



HAL
open science

Pratiques de pharmacovigilance des vétérinaires chez les animaux de production

Alice Bureau

► **To cite this version:**

Alice Bureau. Pratiques de pharmacovigilance des vétérinaires chez les animaux de production. Médecine vétérinaire et santé animale. 2022. dumas-03978759

HAL Id: dumas-03978759

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03978759v1>

Submitted on 8 Feb 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Année 2022

PRATIQUES DE PHARMACOVIGILANCE DES VÉTÉRINAIRES CHEZ LES ANIMAUX DE PRODUCTION

THÈSE

pour obtenir le diplôme d'État de

DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

présentée et soutenue publiquement devant

la Faculté de Médecine de Créteil (UPEC)

le 12 octobre 2022

par

Alice BUREAU

sous la direction de

Matthias KOHLHAUER

JURY

Président du jury	M. MILLEMANN Yves	Professeur à l'EnvA
Directeur de thèse	M. KOHLHAUER Matthias	Maître de conférences à l'EnvA
Examinatrice	Mme DE PAULA REIS Aline	Maître de conférences à l'EnvA
Membre invité	Mme LAURENTIE Sylviane	ANSES- département de pharmacovigilance

Liste des enseignants intervenant dans l'encadrement des thèses de Doctorat vétérinaire



Version du 8 février 2022

Liste des Professeurs et Maîtres de conférences titulaires de l'HDR

M	Adjou	Karim	Professeur	DPASP
M	Audigié	Fabrice	Professeur	DEPEC
M	Bellier	Sylvain	Professeur	DSBP
M	Blaga	Radu	Maître de conférences HDR	DPASP
M	Blot	Stephane	Professeur	DEPEC
M	Boulouis	Henri-Jean	Professeur émérite	DSBP
Mme	Chahory	Sabine	Professeur	DEPEC
M	Chateau	Henry	Professeur	DSBP
Mme	Chetboul	Valérie	Professeur	DEPEC
Mme	Crevier-Denoix	Nathalie	Professeur	DSBP
M	Degueurce	Christophe	Professeur	DSBP
M	Denoix	Jean-Marie	Professeur	DEPEC
M	Desquilbet	Loic	Professeur	DSBP
Mme	Dufour	Barbara	Professeur émérite	DPASP
M	Eloit	Marc	Professeur	DSBP
M	Fayolle	Pascal	Professeur émérite	DEPEC
M	Fédérighi	Michel	Professeur	DPASP
M	Fontbonne	Alain	Professeur	DEPEC
Mme	Gilbert	Caroline	Professeur	DSBP
M	Grandjean	Dominique	Professeur	DEPEC
Mme	Grimard-Ballif	Bénédictte	Professeur	DPASP
Mme	Haddad-Hoang Xuan	Nadia	Professeur	DPASP
M	Jouvion	Gregory	Professeur	DSBP
M	Kohlhauer	Matthias	Maître de conférences HDR	DSBP
Mme	Le Poder	Sophie	Professeur	DSBP
M	Manassero	Mathieu	Professeur	DEPEC
Mme	Maurey-Guéneq	Christelle	Maître de conférences HDR	DEPEC
M	Millemann	Yves	Professeur	DPASP
M	Perrot	Sébastien	Maître de conférences HDR	DSBP
Mme	Pilot-Storck	Fanny	Professeur	DSBP
M	Ponter	Andrew	Professeur	DPASP
Mme	Rivière	Julie	Maître de conférences HDR	DPASP
Mme	Robert	Céline	Professeur	DSBP
M	Tiret	Laurent	Professeur	DSBP
M	Tissier	Renaud	Professeur	DSBP
M	Verwaerde	Patrick	Professeur	DEPEC
Mme	Viateau	Véronique	Professeur	DEPEC

Liste des Maîtres de conférences et Ingénieurs de recherche DMV

M	Arné	Pascal	Maître de conférences	DPASP
Mme	Barassin	Isabelle	Maître de conférences	DPASP
Mme	Benchezkroun	Ghita	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Bertoni	Leïa	Maître de conférences	DEPEC
M	Bolnot	Francois	Maître de conférences	DPASP
Mme	Canonne-Guibert	Morgane	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Chevallier	Lucie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Cochet-Faivre	Noëlle	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Constant	Fabienne	Maître de conférences	DPASP
Mme	Cordonnier-Lefort	Nathalie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Crepeaux	Guillemette	Maître de conférences	DSBP
Mme	De Paula Reis	Alline	Maître de conférences	DPASP
Mme	Decambon	Adeline	Maître de conférences	DEPEC
M	Delsart	Maxime	Maître de conférences associé	DPASP
M	Desbois	Christophe	Maître de conférences	DEPEC
M	Deshuillers	Pierre	Maître de conférences	DSBP
M	Gauthier	Michel	Maître de conférences associé	DPASP
Mme	Guétin-Poirier	Valentine	Maître de conférences	DPASP
Mme	Jacquet	Sandrine	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Lagrée	Anne-Claire	Maître de conférences	DSBP
Mme	Le Roux	Delphine	Maître de conférences	DSBP
Mme	Legrand	Chantal	Maître de conférences associé	DSBP
Mme	Marignac	Genevieve	Maître de conférences	DSBP
M	Maufré	Vincent	Maître de conférences	DPASP
Mme	Mtimet	Narjès	Maître de conférences	DPASP
Mme	Mespoulhès-Rivière	Céline	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Mortier	Jérémy	Maître de conférences associé	DEPEC
M	Nudelmann	Nicolas	Maître de conférences	DEPEC
M	Pignon	Charly	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Polack	Bruno	Maître de conférences	DSBP
Mme	Ravary-Plumioën	Bérangère	Maître de conférences	DPASP
M	Reyes-Gomez	Edouard	Maître de conférences	DSBP
Mme	Risco-Castillo	Véronica	Maître de conférences	DSBP
Mme	Rose	Hélène	Maître de conférences associé	DSBP

Remerciements

Au Président du Jury de cette thèse, Professeur à l'EnvA,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse,
Pour votre disponibilité et votre écoute,
Sincères remerciements

A M. KOHLHAUER Matthias, Maitre de conférences à l'EnvA,

Pour avoir accepté de prendre la direction de cette thèse,
Pour votre soutien, votre disponibilité et votre temps,
Pour tous vos conseils constructifs et vos corrections précieuses,
Mes remerciements les plus sincères

A Mme DE PAULA REIS Aline, Maitre de conférences à l'EnvA,

Pour avoir accepté la place d'examinatrice dans mon jury,
Ma profonde reconnaissance

A M. PERROT Sébastien, Maitre de conférences à l'EnvA,

Pour votre aide et vos conseils dans le choix de ce sujet de thèse,
Pour le début de l'encadrement de ce travail,
Hommage respectueux

A Mme LAURENTIE Sylviane,

Pour toute votre aide dans cette thèse, vos nombreuses réponses à mes questions,
Pour votre disponibilité omniprésente,
Sincères remerciements

Table des matières

Liste des figures	4
Liste des tableaux	7
Liste des abréviations	8
Introduction	10
Première Partie : La pharmacovigilance vétérinaire	11
I- Le médicament vétérinaire et sa mise sur le marché	11
I-1 Le médicament vétérinaire, définition	11
I-2 L'autorisation de mise sur le marché d'un médicament en France et les instances mises en jeu	11
I-3 Les procédures communautaires d'AMM au niveau Européen	13
II- Surveillance post-AMM : la pharmacovigilance vétérinaire, définition et enjeux	14
II-1 Définition et objectifs de la pharmacovigilance vétérinaire	14
II-2 Des débuts complexes et beaucoup d'enjeux en pharmacovigilance	15
II-3 Les 3 piliers de la pharmacovigilance	18
II-4 Les évènements indésirables à déclarer	19
II-5 Les différents déclarants	20
III- Les instances et la réglementation de la pharmacovigilance vétérinaire	21
III-1 Au niveau Européen	21
III-1-a L'EMA : une instance au cœur de ce dispositif réglementé	21
III-1-b Les textes européens qui encadrent la pharmacovigilance	22
III-1-c Vers une harmonisation réglementaire européenne	22
III-1-d La base de données Européenne : EudraVigilance®	24
III-2 Au niveau du territoire français	25
III-2-a Les instances qui gèrent la pharmacovigilance française	25
III-2-b Le droit français qui encadre le dispositif	26
III-3 La place importante des laboratoires	27
IV- A l'échelle du praticien vétérinaire et du territoire français	28
IV-1 La pharmacovigilance au long de la carrière du praticien vétérinaire	29
IV-1-a Pharmacovigilance et formation initiale vétérinaire	29
IV-1-b Un devoir déontologique pour le praticien vétérinaire	30
IV- 2 La déclaration de pharmacovigilance vétérinaire	30
IV-2-a Les multiples procédures de déclaration possibles pour le praticien	30
IV-2-b La télédéclaration sur le site de l'ANSES-ANMV	31

IV-3 L'évaluation de cette déclaration	32
IV-3-a L'évaluation de la balance bénéfico-risque	32
IV-3-b Le degré d'implication du médicament suite à l'évaluation du dossier.....	33
IV-4 Les chiffres des rapports annuels de l'ANSES-ANMV	34
IV-4-a Les animaux de production concernés par les rapports de pharmacovigilance ...	35
IV-4-b Les déclarations par an (depuis 2011) de toutes les espèces et des animaux de production	36
IV-4-c Evolution de la typologie des déclarations et des déclarants chez toutes les espèces.....	40
IV-4-d Les classes thérapeutiques impliqués chez les animaux de production	41
IV-4-e Une Communication constante de l'ANSES sur la pharmacovigilance.....	42
V- Trois exemples de pharmacovigilance vétérinaire au service de la santé des animaux de production.....	43
V-1 Le Closamectin® pour on solution pour bovins de NORBROOK LABORATORIES.....	43
V-1-a Rappel sur les antiparasitaires chez les bovins adultes	43
V-1-a- α Les principaux parasites externes des bovins	43
V-1-a- β Les principaux parasites internes des bovins	44
V-1-a- γ Les différents API/APE chez les bovins et ovins	46
V-1-b Présentation de la spécialité	48
V-1-b- α Procédure de mise sur le marché	48
V-1-b- β RCP de la spécialité	48
V-1-b- γ Les molécules de Closantel et Ivermectine	49
V-1-b- δ Espèces cibles et utilisation.....	51
V-1-b- ϵ Contre-indication et autres informations.....	51
V-1-c Les déclarations autour du Closamectin®	51
V-1-d Le retrait de l'AMM sur le territoire français.....	52
V-1-e Suite pour le produit et modification du RCP.....	53
V-2 Le Velactis® de CEVA SANTE ANIMALE	53
V-2-a- La phase de tarissement et les produits utilisés.....	53
V-2-b La prolactine, une hormone importante dans la sécrétion lactée.....	54
V-2-c Présentation de la spécialité	54
V-2-c- α Procédure de mise sur le marché et laboratoire	54
V-2-c- β RCP de la spécialité	54
V-2-c- γ La cabergoline et son fonctionnement	55
V-2-c- δ Espèces cibles et utilisation.....	56
V-2-c- ϵ Contre-indication et autres informations.....	57
V-2-d Les déclarations d'effet indésirable et la décision de suspension d'AMM.....	57

V-3 Le vaccin PregSure BVD [®] de PFIZER	58
V-3-a Une maladie particulière : la BVD	58
V-3-b Présentation de la spécialité	59
V-3-b- α Procédure de mise sur le marché et laboratoire	59
V-3-b- β RCP de la spécialité	59
V-3-b- γ Espèces cibles et utilisation	59
V-3-c Les déclarations d'effet indésirable : la pancytopenie néonatale bovine.....	59
V-3-d Lien entre pancytopenie néonatale et la vaccination	61
V-3-e Arrêt de la commercialisation du produit	64
Deuxième Partie : Contribution personnelle : étude des déclarations de pharmacovigilance chez un échantillon de vétérinaires ruraux ou mixtes avec de la rurale	65
I- Introduction :	65
II- Matériel et méthodes :	65
III- Résultats :	68
IV- Discussion :	83
Conclusion.....	93
Liste des références bibliographiques	94
Annexes	99

Liste des figures

Figure 1 : La pharmacovigilance au cœur du cycle de vie du médicament (ANSES-ANMV, 2012).....	13
Figure 2 : Evolution de 2011 à 2020 du nombre de déclarations en lien avec des problèmes de résidus (ANSES-ANMV, 2012 ; ANSES-ANMV, 2013 ; ANSES-ANMV 2014 ; ANSES-ANMV, 2015 ; ANSES-ANMV, 2016b ; ANSES-ANMV, 2017 ; ANSES-ANMV, 2018 ; ANSES-ANMV, 2019 ; ANSES-ANMV, 2020 ; ANSES-ANMV, 2021a)	18
Figure 3 : Répartition des déclarants en 2016 selon le rapport annuel de l'ANSES sur la surveillance des médicaments vétérinaires en post AMM (ANSES-ANMV, 2017).	20
Figure 4 : Le système de pharmacovigilance en France (Orand, 2014) et (ANSES-ANMV, 2012).....	26
Figure 5 : Regroupement de toutes les données concernant un médicament dans le PSUR, quel que soit le pays d'utilisation (Colmar, 2014).....	28
Figure 6 : Evolution des déclarations de pharmacovigilance vétérinaire sur 9 ans (ANSES-ANMV, 2012 ; ANSES-ANMV, 2013 ; ANSES-ANMV 2014 ; ANSES-ANMV, 2015 ; ANSES-ANMV, 2016b ; ANSES-ANMV, 2017 ; ANSES-ANMV, 2018 ; ANSES-ANMV, 2019 ; ANSES-ANMV, 2020 ; ANSES-ANMV, 2021a).....	36
Figure 7 : Evolution du nombre de médicaments impliqués dans les déclarations de pharmacovigilance chez les bovins (ANSES-ANMV, 2012 ; ANSES-ANMV, 2013 ; ANSES-ANMV 2014 ; ANSES-ANMV, 2015 ; ANSES-ANMV, 2016b ; ANSES-ANMV, 2017 ; ANSES-ANMV, 2018 ; ANSES-ANMV, 2019 ; ANSES-ANMV, 2020 ; ANSES-ANMV, 2021a).....	37
Figure 8 : Evolution du nombre de médicaments impliqués dans les déclarations de pharmacovigilance chez les ovins (ANSES-ANMV, 2012 ; ANSES-ANMV, 2013 ; ANSES-ANMV 2014 ; ANSES-ANMV, 2015 ; ANSES-ANMV, 2016b ; ANSES-ANMV, 2017 ; ANSES-ANMV, 2018 ; ANSES-ANMV, 2019 ; ANSES-ANMV, 2020 ; ANSES-ANMV, 2021a).....	37
Figure 9 : Evolution du nombre de médicaments impliqués dans les déclarations de pharmacovigilance chez les caprins (ANSES-ANMV, 2012 ; ANSES-ANMV, 2013 ; ANSES-ANMV 2014 ; ANSES-ANMV, 2015 ; ANSES-ANMV, 2016b ; ANSES-ANMV, 2017 ; ANSES-ANMV, 2018 ; ANSES-ANMV, 2019 ; ANSES-ANMV, 2020 ; ANSES-ANMV, 2021a).....	38
Figure 10 : Evolution du nombre de médicaments impliqués dans les déclarations de pharmacovigilance chez les porcins (ANSES-ANMV, 2012 ; ANSES-ANMV, 2013 ; ANSES-ANMV 2014 ; ANSES-ANMV, 2015 ; ANSES-ANMV, 2016b ; ANSES-ANMV, 2017 ; ANSES-ANMV, 2018 ; ANSES-ANMV, 2019 ; ANSES-ANMV, 2020 ; ANSES-ANMV, 2021a).....	39
Figure 11 : Evolution du nombre de médicaments impliqués dans les déclarations de pharmacovigilance chez les volailles (ANSES-ANMV, 2012 ; ANSES-ANMV, 2013 ; ANSES-ANMV 2014 ; ANSES-ANMV, 2015 ; ANSES-ANMV, 2016b ; ANSES-ANMV, 2017 ; ANSES-ANMV, 2018 ; ANSES-ANMV, 2019 ; ANSES-ANMV, 2020 ; ANSES-ANMV, 2021a).....	39
Figure 12 : Evolution de la typologie des déclarations de 2011 à 2020 (ANSES-ANMV, 2012 ; ANSES-ANMV, 2013 ; ANSES-ANMV 2014 ; ANSES-ANMV, 2015 ; ANSES-ANMV, 2016b ; ANSES-ANMV, 2017 ; ANSES-ANMV, 2018 ; ANSES-ANMV, 2019 ; ANSES-ANMV, 2020 ; ANSES-ANMV, 2021a).....	40
Figure 13 : Répartition en % des différents déclarants en 2011, 2012 et 2020 (ANSES-ANMV, 2012 ; ANSES-ANMV, 2013 ; ANSES-ANMV, 2021a).....	41
Figure 14 : Molécule de closantel d'après (Unité Pédagogique de Pharmacie-Toxicologie, 2021).....	50
Figure 15 : Molécule d'ivermectine d'après science.org.....	51
Figure 16 : Evolution de la concentration sanguine de prolactine chez des vaches Prim holstein après une injection de cabergoline (5,6 mg) versus des vaches Prim holstein	

