entraînent des incidences plus élevées d'effets indésirables graves pouvant se conclure par un décès. Des insuffisances rénales sont souvent rapportées dans les cas de mortalité, mais il s'agit souvent d'animaux de plus de 10 ans et il est ainsi difficile dans ces cas de savoir si le médicament participe à la défaillance organique ou si l'insuffisance rénale était sous-jacente. Le fluralaner ou l'afoxolaner auraient ainsi provoqué dans les déclarations quelques décès, principalement chez des animaux en mauvaise santé. Des cardiomyopathies hypertrophiques ont été observées à l'autopsie dans certains décès de chats potentiellement liés à l'utilisation de spinosad. Chez le chien, le spinosad présente une toxicité lorsqu'associé à l'ivermectine ; bien que cette interaction soit signalée dans le RCP, ce cas de figure se retrouve tout de même une demi-douzaine de fois dans les déclarations de cas graves.

> Enfin, la tétraméthrine, présente depuis longtemps sur le marché, a également des incidences plus élevées d'EIG, notamment chez le chat. Cependant, comme elle se trouve uniquement dans des poudres, shampooings et aérosols, une possible intoxication par surdosage n'est pas à écarter. De plus, c'est une pyréthroïde synthétique tout comme la perméthrine dont la toxicité chez le chat est bien connue [4]. Une sensibilité accrue des félinés à toute cette famille d'APE pourrait expliquer le fait que le chat montre bien plus de réactions indésirables que le chien avec ces médicaments.

CHIEN			
Milbémycine oxime Spinosad	3,85E-05	Perméthrine Pyriproxifène	1,48E-06
Dinotéfurane Perméthrine Pyriproxifène	1,75E-05	Perméthrine	1,35E-06
Fluralaner	1,72E-05	Nitenpyram	1,20E-06
Spinosad	1,55E-05	Fipronil	1,10E-06
Fluméthrine Imidaclopride	1,09E-05	Fipronil Perméthrine	7,44E-07
Bioalléthrine PBO*	9,81E-06	Imidaclopride Perméthrine	6,73E-07
Deltaméthrine	9,24E-06	Fipronil Méthoprène	3,45E-07
Sélamectine	7,84E-06	Pyriprole	3,32E-07
Imidaclopride Moxidectine	6,02E-06	Afoxolaner Milbémycine oxime	0
Afoxolaner	5,30E-06	Pyriproxifène	0
Indoxacarbe Perméthrine	3,75E-06	Lufénurone	0
Tétraméthrine	2,93E-06	Imidaclopride	0
Amitraz Fipronil Méthoprène	2,60E-06	Amitraz	0

Tétraméthrine	2,22E-06	PBO	0
Dimpylate	1,62E-06	Tétraméthrine	

CHAT	
Tétraméthrine PBO*	6,28E-05
Indoxacarbe	6,24E-05
Tétraméthrine	3,42E-05
Spinosad	2,95E-05
Dinotéfurane	2,52E-05
Pyriproxifène	2,41E-05
Lufénurone	2,15E-05
Fipronil	2,15E-05
S-Méthoprène	
Éprinomectine	
Praziquantel	1,24E-05
Fluméthrine	1,24E-05
Imidaclopride	6,20E-06
Dimpylate	4,91E-06
Pyriproxifène	4,90E-06
Nitenpyram	4,90E-06
Imidaclopride	3,56E-06
Moxidectine	3,56E-06
Propoxur	2,82E-06
Sélamectine	2,68E-06
Fipronil	1,96E-06
Imidaclopride	1,75E-06
Fipronil	1,03E-06
Méthoprène	

*PBO : Pipéronyl butoxide

Tableau 4 : Incidence des EIG déclarés par principe actif ou association chez le chien et le chat

3- Discussion

> Bien qu'ayant porté sur une période de 5 années afin de confronter les nouvelles spécialités aux anciennes, ce type d'étude rétrospective souffre inévitablement d'un certain nombre de biais ou de limites dont il convient d'avoir conscience lors de l'interprétation des résultats. En effet, comme les cas proviennent de remontées spontanées du terrain, il est généralement admis que les vétérinaires déclarent plus volontiers les effets indésirables pour les produits récents que ceux pour les produits anciens, mieux connus. De la même façon, les effets indésirables graves sont davantage déclarés spontanément que les cas non-graves ou attendus. Ainsi, toute comparaison des différents APE doit être effectuée avec prudence, d'autant plus qu'un lien de causalité relativement fort (imputations A et B) n'est établi que dans moins de 40 % des cas, les informations présentes dans les déclarations ne permettant pas le plus souvent pas de déterminer un rôle évident du médicament [5].

>En moyenne, les EIG des APE ne concernent qu'un animal sur 250 000 traités, et les décès un animal sur 650 000. C'est peu et très rare. Si ces effets sont toutefois rapportés en nombre assez important par rapport aux déclarations concernant l'ensemble des médicaments, c'est principalement en raison de la forte exposition des animaux domestiques aux APE : 195 millions de doses vendues entre 2011 et 2015.