témoins. Lot avec injection (icône carré ; courbe rouge) ; lot témoin (icône en forme de losange, courbe bleue) (Boutinaud et al., 2016)	55
Figure 17 : Effet d'une injection de cabergoline (deux dosages) sur la prolactine plasmatique chez un lot de 30 brebis. Groupe contrôle (icône rond et courbe noire) ; Groupe avec injection de cabergoline de dosage faible de 0,56 mg (icône carré et courbe bleue) ; Groupe avec injection de cabergoline de dosage fort de 1,12 mg (icône triangulaire et courbe rouge) (Caja et al., 2020).....	56
Figure 18 : Comptage des thrombocytes (médiane) chez les veaux testés et les contrôles, en fonction de l'heure et des jours (Friedrich et al., 2011)	61
Figure 19 : Evolution des numérations plaquettaire (à gauche) et leucocytaire (à droite) chez un veau ayant reçu des anticorps pathogènes comparés à un veau témoin, selon (Foucras et al., 2013)	63
Figure 20 : Photographie de la moelle osseuse d'un veau après induction expérimentale de la PNB (en vignette : moelle osseuse d'un veau sain et du même âge) selon (Foucras et al., 2013).....	63
Figure 21 : Répartition des personnes ayant déjà effectuées au moins une déclaration de pharmacovigilance	69
Figure 22 : Nombre de déclarations effectuées en moyenne par an, chez les vétérinaires interrogés.	69
Figure 23 : Fréquence d'observation d'un effet indésirable chez l'animal de production après administration d'une spécialité chez les vétérinaires interrogés.	70
Figure 24 : Fréquence d'observation d'un manque d'efficacité chez l'animal de production après administration d'une spécialité chez les vétérinaires interrogés.	71
Figure 25 : Fréquence d'observation d'un effet indésirable chez l'humain après administration d'une spécialité à un animal de production, chez les vétérinaires interrogés.	72
Figure 26 : Fréquence d'observation d'un problème de résidus après administration d'un médicament à un animal de production, chez les vétérinaires interrogés.	73
Figure 27 : Instance contactée pour effectuer une déclaration de pharmacovigilance d'après les 122 vétérinaires ayant déjà fait une déclaration.	74
Figure 28 : Canal de communication utilisé par les vétérinaires interrogés dans le cadre d'une déclaration de pharmacovigilance.....	75
Figure 29 : Estimation des retours à la suite d'une déclaration de pharmacovigilance à l'ANSES ANMV chez les vétérinaires.	76
Figure 30 Estimation des retours provenant des laboratoires à la suite d'une déclaration de pharmacovigilance	77
Figure 31 : Réponses à la question : Pouvez-vous, pour les bovins, estimer à quelle fréquence vous faites une déclaration de pharmacovigilance ?	78
Figure 32 : Réponses à la question : Pouvez-vous, pour les ovins, estimer à quelle fréquence vous faites une déclaration de pharmacovigilance ?	78
Figure 33 : Réponses à la question : Pouvez-vous, pour les caprins, estimer à quelle fréquence vous faites une déclaration de pharmacovigilance ?	79
Figure 34 : Réponses à la question : Pouvez-vous, pour les porcins, estimer à quelle fréquence vous faites une déclaration de pharmacovigilance ?	79
Figure 35 : Réponses à la question : Pouvez-vous, pour les volailles, estimer à quelle fréquence vous faites une déclaration de pharmacovigilance ?	80
Figure 36 : Réponses à la question : Pouvez-vous, pour les autres espèces (lapins de chair, poissons et abeilles), estimer à quelle fréquence vous faites une déclaration de pharmacovigilance ?.....	81
Figure 37 : Répartition graphique des réponses à la question : « selon vous, pour quelle catégorie de médicament faites-vous le plus de déclaration »	82

Figure 38 : Pourcentage d'éleveurs qui effectuent des déclarations de pharmacovigilance selon les vétérinaires interrogés.	83
Figure 39 : Temps passé à réaliser une déclaration de pharmacovigilance, selon les vétérinaires interrogés dans l'étude de (De Briyne et al., 2017).....	85
Figure 40 : Les raisons de ne pas faire une déclaration de pharmacovigilance selon les vétérinaire interrogés de l'étude de (De Briyne et al., 2017)	86
Figure 41 : Répartition des types d'exposition involontaires (ANSES-ANMV, 2021a)	88
Figure 42 : Evolution du nombre de déclarations de 2011 à 2020 en fonction du circuit de déclaration (ANSES-ANMV, 2021a)	88

Liste des tableaux

Tableau 1 : Temps d'attente forfaitaire dès 2022, selon (Perrot, 2020).....	17
Tableau 2 : Catégories d'imputabilité d'un médicament et lettre associée	34
Tableau 3 : Tableau récapitulatif des types de déclaration depuis 2011	40
Tableau 4 : Classement de la classe thérapeutique la plus impliquée dans la pharmacovigilance chez les animaux de production (hors chevaux) par année (ATB : antibiotiques).....	42
Tableau 5 : Principales familles et molécules d'anti parasitaire interne et externe utilisés en médecine d'animaux de production (Unité Pédagogique de Pharmacie-Toxicologie, 2021) et à l'aide du Med'Vet.....	46
Tableau 6 : Tableau récapitulatif du nombre de veaux, nés de mères immunisées, affectés suite à l'administration de PREGSURE BVD®, rapporté au nombre de doses vendues de ce vaccin, depuis sa mise sur le marché jusqu'en 2010 (arrêt des ventes), selon (ANSES, 2012)	60
Tableau 7 : Répartition des réponses au questionnaire selon l'activité des vétérinaires	69
Tableau 8 : Répartition des réponses de la question 3.	70
Tableau 9 : Répartition des réponses à la question 4	71
Tableau 10 : Répartition des réponses à la question 5	71
Tableau 11 : Répartition des réponses à la question 6	72
Tableau 12 : Répartition des réponses à la question 7	73
Tableau 13 : Répartition des réponses de la question 8	74
Tableau 14 : Répartition des réponses à la question 9	75
Tableau 15 Répartition des réponses à la question 10	76
Tableau 16 : Répartition des réponses à la question 11	77
Tableau 17 : Répartition des réponses à la question 12	77
Tableau 18 : Répartition des réponses à la question 13.	81
Tableau 19 : Répartition des 11 réponses « Autres » de la question 13.	82
Tableau 20 : Répartition des réponses à la question 14.	82

Liste des abréviations

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANMV : Agence nationale du médicament vétérinaire

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ANSM : Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé

APE : Antiparasitaire Externe

API : Antiparasitaire Interne

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

BDD : Base de données

BVD : Diarrhée virale bovine

CNMV : Commission nationale des médicaments vétérinaires

CNPV : Commission nationale de pharmacovigilance vétérinaire

CSMV : Comité de suivi des médicaments vétérinaire

CPVL : Centre de Pharmacovigilance de Lyon

CPVO : Centre de Pharmacovigilance de l'Ouest

EMA : Agence européenne des médicaments (European Medicines Agency)

ENV : Ecole Nationale Vétérinaire

GDS : Groupement de Défense Sanitaire

GMQ : Gain Moyen Quotidien

IBR : Rhinotrachéite Infectieuse Bovine

IC : Intervalle de confiance (dans cette thèse à 95%)

INVS : Institut de Veille Sanitaire

LMR : Limite maximale des résidus

ONIRIS : École nationale vétérinaire, agroalimentaire et de l'alimentation de Nantes-Atlantique

PNB : Pancytopénie Néonatale Bovine

PRAC : Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance.

PRL-IH : Prolactin inhibiting hormone

PRL-RH : Prolactin releasing hormone

PSURs : Periodic safety update report (rapport périodique actualisée concernant la sécurité)

RCP : Résumé des Caractéristiques Produits

RGPD : Règlement général sur la protection des données

TD : Travaux Dirigés

UE : Union Européenne

Introduction

La pharmacie est la science encadrant les remèdes et les médicaments. En grec, le mot « *Pharmakon* » signifie aussi bien le remède que le poison. En effet, dans son utilisation, une molécule médicamenteuse peut se révéler à la fois bénéfique mais aussi néfaste, si son emploi n'est pas idéal. Depuis l'Antiquité, le médicament (et son ancêtre) possède une place importante en médecine humaine et animale.

La pharmacovigilance est un système permettant la surveillance d'un médicament après sa mise sur le marché. Elle permet une détection des événements indésirables se produisant avec un médicament dans des conditions normales ou singulières d'utilisation. Ce système est en place depuis les années 2000 en France, pour les animaux. Cela nous permettant d'avoir un recul sur le système, son utilisation, ses bénéfices et ses failles.

Plusieurs acteurs sont nécessaires au bon fonctionnement du système agissant à différents niveaux. Les premiers acteurs du système de pharmacovigilance sont les personnes susceptibles de déclarer les effets indésirables, au premier rang desquels, le vétérinaire tient évidemment une place centrale. Le propriétaire d'un animal ou l'éleveur peut lui aussi effectuer une déclaration de pharmacovigilance.

Le second volet du système de pharmacovigilance est la veille assurée au niveau national par l'intermédiaire d'instances sanitaires (ANSES-ANMV, CPVL...). À l'échelle européenne, l'Agence Européenne du Médicament (« European Medicines Agency », EMA) représente la haute autorité responsable du médicament humain et vétérinaire, dont le système de pharmacovigilance.

La crise sanitaire mondiale en lien avec la Covid-19 et la recherche d'un vaccin contre ce virus, nous rappelle malheureusement à quel point ce système est important pour assurer la sécurité et l'innocuité d'un médicament.

Cette thèse a pour but de s'intéresser aux pratiques de pharmacovigilance chez les vétérinaires s'occupant des animaux de production. Une première partie s'intéressera au système en lui-même, à l'aide des définitions et de l'explication intégrée du système. Cette partie présentera les instances européennes et nationales du système de pharmacovigilance ainsi que le rôle du praticien et des laboratoires pharmaceutiques dans ce dispositif. Des exemples illustratifs de spécialités médicamenteuses ayant été retirées du marché suite à la mise en jeu du système de pharmacovigilance seront présentés.

La seconde partie de cette thèse consistera en une présentation des résultats d'une enquête portant sur les pratiques de pharmacovigilance et réalisée auprès des praticiens de France, mixte ou ruraux.

Première Partie : La pharmacovigilance vétérinaire

I- Le médicament vétérinaire et sa mise sur le marché

I-1 Le médicament vétérinaire, définition

Légalement en France, la définition du médicament vétérinaire est commune avec celle du médicament humain dans le Code de la Santé publique. Le médicament vétérinaire se distingue du médicament humain par sa destination finale : les animaux.

D'après l'article L5141-1 du Code de la Santé publique : « On entend par médicament vétérinaire, tout médicament destiné à l'animal défini à l'article L5111-1 ».

L'article L5111-1 le définit par : « On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. »

Un médicament se compose d'une substance active (le principe actif), qui est la molécule principale à visée thérapeutique, curative ou encore préventive. Elle peut être d'origine chimique (synthèse en laboratoire) ou naturelle (à partir des végétaux par exemple).

Puis, il se compose d'un excipient, qui n'a pas de fonction curative ou préventive mais qui permet de fabriquer le médicament, de le rendre stable ou encore de le stocker.

Le médicament vétérinaire, que nous venons de définir, se doit de répondre à certaines obligations avant d'être commercialisé. Une procédure stricte est mise en place pour qu'il apparaisse sur le marché et il doit faire l'objet d'une autorisation : c'est la demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM).

Nous allons donc décrire l'autorisation de la mise sur le marché d'un médicament vétérinaire ainsi que les instances importantes qui entrent dans cette procédure.

I-2 L'autorisation de mise sur le marché d'un médicament en France et les instances mises en jeu

L'ANSES est une agence nationale française publique créée le 1^{er} juillet 2010 après la fusion de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments avec l'Agence française de la sécurité sanitaire de l'environnement et du travail. L'agence contribue notamment à l'évaluation des risques dans le domaine scientifique allant de la santé animale à la santé végétale en passant par la santé humaine. Par l'intermédiaire de cette évaluation scientifique, elle assure la sécurité sanitaire des consommateurs et des travailleurs. Le siège de l'ANSES se situe sur le site de l'École nationale vétérinaire d'Alfort, à Maisons-Alfort.

L'ANSES possède une direction de l'autorisation de mise sur le marché au sein de son pôle « produits réglementés ».

L'Agence Nationale du Médicament Vétérinaire (ANMV) est une autorité se trouvant au sein de l'ANSES et elle est sous l'égide de celle-ci. Cette autorité est compétente en ce qui

concerne l'évaluation des risques pour le médicament vétérinaire. L'ANMV se trouve au cœur du dispositif de l'AMM car c'est elle gère les demandes, évalue les dossiers et attribue les AMM nationales. L'AMM est accordée uniquement après un examen approfondi d'un dossier de demande d'AMM qui est élaboré par le laboratoire possédant la molécule (Perrot *et al.*, 2018).

En France, le médicament vétérinaire est placé sous la responsabilité de deux ministères : le ministère de l'Agriculture ainsi que celui se chargeant de la santé (Buronfosse-Roque *et al.*, 2012)

En effet, avant la mise sur le marché d'un médicament, une autorisation doit être accordée. Cette autorisation, nommée AMM, s'obtient à la suite d'un passage en commission d'un dossier au sein de l'ANSES-ANMV. Le passage en commission permet de s'assurer de la qualité, de l'innocuité et de l'efficacité de la molécule.

Avant toute analyse du dossier, une étude de la recevabilité est effectuée sur le dossier de demande d'AMM. La procédure nationale permet la commercialisation uniquement en France (AMM nationale).

Un médicament n'est autorisé à être mis sur le marché uniquement après plusieurs étapes. Dans ces étapes, certaines consistent en des tests pré-cliniques et cliniques. Les informations et explications relatives à ses tests sont décrites de manière exhaustive dans le dossier de demande d'AMM. Les phases d'essais se découpent en 4 parties (Blanchet *et al.*, 2011).

Lors de ces essais cliniques, l'innocuité, l'efficacité et la sécurité du médicament vétérinaire sont évaluées. Ces étapes et les résultats sont décrits dans le dossier de demande d'AMM. Par exemple, la partie 2 du dossier de demande d'AMM concerne la sécurité du médicament. Néanmoins, ces essais cliniques sont soumis à une réglementation et à une validation par un comité d'éthique. Les tests cliniques sont décrits dans la partie 4 du dossier de demande d'AMM. La plupart des essais sont effectués sur un petit effectif d'animaux. Il est donc possible de ne pas mettre en évidence tous les événements indésirables produit par le médicament car l'effectif d'individus testé est réduit (Deleu, 2020).

C'est pourquoi la pharmacovigilance permet de surveiller les événements indésirables qui n'auraient pas été mis en évidence lors des phases d'essais cliniques

Cette AMM est délivrée pour une durée de 5 ans. C'est une AMM initiale. Elle peut être renouvelée pour une durée indéterminée à la suite des 5 ans, c'est l'AMM définitive. L'obtention d'une AMM définitive se base sur les résultats recueillis lors du post-AMM du médicament ainsi que des résultats de la pharmacovigilance. Si les résultats sont en faveur d'une balance bénéfice-risque positive, alors une AMM définitive est accordée (Perrot *et al.*, 2018). En 2019, c'est 95 AMM vétérinaires qui ont été accordées sur le territoire français.

Il est possible à la suite de l'analyse du dossier de demande d'AMM, de n'attribuer qu'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU). Cette autorisation est par définition temporaire et possède un temps d'expiration. Il est cependant tout à fait possible de demander une AMM à la suite d'une ATU, selon les mêmes règles.

La pharmacovigilance se place aussi au cœur de la vie du médicament (Figure 1) et est présente à toutes les étapes importantes de son cycle (demande d'AMM, commercialisation...). Plusieurs acteurs sont nécessaires dans ce dispositif et ils seront décrits dans les prochains paragraphes.

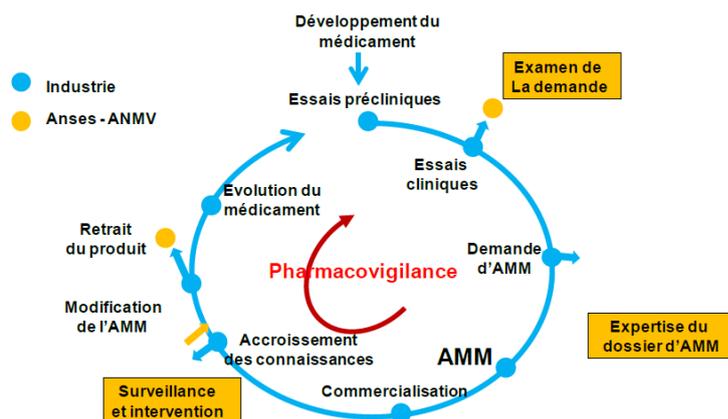


Figure 1 : La pharmacovigilance au cœur du cycle de vie du médicament (ANSES-ANMV, 2012)

I-3 Les procédures communautaires d'AMM au niveau Européen

Il existe 3 procédures en plus de l'AMM nationale, qui n'autorise le médicament que dans un seul état de l'Union Européenne (UE). Ces procédures communautaires s'effectuent au niveau Européen, mais elles vont être exposées dans cette partie, à la suite de l'AMM nationale que nous venons de décrire.

La procédure centralisée permet de commercialiser un médicament dans tous les pays de l'UE par l'intermédiaire d'une autorisation unique valable dans tous les pays membres. Cette procédure met en jeu une seule évaluation du médicament. L'EMA effectue l'évaluation scientifique du dossier à l'aide du Comité des Médicaments à Usage Vétérinaire (« Comité for Veterinary Medicinal Products, CVMP) et s'il est favorable, l'autorisation est valable. La procédure centralisée permet donc une évaluation unique sur une seule demande d'AMM, qui peut aboutir à une seule autorisation dans tous les pays de l'UE.

Cette procédure est quasi obligatoire pour les médicaments innovants. Elle est obligatoire pour les produits de biotechnologies. C'est un gain de temps et d'administratif qu'offre cette procédure. Si, à la suite de l'analyse du dossier de demande d'AMM par les différents acteurs de l'EMA, l'avis est favorable alors l'Agence doit notifier et publier l'AMM dans les 90 jours suivants l'avis (ANSES-ANMV, 2012).

La seconde procédure est la procédure de reconnaissance mutuelle qui permet à un médicament autorisé dans un état de l'UE de bénéficier d'une reconnaissance dans un autre pays. Cette procédure va s'appuyer sur l'analyse de l'AMM initiale dans le pays de référence pour l'étendre à un ou plusieurs pays demandeur de cette AMM. C'est l'état de référence qui est en charge de l'évaluation du dossier. A la suite de l'évaluation et de l'analyse du dossier d'AMM, l'état de référence transmet le rapport aux états demandeurs de l'AMM. Les autorités des autres états ont alors 90 jours pour valider l'AMM par une reconnaissance d'AMM. Si le délai se révèle trop court et que les états demandeurs d'AMM n'ont pas trouvé un accord, alors un délai supplémentaire de discussion peut être accordé. L'EMA peut intervenir en cas de désaccord à la suite des 60 jours supplémentaires.

Enfin, la procédure décentralisée est une procédure permettant l'autorisation d'un médicament dans plusieurs pays membres quand il n'existe pas d'AMM pour ce médicament. Un pays est choisi pour se porter garant de l'analyse du dossier d'AMM, cet État est nommé État membre de référence. Le but est d'obtenir un consensus entre tous les États à la suite de l'évaluation par l'état membre de référence, qui dure environ 120 jours. Cet état doit proposer notamment un RCP ainsi qu'une notice d'utilisation du médicament. Ceci sera soumis aux

autres états. La procédure décentralisée est composée de 3 phases (Perrot *et al.*, 2018) (European Medicines Agency, 2016a) (ANSES-ANMV, 2012)

- La phase nationale qui dure 120 jours. A la fin de celle-ci, l'état membre de référence doit avoir rédigé un rapport d'évaluation, une notice, un étiquetage et le RCP du nouveau médicament.
- La phase d'évaluation européenne qui dure 90 jours.
- La phase d'octroi de l'AMM pour les états demandeurs et l'état de référence. Elle dure 30 jours.

L'AMM permet donc à un médicament d'être initialement autorisé sur le marché (français ou européen) après une analyse stricte du dossier de demande d'AMM et de la molécule médicamenteuse. Nous l'avons vu, la construction du dossier d'AMM par le laboratoire commercialisant le médicament permet d'évaluer l'efficacité, l'innocuité et la sécurité du médicament mis sur le marché. Néanmoins certains effets indésirables plus ou moins rares peuvent ne pas être mis en évidence lors de ces études pré-AMM. Il est donc nécessaire de disposer d'un outil susceptible de détecter ces effets indésirables au moyen d'une surveillance post-AMM.

II- Surveillance post-AMM : la pharmacovigilance vétérinaire, définition et enjeux

II-1 Définition et objectifs de la pharmacovigilance vétérinaire

Selon le Code de la Santé publique : « La pharmacovigilance vétérinaire a pour objet la surveillance des effets des médicaments vétérinaires, principalement de leurs effets indésirables sur les animaux et les êtres humains, et l'évaluation scientifique des informations recueillies dans ce but » d'après l'article R. 5146-41-2 (Journal officiel de la république française, 2003). Cette définition est souvent reprise et modifiée pour s'adapter à l'actualité.

C'est un réel outil permettant la surveillance des effets indésirables en lien avec les médicaments vétérinaires, survenant chez les animaux et chez les personnes qui administrent les médicaments, ou qui sont en contact avec les animaux. Les effets néfastes sur l'environnement sont aussi enregistrés avec l'aide de ce dispositif.

Les objectifs de la pharmacovigilance vétérinaire sont multiples : Selon l'ANSES : « La pharmacovigilance a, ainsi, pour objectif de détecter le plus rapidement possible tout signal émergent, qu'il s'agisse d'un effet indésirable inattendu, ou d'un effet indésirable connu mais dont la fréquence ou la gravité est inattendue. Cette surveillance post-AMM permet, le cas échéant, d'adapter les mesures de gestion des risques pouvant aller de l'ajout d'une précaution d'emploi sur la notice, au retrait de l'AMM »

Cette définition du but de la pharmacovigilance par l'ANSES (disponible sur le site de l'ANSES-ANMV) met en avant la notion « d'effet indésirable inattendu ». En effet, lors des tests pré-cliniques et cliniques pendant la période du pré-AMM, certains effets indésirables sont mis en évidence. Les tests sont effectués sur un nombre spécifique d'animaux et dans quelques espèces, c'est pourquoi, à grande échelle et sur le terrain, de nouveaux effets indésirables peuvent survenir. C'est aussi le cas pour le manque d'efficacité ou pour les effets indésirables survenant sur des humains à la suite d'une administration sur un animal.

La surveillance du médicament va permettre d'ajuster les conditions d'utilisation de ce dernier (modification du RCP, nouvelle indication...)

Aussi, ce dispositif permet l'amélioration constante de la connaissance du médicament vétérinaire. Ces connaissances sont améliorées grâce à la surveillance active sur le terrain de la molécule que ce soit par le vétérinaire ou les éleveurs. Une meilleure utilisation de la molécule peut être faite car cela permet au praticien de choisir le médicament le plus approprié au regard de la littérature sur le pharmacovigilance vétérinaire (rapport, notification de l'ANSES...).

La balance bénéfice-risque est ré-évaluée autant que nécessaire au regard des différentes déclarations. Cette réévaluation garantit notamment la sécurité et l'innocuité du médicament vétérinaire.

La pharmacovigilance, que nous venons de définir, s'inscrit dans une démarche d'enjeux multiples à plusieurs échelles, c'est ce que nous allons voir dans le prochain paragraphe.

II-2 Des débuts complexes et beaucoup d'enjeux en pharmacovigilance

C'est à la suite des événements tragiques concernant la thalidomide que les systèmes de pharmacovigilance humain puis vétérinaire furent créés.

La thalidomide est une molécule sédative et anti nauséeux utilisée chez les femmes enceintes entre les années 1950 et 1960 notamment en Allemagne. La prise de ce médicament est à l'origine de graves malformations congénitales (agénésie des membres, phocomélie...). Ce médicament est retiré du marché en 1961. Cette tragédie a un effet accélérateur sur les règles encadrant les demandes d'AMM et sur la surveillance post AMM des médicaments.

Ce médicament a eu un effet déterminant sur la création du centre mondial de la pharmacovigilance en Suède (installé depuis 1978 à Uppsala) et sur la création de centres nationaux de pharmacovigilances dans certains pays. C'est l'OMS qui décida la création de ces centres, pour permettre une communication des effets indésirables graves des médicaments humains entre les pays, à la suite des désastres du thalidomide.

A ce jour, la thalidomide possède encore une AMM et est toujours commercialisé dans le cadre du traitement du myélome multiple et sous certaines conditions.

C'est la directive 65/65/EEC de 1965 qui est la première directive pharmaceutique de l'Union Européenne (Woodward K.N, 2009).

La pharmacovigilance, bien qu'elle permette une surveillance active des événements indésirables survenant après administration des médicaments vétérinaires, s'inscrit dans une démarche d'enjeux multiples.

A l'échelle du praticien, une meilleure connaissance des médicaments permet au vétérinaire de choisir la spécialité la plus appropriée en toutes connaissances des potentiels effets indésirables. Le praticien vétérinaire se doit aussi de tenir à jour ses connaissances dans de multiples domaines, dont la pharmacie vétérinaire. Cette mise à jour s'inscrit dans une démarche de formation continue, tout au long de la carrière du vétérinaire praticien.

A l'échelle de la santé publique, la pharmacovigilance permet une surveillance des résidus dans les produits pour la consommation humaine. Cette surveillance de résidus est

aussi renforcée avec l'aide de la mise en place du Paquet Hygiène (règlements européens) et de la description des non conformités datant de 2006. Les résidus dans les produits de consommation humaine ne doivent pas dépasser les LMR. La notion de temps d'attente est primordiale pour rester en dessous des limites fixées (Roudaut et Fournet, 2017).

Ce contrôle permet aux consommateurs des produits animaux d'être en confiance lors de la consommation des produits car ce dispositif de surveillance des médicaments utilisés chez les animaux de production est efficace. La consommation est ainsi sécurisée à l'aide de la pharmacovigilance vétérinaire.

Aussi, la surveillance des médicaments demande une collaboration constante et étroite entre plusieurs acteurs : les industries pharmaceutiques, les vétérinaires et les autorités de la santé publique. C'est cette collaboration qui permet au système d'être efficace, ainsi le dialogue se doit être ouvert et facilité. (Keck, 1992)

A l'échelle mondiale, la pharmacovigilance vétérinaire s'inscrit dans le concept « *One Health* ». Ce concept vise à promouvoir une approche globale et pluridisciplinaire entre la santé animale, la santé humaine et la protection environnementale. Depuis 2010, ce concept tend à promouvoir une reconnaissance des liens étroits entre la santé humaine et animale. C'est pourquoi, la pharmacovigilance, qu'elle soit vétérinaire ou animale, permet de garantir un système de santé globale tourné sur l'utilisation la plus sûre du médicament.

Pour finir, les nouvelles technologies et le concept d'e-santé représentent un enjeu important en médecine vétérinaire et pour son médicament.

En effet, bien que la médecine de troupeau et la prévention soient des domaines en cours de développement, la médecine individualisée à l'aide des technologies se voit aussi en constante croissance. Cette individualisation permet une sécurisation des pratiques autour du médicament vétérinaire par une bonne observance des traitements. Les données en élevage sont plus facilement enregistrées individuellement et les bonnes pratiques de prescription sont renforcées (respect des temps d'attente...). La e-santé est au service de la pharmacovigilance, par exemple en rendant plus facile la description des effets indésirables par les éleveurs. Aussi, un impact positif au niveau sanitaire est réalisé car les pratiques sont plus facilement enregistrés et classés. La traçabilité est de plus en plus assurée par la e-santé et les nouvelles technologies. Il est beaucoup plus facile, avec les nouvelles technologies, de remonter aux élevages d'origine, quand un problème de résidus est présent. Ces objets connectés peuvent aussi aider dans le relai des informations de pharmacovigilance (enregistrement des données, transmission...). Il est aisé de comprendre que la e-santé peut s'inscrire dans une amélioration constante de la surveillance des effets indésirables des médicaments, de l'enregistrement des médicaments et dans la remonté des résidus. C'est un enjeu majeur de notre siècle actuel (HUNAULT, 2017).

Le dispositif de pharmacovigilance est d'autant plus important en médecine rurale car la plupart des animaux sont destinés à la consommation humaine.

La persistance des résidus dans les denrées alimentaires est une réelle problématique. Pour limiter et encadrer les résidus dans les denrées, il existe des LMR réglementaires. Les LMR sont fixés par la Commission Européenne à l'aide d'un avis rendu par l'EMA.

Par définition, les LMR permettent de définir des seuils acceptables d'une substance (résidu), dans les aliments et les denrées alimentaires provenant d'animaux traités par un médicament vétérinaire. La LMR est fixée en tenant compte de l'exposition du consommateur de l'aliment ainsi que de la toxicité du résidu. La viande, le poisson, le miel et d'autres denrées

alimentaires sont concernés par ces LMR. Si une denrée alimentaire dépasse la LMR alors elle ne sera pas commercialisable.

La notion de temps d'attente des médicaments découle directement de cette problématique. Pour toute administration de médicament à un animal destiné à la consommation humaine, il existe un temps d'attente pendant lequel l'animal ne peut être accepté à l'abattoir. Ce temps doit permettre aux substances étrangères d'être métabolisées et excrétées par l'animal et donc de ne pas dépasser les LMR à la fin de la période. Aussi, le principe actif du médicament doit figurer dans la liste des substances autorisées (tableau 1) du règlement UE n°37/2010 (Perrot, 2020).