>Les données dont on dispose ne permettent pas de mettre en évidence une influence de l'âge. Il semble toutefois y avoir plus de cas chez les jeunes dans le groupe QP54 qui pourrait indiquer que les jeunes animaux y seraient plus sensibles, mais l'hypothèse qu'ils sont plus fréquemment traités conjointement contre les parasites internes et externes que les animaux adultes du fait de leur âge semble plus plausible.

>L'augmentation régulière du nombre de déclarations d'EIG entre 2011 et 2015 semble avant tout liée à l'augmentation globale des ventes de ces produits. Au cours de la période d'étude, le nombre moyen de traitements par an et par animal a augmenté aussi bien chez le chien (2,78 en 2011 contre 2,95 en 2015) que chez le chat (1,13 en 2011 contre 1,48 en 2015). Les propriétaires sont ainsi de plus en plus mobilisés pour traiter leurs animaux. Les comprimés qui ont vu leur nombre de spécialités augmenter sur la période ont également conquis de nouveaux propriétaires, alors que les ventes de spot-on ont parallèlement un peu reculé. La diversité des présentations, formes pharmaceutiques et spectre d'activité, a pu également fidéliser les clients aux médicaments qui leur paraissent les plus adaptés à leur besoin et à celle de leur animal. Il faut aussi tenir compte des actions de promotion de la pharmacovigilance qui ont également été menées et qui se traduisent par une augmentation générale du nombre des déclarations tous médicaments confondus (environ 12% par an sur la période). Il est vraisemblable que les déclarations concernant les APE ont suivi la même augmentation.

> L'ingestion due au léchage est un risque inhérent à l'utilisation de tout spot-on, mais l'incidence d'EIG plus élevée de l'indoxacarbe comparé aux autres spécialités en pipettes semble indiquer des effets plus spécifiques de ce produit chez le chat. Il peut être judicieux de rappeler aux propriétaires, notamment quand le produit est délivré dans une structure vétérinaire, de surveiller les animaux après application des spot-on, et de les séparer s'il y en a plusieurs dans le foyer.

Conclusion

> Même si les APE sont des produits sûrs et très utilisés ce qui les banalise, ils demeurent néanmoins des médicaments vétérinaires à part entière et ne sont pas anodins. Un EIG est rapporté chez 1 animal sur 250 000 traités, dont 1 décès sur 650 000. Ces produits, en particulier à voie d'administration systémique et à longue rémanence, doivent être prescrits après un examen clinique complet car les animaux souffrant d'une affection sous-jacente pourraient y être plus sensibles. Les visites chez le vétérinaire sont également l'occasion de discuter de l'ensemble des possibilités de traitement APE disponibles, y compris des médicaments non soumis à prescription. Il est important de fixer quelques principes de lutte contre les ectoparasites dans les esprits des propriétaires afin qu'ils choisissent des produits adaptés même sans supervision du vétérinaire, plutôt qu'ils ne recourent à des produits peu pratiques d'utilisation ou à faible rémanence. D'après le nombre conséquent de déclarations où l'APE spot-on était appliqué entre les omoplates des chats et non à la base du crâne, il s'avère nécessaire de bien expliquer aux propriétaires l'utilisation correcte de ces produits pour éviter un éventuel léchage. Le rôle des auxiliaires vétérinaires dans la transmission des conseils directement au comptoir, revêt ici toute son importance dans la prévention des effets indésirables des APE, qu'ils soient graves ou pas. On peut à cette occasion également rappeler que les résistances à ces produits ne sont pas prouvées chez les ectoparasites des animaux domestiques ; la réussite du traitement dépend ainsi purement du choix du produit, de son utilisation correcte et de la gestion de l'environnement de l'animal.

Remerciements

> L'auteur tient à remercier toute l'équipe du Département de Pharmacovigilance de l'ANMV pour leur contribution à ce travail et à la rédaction de cet article.

Encadré 1 : Définition d'un effet indésirable grave et d'un effet inattendu chez l'animal

Cas grave

Lorsqu'il survient chez l'animal, un effet indésirable grave est un effet indésirable qui provoque des symptômes permanents ou prolongés, qui se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale ou provoque un handicap ou une incapacité importante chez l'animal traité, qui est susceptible de mettre la vie de l'animal en danger ou qui entraîne la mort.

Cas inattendu

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

Encadré 2 : Comment déclarer les suspicions d'événements indésirables ?

> La déclaration des événements observés peut se faire :

- directement par internet grâce à la télédéclaration : <http://www.ansespro.fr/notificationMV/> ;
- à l'aide de formulaires de déclaration qui, une fois complétés, doivent être adressés par courrier, fax, courriel à l'Anses-ANMV ou au centre de pharmacovigilance vétérinaire de Lyon (CPVL).

> Ces formulaires sont téléchargeables sur le site de l'Anses (<http://www.anses.fr/>) dans la rubrique « médicament vétérinaire » ou obtenus auprès de l'Anses-ANMV ou du CPVL (centre de pharmacovigilance vétérinaire de Lyon).

> Un conseil préalable peut également être obtenu 24h/24h auprès du CPVL par contact téléphonique.