Chaque spécialité médicinale se voit attribuer un temps d'attente pour chaque denrée (œuf, viande, lait...). Ce temps d'attente est basé sur des réflexions et des données scientifiques permettant de fixer un temps le plus bas possible. Quand il n'existe pas de temps d'attente sur un médicament alors il existe des temps d'attente forfaitaire à appliquer pour le médicament. Ces temps d'attente forfaitaires sont réglementaires.

Selon l'arrêté du 4 mai 2010, dans le cadre du principe de la cascade, les temps d'attente ne pourront pas être en dessous du temps d'attente forfaitaire à savoir :

- 7 jours pour le lait et les œufs, 28 jours pour la viande et 500 degrés jour pour la chair de poisson.

En 2022, les temps d'attente forfaitaire se voient actualisés (Tableau 1) :

Tableau 1 : Temps d'attente forfaitaire dès 2022, selon (Perrot, 2020)

	Viandes	Lait	Œufs
Temps d'attente chez une autre espèce de production supérieur à 0 jours	1,5 * le temps d'attente le plus long	1,5 * le temps d'attente le plus long	1,5 * le temps d'attente le plus long
Temps d'attente chez une autre espèce égal à 0 jours	1 jour	1 jour	0 jour
LMR n'est pas dans la denrée souhaitée	28 jours	7 jours	10 jours

Malgré ces réglementations, chaque année, des déclarations de pharmacovigilance concernent des problèmes de résidus (Figure 2).

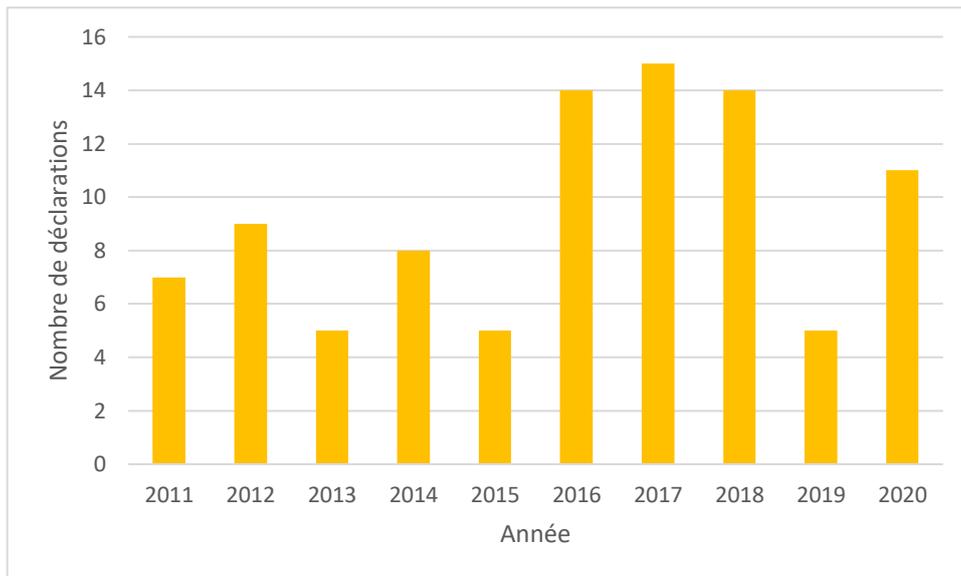


Figure 2 : Evolution de 2011 à 2020 du nombre de déclarations en lien avec des problèmes de résidus (ANSES-ANMV, 2012 ; ANSES-ANMV, 2013 ; ANSES-ANMV 2014 ; ANSES-ANMV, 2015 ; ANSES-ANMV, 2016b ; ANSES-ANMV, 2017 ; ANSES-ANMV, 2018 ; ANSES-ANMV, 2019 ; ANSES-ANMV, 2020 ; ANSES-ANMV, 2021a)

En 2017, une légère augmentation du nombre de déclarations en lien avec des problèmes de résidus survient. Néanmoins, le nombre de déclaration pour ce type d'évènement ne dépasse jamais les 20 déclarations par an. Par conséquent, l'encadrement réglementaire par les LMR permet globalement de ne pas exposer le consommateur à des résidus. La surveillance des résidus se fait notamment au niveau des industries agro-alimentaires lors de la transformation et de l'utilisation des produits animaux. Par exemple, dans les laiteries, le lait est analysé pour détecter la présence de substance anormale (antibiotique...).

Ce sont donc bien des enjeux multiples et importants qui s'ancrent autour de la pharmacovigilance. C'est pourquoi, celle-ci se compose de trois piliers fondamentaux permettant d'assurer une stabilité et une base solide du dispositif.

II-3 Les 3 piliers de la pharmacovigilance

La pharmacovigilance européenne et nationale reposent sur 3 piliers fondamentaux (Woodward K.N, 2009). Ces piliers se composent de la qualité, l'efficacité et de la sécurité (innocuité) du médicament vétérinaire et ils sont d'abord définis au niveau Européen.

La qualité (« *quality* ») repose sur le produit fini en lui-même, c'est-à-dire le médicament. La qualité encadre les analyses pendant la fabrication du médicament. La qualité du médicament est évaluée grâce à la pharmacovigilance.

La notion d'efficacité (« *efficacy* ») représente la capacité d'un médicament à produire l'effet thérapeutique revendiqué par le laboratoire. Lors de la procédure de demande d'AMM l'efficacité est contrôlée notamment lors des tests pré-cliniques et cliniques avant la mise sur le marché du médicament vétérinaire. Cette efficacité se doit d'être la même entre la fabrication du médicament et lors de son utilisation. L'efficacité et la qualité sont deux notions étroitement liées puisque la qualité permet de garantir une stabilité de composition dans le temps et donc une efficacité identique.

L'innocuité ou encore la sécurité (« *safety* ») d'un médicament est le 3^e pilier de la pharmacovigilance. Tous les médicaments sont associés à des effets indésirables que l'on évalue en les comparant au bénéfice (balance bénéfice-risque). L'AMM d'un médicament ne peut être attribué que si les agences nationales ou l'EMA estiment que la balance bénéfice-risque est en faveur de l'animal. Le médicament ne doit pas être nuisible pour le destinataire mais aussi pour le manipulateur (vétérinaire, propriétaire, éleveur). Néanmoins, certains effets indésirables peuvent être insuffisamment détectés par les tests expérimentaux. L'un des principaux intérêts de la pharmacovigilance consiste donc à détecter ces effets indésirables qui seraient passés inaperçus. C'est pourquoi, dans le dispositif de pharmacovigilance les effets indésirables sur l'animal mais aussi sur le manipulateur se doivent d'être déclarés. Par exemple, si un topique produit des effets indésirables sur le manipulateur alors le RCP peut être modifié en précisant l'utilisation d'une paire de gant.

L'innocuité inclut aussi la notion d'innocuité environnementale. Le médicament vétérinaire ne doit pas avoir d'effet négatif sur l'environnement (notamment lors de l'utilisation de médicament chez les animaux de production). Cette innocuité environnementale est constamment surveillée notamment avec des mesures dans les sources et les lacs.

Finalement, le dispositif de pharmacovigilance permet de garantir ces 3 piliers sur les médicaments vétérinaires, en les surveillant après la mise sur le marché. Cette surveillance permet d'ajuster les connaissances sur le médicament et de garantir la qualité de celui-ci directement corrélé avec l'efficacité médicamenteuse. La pharmacovigilance permet une utilisation en toute sécurité du médicament vétérinaire grâce à une constante amélioration des connaissances sur les médicaments.

II-4 Les événements indésirables à déclarer

Une déclaration de pharmacovigilance a donc pour objet la surveillance et la déclaration d'effets indésirables survenant lors de l'utilisation d'un médicament. Par effet indésirable, on entend généralement toutes les réactions nocives et non voulues, se produisant à des doses normalement utilisées chez l'animal pour la prévention, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique. Il s'agit de signes cliniques et de troubles physiologiques qui ne sont pas recherchés par l'administration du médicament. On classe les événements indésirables pouvant faire l'objet d'une déclaration en différentes catégories.

D'abord les effets indésirables qui surviennent chez l'animal rentre dans le cadre de la pharmacovigilance. A la suite d'une administration d'un médicament vétérinaire, tout effet indésirable survenant chez l'animal doit faire l'objet d'une déclaration de pharmacovigilance.

Une absence d'efficacité d'un médicament vétérinaire chez un animal est aussi un motif de déclaration de pharmacovigilance. Il est possible d'observer chez un animal une non-efficacité d'un médicament.

Un effet indésirable survenant chez l'humain à la suite de l'utilisation d'un médicament vétérinaire ou la mise en contact avec un médicament vétérinaire doit aussi faire l'objet d'une déclaration. C'est par exemple le cas à la suite de l'application d'un pour-on ou d'un spot-on chez un animal. C'est pourquoi, il est recommandé de porter des gants pour l'application.

La présence de résidus dans les produits et sous-produits animaux (dépassement des LMR) est concernée par le dispositif de pharmacovigilance. Les produits et sous-produits animaux sont soumis à des LMR. Ces limites ne doivent pas être dépassées. C'est notamment

un enjeu majeur pour les résidus d'antibiotiques dans le lait de tank. En effet, aucun traitement, que ce soit physique ou chimique ne permet l'élimination de ses résidus d'antibiotiques. Le lait est alors jeté et une pénalité est donnée à l'éleveur. De plus, les résidus d'antibiotiques dans le lait de tank représentent un enjeu majeur dans l'antibiorésistance.

L'impact environnemental est à prendre en compte. C'est un enjeu surtout dans le contexte aquatique et la contamination des animaux aquatiques. Par exemple, un animal traité par un spot-on et se rendant dans l'eau dans les heures après application, peut répandre du produit chimique dans l'environnement.

La transmission d'agent infectieux, par exemple entre plusieurs animaux, doit faire l'objet d'une déclaration de pharmacovigilance. C'est une notion relativement nouvelle.

II-5 Les différents déclarants

La déclaration de pharmacovigilance peut être effectuée par toute personne. Néanmoins c'est le plus souvent les professionnels de santé qui effectuent la déclaration. En 2019 et selon l'ANSES, les vétérinaires représentent 90% des déclarants.

Le pharmacien, qui est un ayant droit du médicament vétérinaire au même titre que le docteur vétérinaire, peut aussi effectuer une déclaration de pharmacovigilance.

Les éleveurs, les propriétaires d'animaux peuvent aussi faire cette déclaration. Il est préférable qu'ils se rapprochent de leur vétérinaire traitant pour effectuer une déclaration de la manière la plus exhaustive et complète possible.

Les laboratoires pharmaceutiques participent aussi aux déclarations, notamment par l'intermédiaire des rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs) et des notifications de données de pharmacovigilance. Ils transmettent les données directement à l'ANSES-ANMV.

Les ENV se doivent aussi de déclarer les événements indésirables.

En 2016, les vétérinaires représentent 90,8% des déclarations soit la majorité des déclarations (Figure 3). Il est intéressant de noter que les propriétaires et les éleveurs représentent 8% des déclarants alors que les ENV ainsi que les pharmaciens (qui ont une formation sur la pharmacovigilance) représentent moins de 2% des déclarants (ANSES-ANMV, 2017).

Les vétérinaires praticiens sont les réels observateurs des effets d'un médicament sur le terrain. Le vétérinaire peut juger ou non de l'impact d'un médicament sur la santé animale (mais aussi humaine) et se voit être au centre des déclarations.

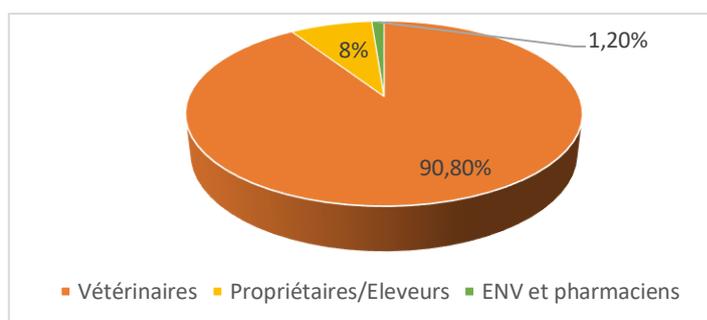


Figure 3 : Répartition des déclarants en 2016 selon le rapport annuel de l'ANSES sur la surveillance des médicaments vétérinaires en post AMM (ANSES-ANMV, 2017).

Cette partie II, nous a permis de définir la pharmacovigilance vétérinaire, ses enjeux ainsi que les événements indésirables et les déclarants. Nous allons donc maintenant nous intéresser aux acteurs principaux de ce dispositif : les instances réglementaires. Nous aborderons donc les instances et les réglementations, que ce soit à l'échelle européenne ou à l'échelle du territoire français.

III- Les instances et la réglementation de la pharmacovigilance vétérinaire

III-1 Au niveau Européen

III-1-a L'EMA : une instance au cœur de ce dispositif réglementé

L'Agence Européenne du médicament (« *European Medicines Agency, EMA* ») est l'instance compétente en matière de médicament vétérinaire et humain au niveau Européen. Elle a vu le jour en 1995 dans un but d'évaluation scientifique des médicaments (dont les médicaments vétérinaires). Elle émet des avis sur les demandes d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et assure le contrôle et le suivi de la sécurité des médicaments humains et vétérinaires. Elle est donc l'acteur principal de la pharmacovigilance à l'échelle européenne.

Le comité scientifique qui la compose est responsable de la communication des opinions, des évaluations scientifiques et des recommandations sur les médicaments.

Des rapports sont rédigés par l'EMA et disponibles sur la plateforme internet de l'agence européenne pour respecter une transparence vis-à-vis du grand public. Ces rapports concernent les évaluations des médicaments ainsi que les décisions prises par l'EMA.

L'EMA est aussi composé de sept comités scientifiques :

- Le comité des médicaments à usage humain
- Le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC)
- Le comité pédiatrique
- Le comité des thérapies innovantes
- Le comité des médicaments orphelins
- Le comité des médicaments à usage vétérinaire (CVMP)
- Le comité des médicaments à base de plantes

Il existe aussi au sein de l'EMA des groupes de travail et des groupes consultatifs scientifiques dont certains sont composés d'experts venant des pays de l'Union Européenne. Un comité d'experts formant un groupe de travail spécialisé dans la pharmacovigilance (PhVWP) est aussi présent dans cette instance.

Le CVMP, qui se trouve au sein de l'EMA, a un rôle clé à jouer dans l'évaluation scientifique et la supervision de la médecine vétérinaire et son médicament. Ce comité possède un rôle central dans les AMM centralisés (Woodward K.N, 2009).

Ces instances spécifiques concernent 31 pays de l'espace économique européen dont les 28 états de l'Union Européenne ainsi que le Liechtenstein, la Norvège et l'Islande. Elle regroupe environ 50 autorités réglementaires toutes issues de ces pays (European Medicines Agency, 2016a).

III-1-b Les textes européens qui encadrent la pharmacovigilance

Les deux premières directives majeures qui encadrent la pharmacovigilance humaine sont la directive 81/851/EEC et la directive 81/852/EEC, datant toutes les deux de 1981. Ces deux directives marquent l'apparition du système de pharmacovigilance en UE.

Avant 1995, c'est la directive 65/65/EEC qui faisait office de première directive pharmaceutique dans l'UE. Cette première directive a vu le jour à la suite des malformations congénitales provoquées par la prise du thalidomide (1960) chez les femmes enceintes. Le besoin d'organiser et d'encadrer la pharmacovigilance a alors conduit à la définition des premières procédures.

De manière chronologique, la réglementation Européenne de la pharmacovigilance peut se décrire en 4 grandes dates :

- 1981 : Instauration des directives 81/851/EEC et 81/852 EEC : c'est l'apparition du système de pharmacovigilance en UE. Il est possible d'effectuer des procédures et des concertations nationales entre les pays.
- 22 juillet 1993 : Apparition d'un règlement (EEC) 2309/1993. Il marque la création de l'EMA ainsi que la description des procédures centralisés et des reconnaissances mutuelles (1995). Ceci permet d'harmoniser et de simplifier les procédures d'AMM pour des médicaments déjà autorisés dans l'UE. Ce règlement concerne aussi bien les médicaments à usage humain que les médicaments à usage vétérinaire.
- 2000 : Cette année permet une revue de la législation à l'aide de la directive 2001/82/EC. Elle décrit notamment les procédures nationales, de reconnaissance mutuelle ainsi que les procédures centralisées. Elle abroge les directives de 1981 et permet de revoir la législation autour du médicament vétérinaire.
- 2004 : Une nouvelle législation est mise en place à l'aide de la directive 2004/28/EC qui modifie la directive 2001/82/EC. Depuis cette date le système de pharmacovigilance est renforcé et la procédure décentralisée apparaît (Woodward K.N, 2009).

Le système actuel est donc encadré par la directive 2004/28/EC mais l'année 2022 marque une nouvelle réglementation avec une harmonisation européenne du système. Cette nouvelle réglementation est abordée dans le paragraphe suivant.

III-1-c Vers une harmonisation réglementaire européenne

Une nouvelle réglementation vient de rentrer en vigueur en UE pour la gestion des médicaments vétérinaires et pour détecter plus rapidement les événements indésirables.

Cette nouvelle réglementation s'inscrit dans le règlement (UE) 2019/6 du parlement européen et du conseil, relatif aux médicaments vétérinaires. Cette réglementation abroge la directive 2001/82/CE. Ce règlement est composé de 125 pages. Cette réglementation est entrée en vigueur le 28 janvier 2022.

La pharmacovigilance vétérinaire est décrite dans le chapitre IV « Mesures postérieures à l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché », section 5 « pharmacovigilance ». La pharmacovigilance concerne l'article 73 à 81.

Dans ces articles, la notion de pharmacovigilance est rappelée ainsi que les différents effets indésirables déclarables (manque d'efficacité, effets indésirables chez les animaux ou les humains, problème de résidus). Il est décrit aussi que « *toute présomption de transmission d'un agent infectieux par un médicament vétérinaire* » doit faire office d'une déclaration de pharmacovigilance. Cette présomption de transmission d'un agent infectieux par un médicament vétérinaire est une notion relativement nouvelle et importante dans les textes.

Dans les articles 74 et 75, c'est la base de données commune de l'Union qui est décrite (définition et accès). Dans ces articles, il est mentionné que l'Agence tient à jour une base de données commune, qui détient toutes les données de pharmacovigilance. Cette base de données permet la notification et l'enregistrement des effets indésirables pour les médicaments vétérinaires de l'UE. Les résultats et les conclusions prises par les instances sur les événements indésirables, sont consignées dans cette base de données. Ce système de base de données est interconnecté entre l'Agence, les instances, les commissions, les états membres et les titulaires d'AMM. Cette interconnexion, permet une notification des effets indésirables de manière rapide et d'alerter au besoin les instances rapidement ainsi que les autres titulaires d'AMM. Dès qu'une alerte est enregistrée, les autorités compétentes peuvent réagir de manière proportionnelle à la gravité de l'événement. Cette base de données se veut efficace et elle est entièrement accessible aux autorités compétentes. Les titulaires d'AMM ont accès aux informations concernant leur spécialité dans la base de données et aux informations non confidentielles des autres titulaires d'AMM.

Les autorités compétentes et les titulaires d'AMM ont un délai de 30 jours pour notifier et enregistrer dans la base de données les événements indésirables reçus. Le délai commence le jour de la réception de l'événement indésirable (article 76).

Dans ce même article 76, suivant le type d'autorisation sur le marché du médicament (centralisé...), il est possible que des données supplémentaires doivent être récoltés par le titulaire d'AMM dans sa surveillance du médicament.

L'article 77 décrit les différentes responsabilités du titulaire d'AMM concernant le dispositif de pharmacovigilance. Cet article permet d'harmoniser cette surveillance au niveau de tous les titulaires d'AMM. Il est notamment précisé qu'un représentant compétent local doit être désigné par le titulaire d'AMM pour gérer le dispositif de pharmacovigilance. Ce représentant doit être capable de centraliser et de notifier les événements indésirables pour les faire parvenir aux autorités compétentes.

L'article 78 énumère les tâches dont est responsable la personne qualifiée en pharmacovigilance. Cette personne est en collaboration constante avec le titulaire d'AMM et les autorités compétentes pour faire des rapports sur les événements indésirables. Les personnes chargées de pharmacovigilance sont en première ligne de ce dispositif.

Cette nouvelle réglementation insiste et décrit majoritairement les nouvelles responsabilités des titulaires d'AMM et des personnes qualifiées en pharmacovigilance. Elles doivent notamment respecter les bonnes pratiques de pharmacovigilance, tenir à jour une base pour recueillir les données en lien avec la pharmacovigilance ou encore faire remonter aux agences compétentes les informations concernant la pharmacovigilance avant de les diffuser au public. La personne chargée de pharmacovigilance se doit notamment d'établir et de mettre à jour les dossiers de pharmacovigilance ou encore recueillir les effets indésirables, les compiler puis les enregistrer. En termes de pharmacovigilance, cette réglementation impacte donc fortement les titulaires d'AMM (et les personnes qu'ils désignent comme chargées de pharmacovigilance) ainsi que les autorités compétentes. Les responsabilités des autorités compétentes et celles de l'Agence sont décrites dans l'article 79.

L'article 81 s'intéresse à la gestion des signaux et sa maîtrise. Ce processus de gestion des signaux a pour but d'améliorer la remontée des événements indésirables et de manière précoce et d'évaluer constamment la balance bénéfice-risque d'un médicament ou de s'apercevoir d'un nouvel effet indésirable. Ce processus de gestion est enregistré au moins une fois par an sur la base de données européenne par le titulaire d'AMM. Les autorités compétentes peuvent demander à tout moment une analyse des signaux concernant un médicament, si un doute concernant la balance bénéfice-risque est présent notamment.

A son échelle, le praticien vétérinaire est moins impacté par ce texte.

Finalement, cette nouvelle réglementation a pour but d'harmoniser la réglementation autour du médicament vétérinaire dans toute l'UE. Cette harmonisation a aussi pour objectif une simplification de la réglementation par des textes plus concis et précis s'inscrivant dans une démarche « *One Health* ». La nouvelle base de données et les responsabilités ont pour but d'avoir un système efficace et rapide, rendant les alertes accessibles plus facilement (Journal officiel de l'Union européenne, 2018).

III-1-d La base de données Européenne : EudraVigilance®

Cette base de données est conçue pour le grand public pour permettre à ce dernier de consulter les rapports des événements indésirables inspectés. Elle s'intéresse à la fois aux événements indésirables pendant la conception du médicament notifiés par les promoteurs d'essais cliniques interventionnels ou encore aux événements indésirables en post-AMM. Elle est aussi utilisée par les autorités compétentes et les instances européennes pour évaluer les risques autour des événements signalés.

EudraVigilance® est créée en 2012 par l'EMA, en premier lieu pour les médicaments à usage humain. En 2019, elle s'est vu étendre aux médicaments vétérinaires.

Cette base de données est mise à disposition du public. Plusieurs informations sont disponibles en lien avec des événements indésirables d'un médicament vétérinaire. Les données sont totalement descriptives et ne permettent en aucun cas de conclure sur un potentiel risque lié à un médicament. Les données ne tiennent pas compte des possibles liens de cause à effet entre le médicament et les signes observés sur le terrain et ni du nombre d'animaux exposés. Il n'est donc pas possible de conclure sur l'implication d'un médicament dans des événements indésirables sur la seule base de ces informations. Une évaluation scientifique complète est nécessaire par les autorités compétentes (ANSES-ANMV, 2019).

La recherche peut s'effectuer par le nom du médicament. Sur ce médicament, plusieurs informations sont disponibles (espèces affectées, répartition européenne, type de déclaration...).

Les signaux enregistrés sur cette base de données sont aussi évalués par le PRAC et il peut décider d'une mesure réglementaire si besoin. Les données de la base sont évaluées et analysées toutes les 2 à 4 semaines environ par les autorités. Les titulaires d'AMM utilisent aussi cette base de données. L'objectif principal est la transparence vis-à-vis du public sur les notifications d'effet indésirable.

Finalement, le dispositif de pharmacovigilance au niveau européen comprend une instance importante : l'EMA et sa réglementation est en cours d'évolution avec une nouvelle harmonisation. Nous allons maintenant nous intéresser aux instances françaises qui régissent la pharmacovigilance ainsi que la réglementation française, découlant directement de la réglementation européenne.

III-2 Au niveau du territoire français

III-2-a Les instances qui gèrent la pharmacovigilance française

Comme vu dans la partie I, L'ANSES est l'agence française se consacrant à la sécurité sanitaire des aliments que ce soit pour les humains mais aussi pour les animaux. L'ANMV est une agence se trouvant au sein de l'ANSES. Ces deux entités fonctionnent en collaboration. L'ANSES-ANMV est aussi au cœur du dispositif de pharmacovigilance vétérinaire car c'est elle qui gère la pharmacovigilance que ce soit au niveau des déclarations, des notifications, des alertes, des mises à jour ou encore des rapports annuels. Elle traite les déclarations et elles s'occupent, si besoin, de regrouper des comités scientifiques pour évaluer les dossiers de pharmacovigilance ainsi que les risques associés.

L'ANSES-ANMV met à jour une base de données des cas de pharmacovigilance vétérinaire et collabore au niveau européen avec l'EMA. Cette collaboration permet notamment d'alimenter la base de données européennes Eudravigilance[®].

Le centre de pharmacovigilance de l'ANMV est situé à l'ANSES-ANMV de Fougères (35) depuis la création de l'ANMV en 1995.

L'agence de Fougères emploie environ 80 personnes. Le département de pharmacovigilance est composé de 8 personnes (sans compter les managers). Le département se compose de 4 experts vétérinaires ainsi que de 4 autres agents.

L'ANSES-ANMV est donc l'acteur central national français en ce qui concerne la pharmacovigilance vétérinaire et le médicament vétérinaire dans sa généralité. L'ANSES-ANMV contient en son sein plusieurs commissions et comité en lien avec le médicament vétérinaire et la pharmacovigilance.

Avant 2010, c'est la Commission Nationale de Pharmacie Vétérinaire (CNPV) qui était chargée d'évaluer et de recueillir les données de pharmacovigilance et de proposer des mesures correctives. Cette entité faisait partie de l'ANSES-ANMV. Depuis 2011, la CNPV est intégrée dans le CNMV.

La Commission Nationale des Médicaments Vétérinaires (CNMV) a permis de fusionner le CNPV et la commission d'AMM vétérinaire depuis le décret n°2010-871 du 26 juillet 2010. Cette CNMV est composée de plusieurs membres de droits (personnel de la DGAL, de la DGS...) ainsi que de plusieurs experts nommés. La CNMV est consultée pour donner son avis et évaluer les demandes d'AMM vétérinaire, les demandes d'ATU, les données de pharmacovigilance ainsi que les rapports d'événements indésirables. Il peut aussi être sollicité lors des demandes de renouvellement d'AMM.

La CNMV peut aussi directement s'adresser à l'ANSES-ANMV pour alerter sur des médicaments et demander des analyses plus approfondies (ANSES-ANMV, 2013)

L'ANSES-ANMV peut à tout moment demander un avis et se saisir ce comité spécifique. Récemment et en complément du CNMV, l'ANSES-ANMV a créé un nouveau comité qu'il est possible de solliciter : le Comité de Suivi des Médicaments Vétérinaires (CSMV).

De même que la CNMV, le CSMV se trouve au sein de l'ANSES-ANMV. Ce comité est composé de plusieurs personnes ayant des connaissances importantes sur le médicament vétérinaire et son utilisation. Le CSMV a pour mission de donner des recommandations et un avis à l'ANMV, quand ce dernier le consulte. Ce comité se réunit plusieurs fois par an et traite

aussi des sujets d'actualités (disponibilité du médicament vétérinaire, dispositif de pharmacovigilance...).

En dehors de celui de l'ANSES-ANMV, il existe un autre centre de pharmacovigilance en France, encore en activité. C'est le CPVL qui est situé au sein de l'Ecole vétérinaire de Lyon (Vet Agro sup) et est financé par l'ANSES-ANMV. Ce centre a été créé en 2001 à la suite d'un accord entre Vet Agro Sup Campus Vétérinaire de Lyon et l'ANSES-ANMV. Le CPVL reçoit et traite les déclarations de pharmacovigilance avant de les transmettre à l'ANSES-ANMV (Buronfosse-Roque *et al.*, 2012). Ce centre est aussi disponible téléphoniquement pour répondre aux interrogations des déclarants. Le CPVL est un intermédiaire possible entre le déclarant et l'ANSES-ANMV et est une voie de recueil de données d'effets indésirables sur le terrain (Orand, 2014).

Avant 2010, il était aussi possible de s'adresser au Centre de Pharmacovigilance de l'Ouest situé à Nantes pour faire une déclaration d'évènement indésirable vétérinaire. Il n'est actuellement plus en service.

Il existe aussi une transmission des données concernant les cas humains entre l'INVS, l'ANSM et l'ANSES-ANMV.

En médecine humaine, c'est l'ANSM qui est l'établissement public de santé s'occupant de la sécurité du médicament et des produits humains. Cet établissement collabore aussi avec l'ANSES-ANMV pour les cas humains enregistrés dans les déclarations de pharmacovigilance vétérinaire. C'est l'Institut nationale de veille sanitaire qui déclare les cas humains à l'ANSES ANMV.

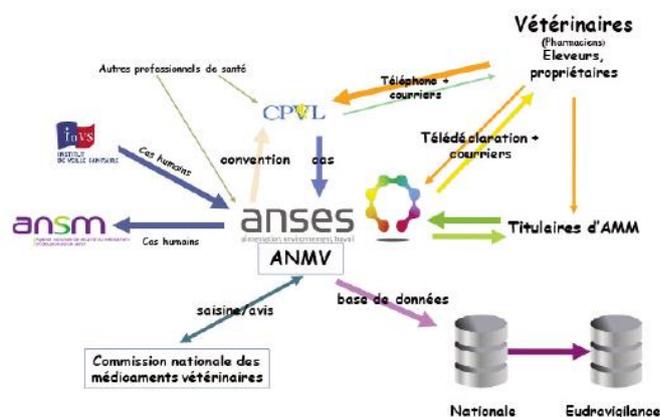


Figure 4 : Le système de pharmacovigilance en France (Orand, 2014) et (ANSES-ANMV, 2012)

La Figure 4 permet d'apprécier de manière schématique les liens étroits et les canaux de communication entre les instances.

III-2-b Le droit français qui encadre le dispositif

Le dispositif est en place légalement, à la suite des directives de l'UE, depuis 1999 mais il est pleinement opérationnel depuis 2001-2002, bien que la pharmacovigilance humaine soit en place depuis plus longtemps en France. Les deux grandes directives qui ont encadré la pharmacovigilance au niveau Européen sont les directives décrites précédemment.

En France, la pharmacovigilance vétérinaire est sous la responsabilité de deux ministères : celui de la santé (Ministère de la solidarité et de la santé en 2022) et celui de l'agriculture (Ministère de l'agriculture et de l'alimentation en 2022). Le médicament vétérinaire est encadré légalement du Code de la Santé Publique.

Dans le Code de la santé publique, la pharmacovigilance vétérinaire est décrite dans la cinquième partie, le livre premier, titre IV, chapitre I, section 9 pharmacovigilance vétérinaire. Les articles R5141-89 à R5141-110 sont les articles qui encadrent ce dispositif, ils sont composés de deux sous sections.

Une nouvelle réglementation européenne vient de voir le jour à l'aide du règlement (UE) 2019/6 autour de la pharmacovigilance. Ce texte est transposé en France dès janvier 2022.