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

Encadré 3 : Méthode d'imputation des effets indésirables en vétérinaire : le système ABON

> L'ensemble des données disponibles, confrontées aux données bibliographiques et aux précédents cas enregistrés, conduit à une imputation, c'est à dire à un classement du cas dans l'une des quatre catégories (A, B, O, N) prévues par les lignes directrices de l'Agence européenne du médicament. Elle exprime le lien entre le médicament administré et les signes cliniques observés :

- A : probable ;
- B : possible ;
- O1 : non concluant ;
- O : non classable ;
- N : improbable.

> Pour l'évaluation de l'imputabilité, les facteurs suivants sont à considérer :

- association dans le temps, incluant une éventuelle disparition ou reprise des symptômes à l'arrêt du traitement ou lors d'administrations répétées, ou une correspondance anatomique (notamment avec le site d'injection ou d'application du médicament) ;
- profil pharmaco-toxicologique, concentrations sanguines, et expérience acquise sur le médicament ;
- présence d'éléments cliniques ou pathologiques caractéristiques ;
- exclusion des autres causes possibles ;
- exhaustivité et fiabilité des données fournies par la déclaration du cas ;
- mesure quantitative du degré de contribution d'un médicament au développement d'un effet indésirable (relation dose-effet).

> Pour une inclusion dans la catégorie « A » (probable), il est recommandé qu'au minimum tous les critères suivants soient remplis :

- raisonnable correspondance dans le temps entre l'administration du médicament vétérinaire, la survenue et la durée des effets rapportés ;
- cohérence, ou du moins plausibilité, de la description des éléments cliniques, compte-tenu du profil pharmacologique et toxicologique connu du médicament ;
- aucune autre cause possible et un tant soit peu pertinente ne doit être susceptible d'expliquer le cas (si une ou plusieurs autres causes sont néanmoins suggérées, sont-elles valides ? Quel est leur degré de certitude ?). Prise en compte dans l'évaluation de toute administration concomitante d'un autre médicament (ou toute possible interaction), ainsi que toute maladie intercurrente.

Dès lors que l'un des critères précédents n'est pas rempli (par suite de données contraires ou d'un manque d'informations), les rapports correspondants pourront seulement être classifiés comme « B » (possible), « N » (improbable), « O » (non-concluant).

> Pour une inclusion dans la catégorie « B » (possible), il est recommandé d'appliquer cette classification quand l'imputabilité au médicament est l'une de plusieurs causes plausibles pouvant expliquer l'effet décrit, mais que les données disponibles ne remplissent pas l'ensemble des critères justifiant une inclusion dans la catégorie « A ».

> Une inclusion dans la catégorie « O1 » (non-concluant) est recommandée pour tous les cas pour lesquels un lien avec le médicament ne peut être écarté, mais en présence d'autres facteurs empêchant de conclure.

> Une inclusion dans la catégorie « O » (non-classable) est recommandée pour tous les cas où des données fiables concernant l'effet indésirable sont indisponibles ou insuffisantes pour évaluer l'imputabilité.

> Une inclusion dans la catégorie « N » (improbable) est recommandée pour les cas où des données suffisantes existent pour établir avec un degré raisonnable de certitude qu'une cause alternative et indépendante du médicament permet d'expliquer l'effet rapporté.

Encadré 4 : Classification ATCvet

>Développé par le World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (WHOCC), ce code est adapté de la pharmacie humaine. Il commence par un Q pour indiquer qu'il s'agit de médicaments vétérinaire puis associe une lettre au groupe anatomique (généralement un système d'organes), puis deux chiffres au sous-groupe pharmacologique ou thérapeutique principal, puis deux lettres pour des sous-groupes chimiques, pharmacologiques ou thérapeutiques, et enfin une lettre pour la substance exacte. Le code ATCvet de chaque médicament est mentionné dans la rubrique « 5. Propriétés pharmacologiques » de son RCP

>Ces codes sont également indiqués dans le dictionnaire Med'Vet, qui présente notamment en fin de volume un index des médicaments par ATCvet.

Références

1. EMA. Guideline on the use of statistical detection methods in the Eudravigilance data analysis system. 2008 [cited 2016 Jun 16];(ref. EMEA/106464/2006 rev.1). Available from: <http://www.rsihata.com/updateguidance/emea2/2008/10646406enfin.pdf>
2. Evans SJW, Waller PC, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2001 Oct;10(6):483–6.
3. Daly MK, Saba CF, Crochik SS, Howerth EW, Kosarek CE, Cornell KK, et al. Fibrosarcoma adjacent to the site of microchip implantation in a cat. *J Feline Med Surg.* 2008 Apr;10(2):202–5.
4. Boland LA, Angles JM. Feline permethrin toxicity: retrospective study of 42 cases. *J Feline Med Surg.* 2010 Feb;12(2):61–71.
5. Schuhmacher K. Etude rétrospective des déclarations d'effets indésirables graves lors d'utilisation d'antiparasitaires externes chez le chat et le chien [Thèse de doctorat vétérinaire]. [Créteil]: Faculté de Médecine de Créteil, Ecole vétérinaire de Maisons-Alfort; 2016.