III-3 La place importante des laboratoires

En plus de la place importante des autorités européenne et française dans le dispositif de pharmacovigilance, les laboratoires possèdent aussi un rôle central dans la pharmacovigilance.

Chaque laboratoire pharmaceutique titulaire ou exploitant une nouvelle spécialité est chargé de suivre la pharmacovigilance autour de son médicament et de soumettre régulièrement aux autorités compétentes des rapports de sécurité (« *Periodic Safety Update Reports*, PSURs).

Des personnes sont spécifiquement employées pour suivre et se charger des dossiers de pharmacovigilance dans les entreprises pharmaceutiques. Le service de pharmacovigilance regroupant ces personnes, est en lien avec l'ANSES-ANMV. Des responsables de pharmacovigilance doivent être nommés et déclarés dans le dossier de demande d'AMM.

Tous les 6 mois, le laboratoire pharmaceutique doit transmettre un rapport concernant la pharmacovigilance et les déclarations d'effets indésirables sur ces médicaments à l'aide d'un PSUR pendant les deux premières années de commercialisation à l'ANSES- ANMV. Puis annuellement les deux années suivantes et enfin tous les 3 ans.

Le PSUR peut aussi être demandé de manière immédiate par les instances à un laboratoire pharmaceutique. Le laboratoire peut aussi décider de déclarer immédiatement un effet indésirable constaté comme grave aux instances, notamment quand celui-ci impacte fortement la balance bénéfice-risque du médicament.

Le PSUR est un document permettant notamment de fournir des informations actualisées et de terrain sur l'innocuité des médicaments vétérinaires, à des dates fixes. Il permet aussi de récapituler les événements indésirables autour d'un médicament et joue un rôle clé dans l'évaluation de la balance bénéfice/risque. Dans ce document, tous les événements reçus par le laboratoire et en lien avec le médicament sont répertoriés. Ce PSUR est accompagné d'un rapport sur le bénéfice/risque de la molécule à la vue des nouvelles données de sécurité répertoriées. Les événements indésirables enregistrés dans le PSUR peuvent provenir de l'utilisation du médicament dans le monde entier. Le laboratoire pharmaceutique se doit de se tenir informé de tout événement lié à son médicament, même quand ce dernier est utilisé à l'étranger (Colmar, 2014).

“Dans le monde”

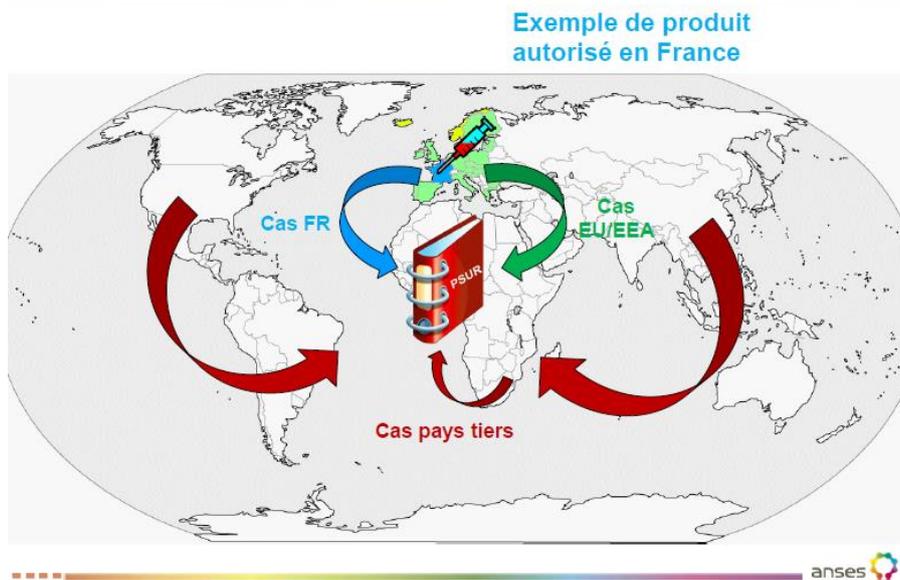


Figure 5 : Regroupement de toutes les données concernant un médicament dans le PSUR, quel que soit le pays d'utilisation (Colmar, 2014)

Le PSUR est aussi nécessaire pour le renouvellement de l'AMM d'un nouveau médicament au bout de 5 ans de commercialisation.

Les chargées de pharmacovigilance des laboratoires peuvent s'aider du logiciel Sentinel-vet® pour avoir une seule base de données concernant la pharmacovigilance.

Aussi, il existe depuis 2014, une décision accompagnée de son annexe décrivant les Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance (BPP). Elles sont applicables pour les exploitants des médicaments et les titulaires des AMM. Ces BPP ont été établies par la direction générale de l'ANSES-ANMV. Les laboratoires sont donc les premiers concernés par ses bonnes pratiques.

Les BPP se composent de 6 chapitres et décrivent les pratiques autour la pharmacovigilance vétérinaire de la conception à la commercialisation du médicament.

- 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.

Les établissements concernés sont aussi susceptibles d'être contrôlés par l'ANSES ANMV en matière de pharmacovigilance.

IV- A l'échelle du praticien vétérinaire et du territoire français

Pour décrire de manière la plus concrète et complète les pratiques des vétérinaires en matière de pharmacovigilance chez les animaux de production, nous allons maintenant nous intéresser à la pharmacovigilance à l'échelle du praticien vétérinaire (formation continue, devoir, les différents supports de déclaration) puis ensuite nous observerons les différentes données chiffrées disponibles en terme de pharmacovigilance chez les animaux de production, à l'aide des rapports annuels de l'ANSES-ANMV. Ces informations, nous seront nécessaires pour produire et comprendre l'étude présentée dans la deuxième partie de cette thèse.

IV-1 La pharmacovigilance au long de la carrière du praticien vétérinaire

IV-1-a Pharmacovigilance et formation initiale vétérinaire

Au cours du cursus vétérinaire et dans chaque école, les étudiants sont formés sur la réglementation qui entoure le médicament vétérinaire. Au cours de ces cours, le dispositif de pharmacovigilance est expliqué aux étudiants et des exemples concrets sont exposés.

Par exemple, à l'Ecole nationale vétérinaire d'Alfort, c'est en seconde année que le sujet est le plus exposé. Des cours par l'intermédiaire de classe virtuelle sont proposés ainsi qu'un exercice de simulation de télédéclaration pour chaque élève. Un polycopié est aussi disponible pour approfondir le sujet en complément de la classe virtuelle. L'exercice de simulation est effectué grâce à la plateforme élève de l'ANSES-ANMV mise à disposition des écoles vétérinaires françaises. Un exercice virtuel de pharmacovigilance est disponible pour les élèves sur la plateforme de l'école « Marco-Vigilant ». Cet exercice permet aux élèves de se confronter à une simulation d'évènement indésirable. Au cours de la quatrième année, lors d'un cours sur la pharmacologie pratique, la notion de pharmacovigilance est de nouveau abordée.

En ce qui concerne l'ONIRIS et selon le Pr Pouliquen, c'est essentiellement en troisième année (VET3) que le sujet de la pharmacovigilance est exposé. Dans cette école, la pharmacovigilance est enseignée depuis environ 15 ans mais c'est dans les 5 dernières années qu'elle est développée au cours d'un TD lors de la troisième année. Ce TD se déroule sous forme d'un jeu de rôle. Les élèves peuvent s'entraîner sur la plateforme élève de télé déclaration de pharmacovigilance de l'ANSES avant ou pendant ce TD. Il n'y a pas eu de conférence récente sur ce sujet dans cette école. Lors de la première semaine des internes canines dans cette école, un rappel théorique sur la pharmacovigilance est effectué.

Pour l'Ecole nationale vétérinaire de Toulouse et selon le Dr Jaeg, la pharmacovigilance est abordée en troisième année lors d'un cours et d'un TD ainsi qu'en quatrième année au cours d'un TD. Ce sujet est abordé depuis que la pharmacovigilance existe. La partie sur la pharmacovigilance est intégrée dans le cours du droit sur le médicament. Les élèves s'entraînent sur le site élève de télé déclaration de pharmacovigilance de l'ANSES en quatrième année. En septembre 2020, une conférence sur le thème de la pharmacovigilance a été faite par un intervenant de l'ANMV. Cette conférence était proposée pour les quatrièmes et cinquièmes années ainsi que les internes.

Pour VetAgroSup, et selon le Pr Berny, le sujet est abordé au cours de la deuxième année avec une présentation lors d'un cours et pendant la troisième année avec un cours spécifique durant 45 minutes. Il y a aussi un TD pendant la A3 qui aborde la pharmacovigilance pendant 1 heures 30. C'est aussi pendant la troisième année que les élèves s'entraînent sur le site élève de télédéclaration. Dans cette école, c'est depuis 2001 que les élèves sont sensibilisés sur le sujet. Un rappel sur le sujet est effectué en clinique à l'aide d'une matinée

pharmacie et pendant le passage des étudiants en pharmacie pour la délivrance des médicaments vétérinaires.

L'enseignement de la pharmacovigilance pendant le cursus vétérinaire représente donc dans toutes les écoles une part importante des cours de pharmacie. Les quatre écoles vétérinaires de France enseignent cette discipline et utilisent le site élève de télédéclaration de l'ANSES-ANMV. Les élèves sont sensibilisés sur cette notion plusieurs fois au cours de leur cursus, que ce soit en théorie ou bien pendant la clinique avec des rappels de la notion. Les enseignants de pharmacie sont en constante communication et s'efforcent de trouver des supports d'enseignement ludiques pour faciliter l'apprentissage. Le module d'exercice virtuel «Marco-Vigilant » proposé pour les étudiants, est née d'une collaboration entre les ENV.

IV-1-b Un devoir déontologique pour le praticien vétérinaire

Selon le Code déontologie, dans la Sous-section 3, Paragraphe 1, Sous paragraphe 1, Article R-242-46 « pharmacie », il est notifié que : « Il doit participer activement à la pharmacovigilance vétérinaire dans les conditions prévues par le Code de la santé publique » (Ordre des vétérinaires, 2015).

C'est plus qu'une démarche mais bien un devoir de faire preuve de pharmacovigilance dans son exercice de la médecine vétérinaire. Toute suspicion d'effet indésirable ou de manque d'efficacité doit faire l'office d'une déclaration de pharmacovigilance.

De plus, tout au long de son exercice de la médecine vétérinaire, le praticien doit tenir à jour ses connaissances pour prodiguer les meilleurs soins possibles à l'animal. Il doit faire l'objet d'une formation continue au cours de ses années d'exercices, formation au cours de laquelle, ses connaissances sur le médicament évoluent ainsi que celle sur le dispositif de pharmacovigilance. Il peut participer à des congrès, des conférences, dont certains traitent de la pharmacovigilance.

Par exemple, dans le cadre de cette formation continue et depuis 2013, il est organisé des modules pour les vétérinaires sanitaires. Un module traite notamment des notions de l'antibio-résistance et de la pharmacovigilance. Néanmoins, il existe une diminution du nombre de participants entre 2013 et 2015 selon les rapports annuels de pharmacovigilance de l'ANSES-ANVM de 2013 et 2015.

IV- 2 La déclaration de pharmacovigilance vétérinaire

IV-2-a Les multiples procédures de déclaration possibles pour le praticien

Depuis quelques années, il est possible d'effectuer sa déclaration de pharmacovigilance grâce à la télédéclaration via un site spécifique mis à disposition de tous. La télédéclaration est disponible sur le site de l'ANSES-ANMV à l'adresse suivante : <https://pharmacovigilance-anmv.anses.fr/>. Cette télédéclaration est décrite dans la partie suivante.

Il est aussi possible de déclarer un événement indésirable à l'ANSES-ANMV par l'intermédiaire d'un formulaire papier disponible à l'adresse citée ci-dessous et en annexe 1. Ce formulaire est disponible en deux exemplaires pour une déclaration individuelle ou collective. C'est le même formulaire qui est a renvoyé au CPVL pour la déclaration papier.

Il est aussi possible d'effectuer sa déclaration au CPVL par téléphone. A la suite de cet appel, une fiche doit être envoyée en retour au CPVL avec les informations recueillies de manière exhaustive (Fresnay, 2018a).

Il y a quelques années, il était aussi possible de faire sa déclaration de pharmacovigilance au CPVO situé à Nantes. Ce centre recevait les déclarations de pharmacovigilance papier ou bien par appel téléphonique. Il est actuellement fermé (Enriquez, 2008).

Un autre moyen d'effectuer sa déclaration de pharmacovigilance est de prévenir par un moyen de communication (e-mail, téléphone...), le laboratoire en charge du médicament.

Des vétérinaires déclarent directement les effets indésirables au laboratoire s'occupant de la spécialité. Cette démarche volontaire peut être motivée par le fait que les laboratoires peuvent subventionner des analyses ou encore des autopsies. Ces analyses peuvent aboutir sur des conclusions permettant au vétérinaire de comprendre les faits. Les laboratoires pharmaceutiques déclarent les événements indésirables de manière périodique par l'intermédiaire des PSURs.

Enfin, il est possible de faire remonter au pharmacien humain un événement indésirable en lien avec un médicament vétérinaire. Le pharmacien peut effectuer la déclaration de pharmacovigilance.

Les personnes chargées de pharmacovigilance vétérinaire, par exemple les personnes du CPVL ou les chargés de pharmacovigilance des laboratoires, possèdent un logiciel nommé « Sentinel-Vet[®] ». Ce logiciel a été créé en 1992 pour les chargés de pharmacovigilance. Il possède notamment un modèle d'aide à l'imputation des médicaments sur la base de certains critères. Ce logiciel est une base de données permettant aussi aux personnes concernées de générer des fichiers de pharmacovigilance, faire de comparaison et des suivis de données sur les déclarations. Le logiciel permet aussi d'avoir un accès aux dates des PSURs, pour assurer un suivi optimal de ces derniers.

IV-2-b La télédéclaration sur le site de l'ANSES-ANMV

La télédéclaration se déroule en plusieurs étapes. Il est possible de télédéclarer en se créant un compte ou non sur le site <https://pharmacovigilance-anmv.anses.fr/>.

- 1) Le premier onglet à remplir par le vétérinaire concerne les informations personnelles (nom, prénom, adresse, coordonnées...). Cet onglet est important dans la traçabilité de la déclaration de pharmacovigilance et pour pouvoir contacter le déclarant. Le déclarant pourra être contacté pour une demande d'information supplémentaire ou pour un retour sur la déclaration. C'est dans cet onglet que le déclarant s'identifie (vétérinaire, propriétaire...)

Ce choix prouve bien qu'il n'y a pas que les ayants droits du médicament vétérinaires qui peuvent faire une déclaration, mais bien toutes personnes ayant constaté un événement indésirable à travers un médicament vétérinaire.

- 2) Le second onglet nommé : « initialisation », demande les informations générales sur la déclaration. C'est dans cet onglet, que le type de déclaration doit être coché (manque d'efficacité, effet indésirable...), c'est primordial pour le vétérinaire d'avoir identifié le problème en cause menant à la déclaration.

L'identification de l'animal ou des animaux est demandé, ceci permettant d'assurer la traçabilité et l'identification. Le logiciel demande de spécifier les animaux traités, les animaux avec un événement indésirable ainsi que les animaux morts.

L'état de santé en amont du traitement de l'animal traité est demandé car il peut jouer un rôle dans l'évènement indésirable. Il est important de connaître tous ces éléments sur les animaux touchés, pour pouvoir exclure ou non une relation de cause à effet du médicament.

- 3) Le troisième onglet est : « médicament ». Cet onglet demande toutes les informations du médicament administré de manière très exhaustive.
La voie d'administration ainsi que le site d'administration est demandé. Cela permet de se rendre compte si c'est une voie d'administration hors RCP est utilisée
Les antécédents avec ce médicament sont demandés (s'il y a déjà eu une utilisation et des réactions...).
- La personne administrant le traitement doit être notée, car la facilité d'administration d'un médicament n'est sensiblement pas la même entre un propriétaire/éleveur et un vétérinaire.

Les onglets 2 et 3 sont donc importants pour identifier le médicament utilisé mais aussi son utilisation. Un médicament dans un mauvais contexte d'utilisation peut produire des évènements indésirables sans que la molécule ne soit remise en cause.

- 4) Le quatrième onglet est « évènement indésirable ». Cette page permet à la personne de décrire l'évènement indésirable. C'est important pour identifier les faits concernant l'évènement indésirable.
Les mesures thérapeutiques mises en place ainsi que les investigations déjà effectuées doivent être décrites (analyse sanguine, autopsie...)

Ce formulaire est donc un formulaire exhaustif qui demande beaucoup de renseignements. Avant de le remplir, il est important d'en prendre connaissance et de rassembler les informations nécessaires pour être le plus complet possible dans sa déclaration. Une déclaration complète sera d'autant plus facile à analyser et à comprendre pour les autorités.

IV-3 L'évaluation de cette déclaration

IV-3-a L'évaluation de la balance bénéfico-risque

Une fois la déclaration de pharmacovigilance effectuée, la déclaration est évaluée par les autorités.

La notion de balance bénéfico-risque permet d'évaluer le bénéfice : « l'effet positif qu'il soit préventif ou bien curatif » d'un médicament sur la santé animale par rapport aux risques potentiels que ce même médicament peut engendrer. Chaque molécule peut représenter un danger si elle n'est pas utilisée dans des conditions spécifiques avec des dosages particuliers et chez une espèce cible. Comme l'alchimiste-médecin suisse Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim le disait : « *Tout est poison, rien n'est poison : c'est la dose qui fait le poison* ».

Cette notion est une première fois abordée en pré-AMM notamment dans le questionnement pour la commercialisation d'un médicament. Un médicament peut être mis sur le marché si cette balance est considérée comme favorable par les instances publiques.

Cette balance est de nouveau évaluée quand un effet indésirable est rencontré au cours de la vie du médicament vétérinaire. La pharmacovigilance permet donc d'évaluer cette balance sur le terrain après la mise sur le marché du médicament (Enriquez, 2008).

Si une imputabilité ainsi qu'une cause à effet sont prouvées entre un effet indésirable et le médicament alors cette balance est ré évaluée. Ce rapport bénéfice-risque est ré-évalué au besoin, quand le degré d'implication d'un médicament dans un effet indésirable est prouvé de manière relativement forte. Ce rapport est aussi ré-évalué quand les effets indésirables sont considérés comme très grave même si ils sont peu nombreux (mortalité...). La balance bénéfice risque ne se traite donc pas au niveau individuel (contrairement à l'imputabilité du médicament) mais se traite à l'échelle des animaux ou du troupeau traité avec ce médicament (Orand, 2014).

Cette analyse du rapport bénéfice risque prend en compte plusieurs paramètres : la gravité et le nombre des effets indésirables, l'évolution au cours du temps des déclarations d'effet indésirable de la spécialité, les animaux impliqués ainsi que le nombre, le profil cinétique et pharmaco-toxicologique de la molécule.

Cette analyse de la balance permet ensuite de choisir la mesure corrective la plus adaptée (retrait du médicament, suspension temporaire, modification du RCP, renforcement de la surveillance...) (Orand, 2014).

Le bénéfice risque d'un médicament est de nouveau évalué lors du renouvellement de la demande d'AMM avec l'analyse des données de pharmacovigilance (Blanchet *et al.*, 2011).

IV-3-b Le degré d'implication du médicament suite à l'évaluation du dossier

Le degré d'implication d'un médicament dans un évènement indésirable se classe selon le système ABON (Tableau 2). Ce système a été élaboré par le CVMP sur la demande de la Commission Européenne. Cette imputabilité ainsi que son classement sont permises grâce à la confrontation des données de pharmacovigilance à l'ensemble des données disponibles tel que la bibliographie et les rapports de recherche (Keck et Ibrahim, 2002).

Le comité scientifique de l'EMA (CVMP) a publié en 2004 un rapport donnant les lignes directrices (*un guidelines*) à suivre pour calculer le degré d'imputabilité d'un médicament par rapport à l'effet indésirable observé. Puis en 2013, ce même comité a mis à jour ses lignes directrices en publiant cette fois-ci des recommandations pour calculer le degré d'imputabilité. Le but de ces recommandations est d'avoir une approche commune pour calculer le degré d'imputabilité d'un médicament.

Les recommandations se composent d'une partie questionnaire. Cette partie pose des questions concernant le médicament, les effets, les espèces, le temps d'observation des effets... A chaque réponse émise, une lettre est associée, permettant au final de donner une note globale concernant l'imputabilité. C'est un réel arbre de décision qui est proposé (European Medicines Agency, 2013) , (European Medicines Agency, 2004).

Plusieurs facteurs sont pris en compte dans l'imputabilité selon (Fresnay, 2018b) :

- L'association dans le temps : celle-ci peut prendre en compte une éventuelle reprise ou disparition des symptômes lors de l'arrêt du traitement ou lors d'une administration répétée. La correspondance anatomique est aussi un critère pris en compte à savoir le site d'injection ou le site d'application pour un traitement topique.

- Le profil pharmacologique de la molécule ainsi que la toxicologie.
- Les éléments cliniques ou pathologiques. Ceux-ci peuvent être caractéristiques car ils sont déjà connus comme effets indésirables lors des tests en pré-AMM
- Les autres causes possibles pouvant expliquer le phénomène observé doivent être exclus.
- La fiabilité et l'exhaustivité de la déclaration sont deux éléments importants pour la prise en compte de l'évènement indésirable.
- La relation dose à effet avec la mesure quantitative du degré de contribution du médicament pour le développement d'un effet indésiré.

Tableau 2 : Catégories d'imputabilité d'un médicament et lettre associée (European Medicines Agency, 2013)

Lettre associée	Catégorie d'imputabilité	Commentaires
A	Probable	Les informations sont suffisantes et fiables et aucune autre explication n'est plausible. Ces informations démontrent une association dans le temps entre la molécule imputée et les effets observés. Les effets indésirables sont en corrélation avec le profil pharmacologique et toxicologique de la molécule.
B	Possible	La molécule suspectée est possiblement responsable des effets observés or les données ne permettent pas de la classer en catégorie A.
O1	Non concluant	Les informations ne permettent pas de conclure sur l'imputabilité. Il est possible que les informations soient peu fiables ou insuffisantes.
O	Non classable	
N	Improbable	Les informations et les données disponibles sont suffisantes pour conclure que le médicament n'est pas responsable de l'effet indésirable observé.

Les imputations A et B correspondent le plus souvent à des effets indésirables déjà connus. Sur l'année 2012, ces deux catégories regroupent 59% des déclarations. Les imputations O et O1 représentent 31% des déclarations de 2012 (ANSES-ANMV, 2013).

IV-4 Les chiffres des rapports annuels de l'ANSES-ANMV

Chaque année l'ANSES publie sur le site internet un rapport de surveillance des médicaments vétérinaires en post AMM. Ce rapport concerne notamment la pharmacovigilance de l'année précédente. Il est publié chaque année aux environs de novembre. Ce rapport est disponible

au grand public. Le but est de rendre accessible toutes les conclusions sur les données de pharmacovigilance vétérinaire. Pour le praticien, c'est une source non négligeable d'informations importantes qui va permettre à ce dernier d'adapter sa pratique et d'être pharmacovigilant.

Dans ce rapport, la pharmacovigilance est décrite mais aussi tout ce qui entoure la surveillance d'un médicament en post AMM (la publicité, le marché du médicament, le lien entre l'ANSES et la surveillance, les ruptures de stock...).

Concernant la pharmacovigilance, chaque rapport propose une vision d'ensemble sur l'année de manière similaire d'une année sur l'autre. Cette conformation permet de comparer et de se rendre compte des différences d'une année sur l'autre.

Dans ce bilan, le nombre de déclaration est fourni sur l'année ainsi que l'évolution à l'aide d'un diagramme. Un biais persiste dans ces dossiers de pharmacovigilance car ils prennent en compte uniquement les cas considérés comme grave. Il existe en moyenne par an environ 2000 cas considérés comme non grave et qui ne sont pas pris en compte dans les rapports annuels.

La typologie des déclarations est décrite (effets indésirables, manque d'efficacité...) ainsi que son évolution.

Un tableau nous permet d'apprécier les catégories de médicament impliquées en général ou dans chaque espèce. Ce tableau permet à chaque type de praticien de retrouver les données qui peuvent l'intéresser dans sa spécialité (vétérinaire dans les animaux de production, vétérinaire apicole...).

Dans un autre paragraphe, l'ANSES décrit ce qui a été réalisé autour de la pharmacovigilance chez les praticiens ou encore les étudiants vétérinaires. Ce paragraphe permet d'apprécier la formation continue mise en œuvre pour les praticiens (ou futurs) autour de la notion de pharmacovigilance.

Un paragraphe de conclusion permet de revenir sur les grandes lignes du rapport et d'évoquer les événements futurs en lien avec la surveillance post AMM du médicament vétérinaire.

IV-4-a Les animaux de production concernés par les rapports de pharmacovigilance

Le système de pharmacovigilance concerne tous les animaux : de compagnie, de production, faune sauvage...

Dans cette thèse, l'utilisation de « animaux de production » ou « animaux de rente » exclus les chevaux et les ânes. En effet, leur place socio-culturelle dans notre société est en faveur d'animaux de compagnie.

Les animaux de production ne sont pas les premiers concernés par la déclaration de pharmacovigilance. Ce sont les chiens et les chats qui ont le plus de déclaration. Les bovins sont à la troisième place concernant le nombre de déclarations de pharmacovigilance. En 2016, les déclarations chez les bovins représentaient 8,6 % des déclarations de pharmacovigilance (Fresnay, 2018a).

Les ruminants tels que les bovins laitiers, allaitants sont concernés ainsi que les ovins et les caprins. Les monogastriques sont aussi surveillés (volailles, porcins). Dans les volailles, toutes les catégories sont concernées (poulet de chair, dinde, poule pondeuse).

Bien qu'ils soient peu impliqués dans les déclarations de pharmacovigilance, les poissons, les abeilles et lapins de chair sont aussi pris en compte. Ces espèces mineures apparaissent dans les rapports à partir de 2016.

IV-4-b Les déclarations par an (depuis 2011) de toutes les espèces et des animaux de production

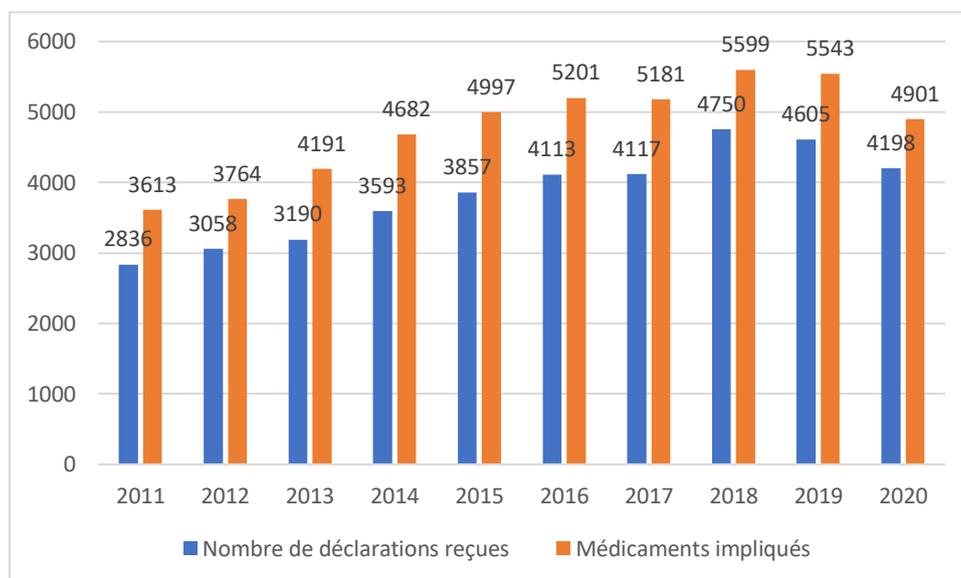


Figure 6 : Evolution des déclarations de pharmacovigilance vétérinaire sur 9 ans (ANSES-ANMV, 2012 ; ANSES-ANMV, 2013 ; ANSES-ANMV 2014 ; ANSES-ANMV, 2015 ; ANSES-ANMV, 2016b ; ANSES-ANMV, 2017 ; ANSES-ANMV, 2018 ; ANSES-ANMV, 2019 ; ANSES-ANMV, 2020 ; ANSES-ANMV, 2021a).

Il est à noter qu'en 2012, qu'il y a une légère surestimation des déclarations. En effet, dans le cadre de la préparation d'un communiqué de presse autour du SERESTO[®], il a été pris en compte 149 cas considérés comme non grave en plus. Sans la prise en compte de ces cas, par rapport à l'année 2011, il n'y aurait que 73 déclarations en plus (ANSES-ANMV, 2013)

Depuis la création des rapports de pharmacovigilance en 2011, il y a une augmentation constante du nombre de déclarations reçues et des médicaments impliqués (Figure 6). En effet, une déclaration pouvant impliquer plusieurs médicaments, ce nombre n'est pas similaire.

Entre 2019 et 2020, une légère décroissance du nombre de déclarations reçues (et de médicaments impliqués) est notable et est de 9% par rapport à 2019. Cette décroissance s'explique par la crise sanitaire en lien avec la Covid-19. C'est plus particulièrement l'effet confinement en 2020 qui est responsable de cette baisse (Figure 6) (ANSES-ANMV, 2021a).

Pour chaque espèce de production, nous allons nous intéresser à l'évolution du nombre de médicaments impliqués chaque année dans la pharmacovigilance. Nous prendrons ce nombre car il est disponible sur chaque rapport pour chaque espèce et est plus représentatif que le nombre de déclaration de pharmacovigilance car une déclaration peut concerner plusieurs médicaments. Les données des graphiques sont issues des rapports annuels de pharmacovigilance de l'ANSES-ANMV.

Chez les bovins :

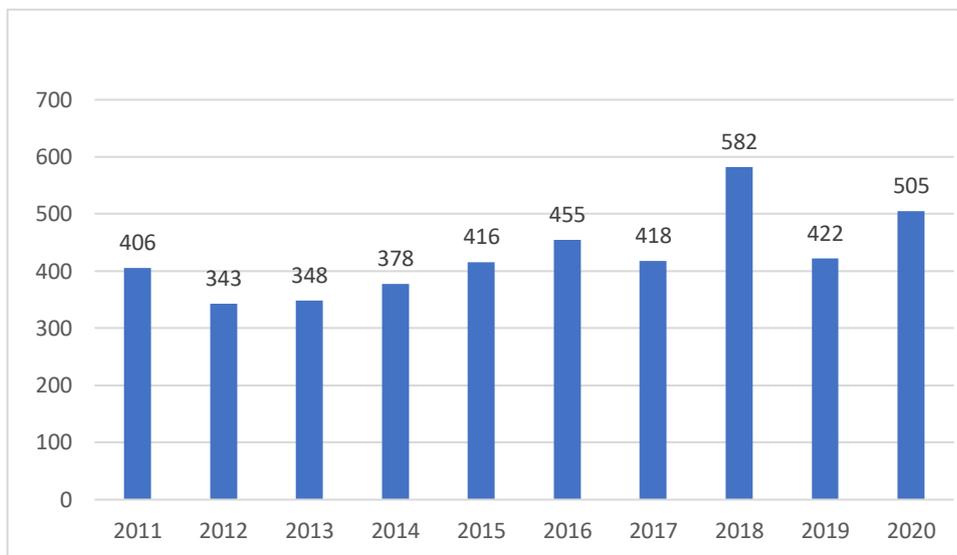


Figure 7 : Evolution du nombre de médicaments impliqués dans les déclarations de pharmacovigilance chez les bovins (ANSES-ANMV, 2012 ; ANSES-ANMV, 2013 ; ANSES-ANMV 2014 ; ANSES-ANMV, 2015 ; ANSES-ANMV, 2016b ; ANSES-ANMV, 2017 ; ANSES-ANMV, 2018 ; ANSES-ANMV, 2019 ; ANSES-ANMV, 2020 ; ANSES-ANMV, 2021a).

D'après la Figure 7, il est possible de mettre en évidence un nombre de médicaments impliqués en augmentation jusqu'à 2018 puis une légère décroissance. Par conséquent, il y a eu sur cette période une augmentation du nombre de déclarations de pharmacovigilance chez les bovins. Entre 2011 et 2020, le nombre de médicaments impliqués dans ses déclarations était toujours supérieur à 343 mais n'a jamais dépassé les 590.

En 2019, une décroissance est notable s'expliquant en partie par un arrêt temporaire de transmission des cas humains par le centre anti-poison humain, en lien avec un changement de logiciel (ANSES-ANMV, 2020). Aussi, la crise sanitaire en lien avec la Covid-19 ainsi que le confinement a eu un impact négatif sur les déclarations de pharmacovigilance.

Ce sont les bovins qui font l'objet de plus de déclarations de pharmacovigilance par an chez les animaux de production, devant les ovins et les caprins, que nous allons décrire ci-dessous.

Chez les ovins :

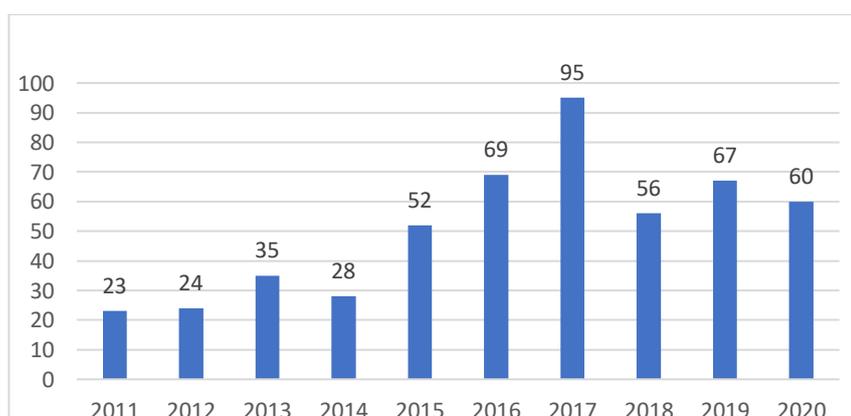


Figure 8 : Evolution du nombre de médicaments impliqués dans les déclarations de pharmacovigilance chez les ovins (ANSES-ANMV, 2012 ; ANSES-ANMV, 2013 ; ANSES-ANMV 2014 ; ANSES-ANMV, 2015 ; ANSES-ANMV, 2016b ; ANSES-ANMV, 2017 ; ANSES-ANMV, 2018 ; ANSES-ANMV, 2019 ; ANSES-ANMV, 2020 ; ANSES-ANMV, 2021a).

Chez les ovins (Figure 8), il y a beaucoup moins de déclarations de pharmacovigilance par an et aussi beaucoup moins de médicaments impliqués dans ces déclarations. Il est possible d'observer un pic en 2017 avec 95 médicaments impliqués et une augmentation des déclarations. En 2017, ce sont les vaccins qui ont rencontré le plus de déclarations (83) puis les antibiotiques (6) (ANSES-ANMV, 2018).

Avant 2014, les déclarations chez les ovins étaient minoritaires alors que depuis 2015, il y a toujours plus de 50 médicaments impliqués dans les déclarations de pharmacovigilance par an.

Chez les caprins :

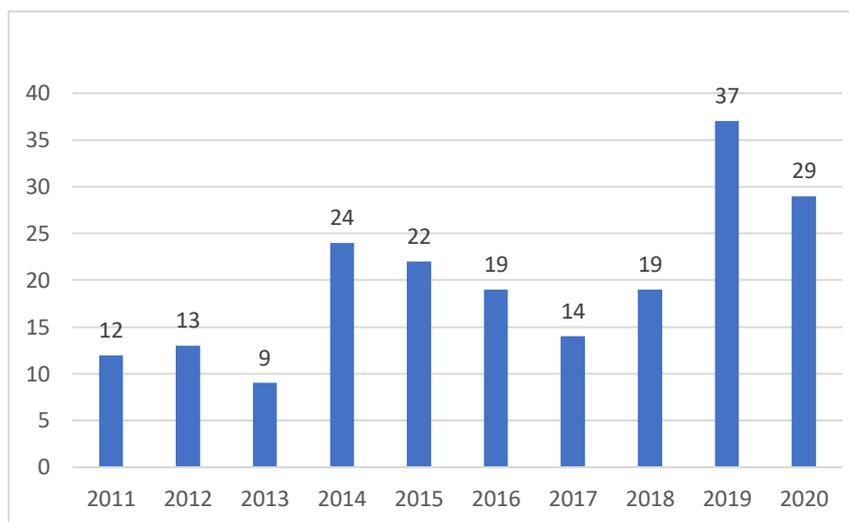


Figure 9 : Evolution du nombre de médicaments impliqués dans les déclarations de pharmacovigilance chez les caprins (ANSES-ANMV, 2012 ; ANSES-ANMV, 2013 ; ANSES-ANMV 2014 ; ANSES-ANMV, 2015 ; ANSES-ANMV, 2016b ; ANSES-ANMV, 2017 ; ANSES-ANMV, 2018 ; ANSES-ANMV, 2019 ; ANSES-ANMV, 2020 ; ANSES-ANMV, 2021a).

Les caprins représentent une petite partie des déclarations de pharmacovigilance chez les animaux de production. Ils n'ont jamais représenté plus de 2% des déclarations de pharmacovigilance, toutes espèces confondues. Certaines années, il y a très peu de déclarations de pharmacovigilance et de médicaments impliqués dans ces déclarations (Figure 9). Peu de médicaments sont responsables d'événements indésirables chez les caprins et par conséquent il y a peu de médicaments impliqués dans les déclarations de pharmacovigilance.

Chez les porcins :

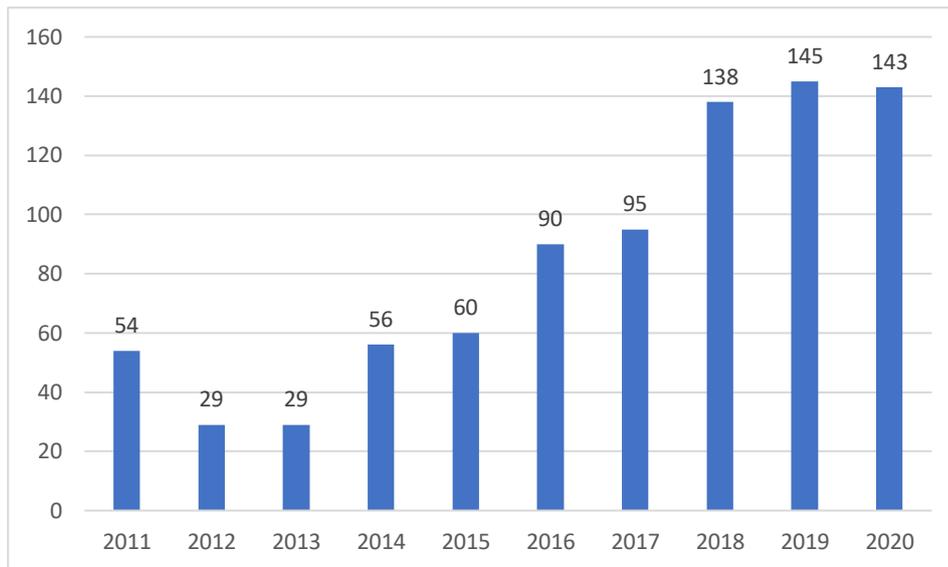


Figure 10 : Evolution du nombre de médicaments impliqués dans les déclarations de pharmacovigilance chez les porcins (ANSES-ANMV, 2012 ; ANSES-ANMV, 2013 ; ANSES-ANMV 2014 ; ANSES-ANMV, 2015 ; ANSES-ANMV, 2016b ; ANSES-ANMV, 2017 ; ANSES-ANMV, 2018 ; ANSES-ANMV, 2019 ; ANSES-ANMV, 2020 ; ANSES-ANMV, 2021a).

Depuis 2016, les porcins dépassent les ovins et les caprins en nombre de médicaments impliqués dans les déclarations de pharmacovigilance (Figure 10). Il y a plus de 140 médicaments impliqués dans les déclarations depuis 2019. Cette espèce fait l'office de beaucoup plus de déclarations de pharmacovigilance avec le temps, c'est en constante augmentation.

Chez les volailles :

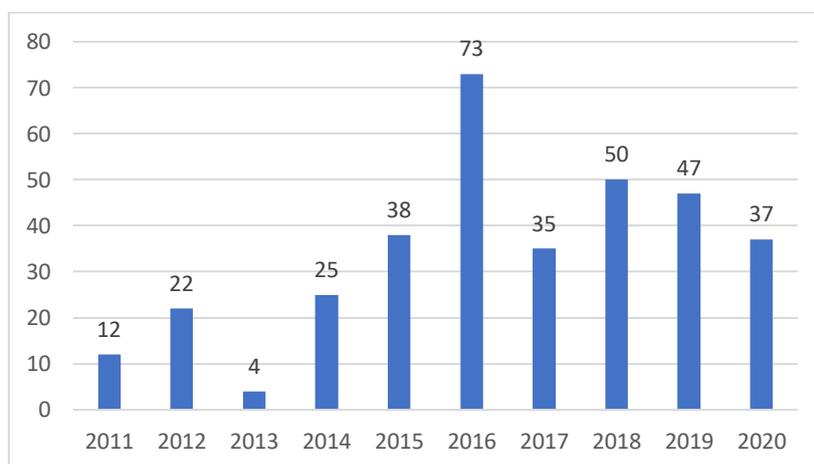


Figure 11 : Evolution du nombre de médicaments impliqués dans les déclarations de pharmacovigilance chez les volailles (ANSES-ANMV, 2012 ; ANSES-ANMV, 2013 ; ANSES-ANMV 2014 ; ANSES-ANMV, 2015 ; ANSES-ANMV, 2016b ; ANSES-ANMV, 2017 ; ANSES-ANMV, 2018 ; ANSES-ANMV, 2019 ; ANSES-ANMV, 2020 ; ANSES-ANMV, 2021a).

Entre 2011 et 2014 (Figure 11), le nombre de médicaments impliqués dans les déclarations de pharmacovigilance chez les volailles et *in fine*, le nombre de déclaration de pharmacovigilance par an, est très faible (maximum 25). Les volailles sont une espèce d'animal de production où il y a peu de déclarations de pharmacovigilance par an.

IV-4-c Evolution de la typologie des déclarations et des déclarants chez toutes les espèces

Dans chaque rapport annuel, il est décrit la typologie des déclarations (manque d'efficacité, effet indésirable...). Il est intéressant de noter que ce sont les effets indésirables qui sont le plus déclarés chaque année (supérieur à 2500 déclarations depuis 2011). Les manques d'efficacité représentent le second motif de déclaration de pharmacovigilance mais cela reste inférieur à 800 déclarations par an (Figure 12).

Les problèmes environnementaux représentent que 2 déclarations en 9 ans.

Les problèmes de résidus représentent une faible proportion des déclarations mais en constante augmentation depuis 2014.

En 2020, l'apparition de deux déclarations en lien avec la transmission d'un agent infectieux est un événement significatif (Tableau 3).

Tableau 3 : Tableau récapitulatif des types de déclaration depuis 2011 (ANSES-ANMV, 2012 ; ANSES-ANMV, 2013 ; ANSES-ANMV 2014 ; ANSES-ANMV, 2015 ; ANSES-ANMV, 2016b ; ANSES-ANMV, 2017 ; ANSES-ANMV, 2018 ; ANSES-ANMV, 2019 ; ANSES-ANMV, 2020 ; ANSES-ANMV, 2021a).

Type déclarations (toutes espèces)	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Effet indésirable chez l'animal	2739	2872	3005	3283	3459	3584	3577	3822	3589	3241
Manque efficacité	89	177	179	302	393	438	411	519	697	543
Problèmes environnementaux	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Problèmes de résidus	7	9	5	8	5	14	15	14	5	11
Transmission d'agents infectieux	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Effet indésirable chez l'Homme	0	0	0	0	0	77	114	395	314	401
Total	2836	3058	3190	3593	3857	4113	4117	4750	4605	4198

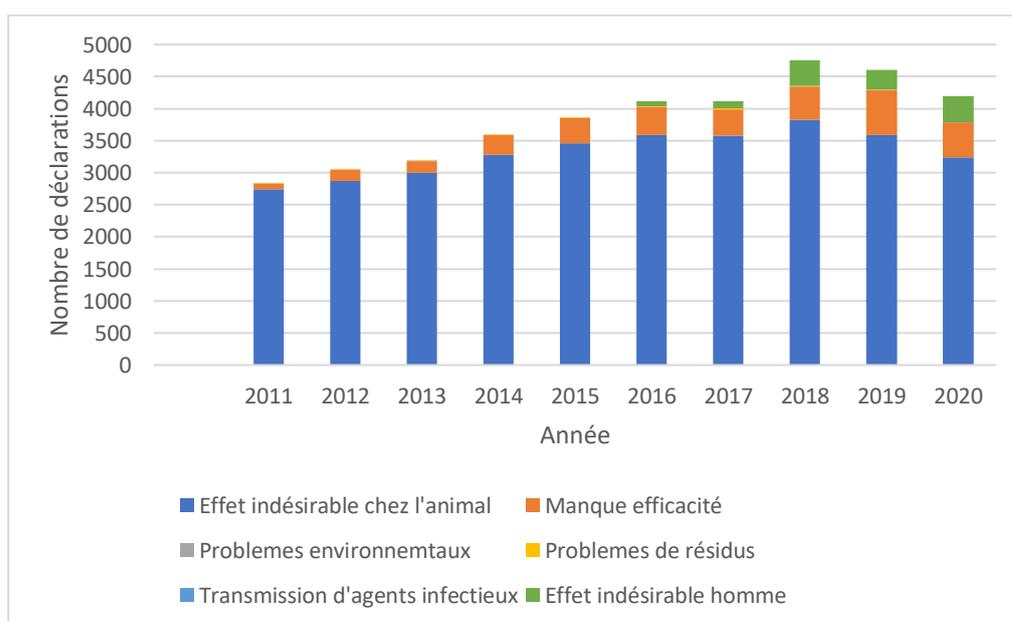


Figure 12 : Evolution de la typologie des déclarations de 2011 à 2020 (ANSES-ANMV, 2012 ; ANSES-ANMV, 2013 ; ANSES-ANMV 2014 ; ANSES-ANMV, 2015 ; ANSES-ANMV, 2016b ; ANSES-ANMV, 2017 ; ANSES-ANMV, 2018 ; ANSES-ANMV, 2019 ; ANSES-ANMV, 2020 ; ANSES-ANMV, 2021a).

La typologie des déclarations chaque année est sensiblement la même c'est pourquoi dans les rapports annuels de l'ANSES-ANMV, il est possible de trouver la répartition des différents déclarants pour 2011, 2012 et 2020 (Figure 13).

Les vétérinaires représentent la majorité des déclarants en termes de pharmacovigilance. Les propriétaires et éleveurs représentent une petite part des déclarants (environ 8-10%). Les pharmaciens, écoles vétérinaires et médecins constituent une petite part des déclarants (1 à 1,5%) à eux trois.

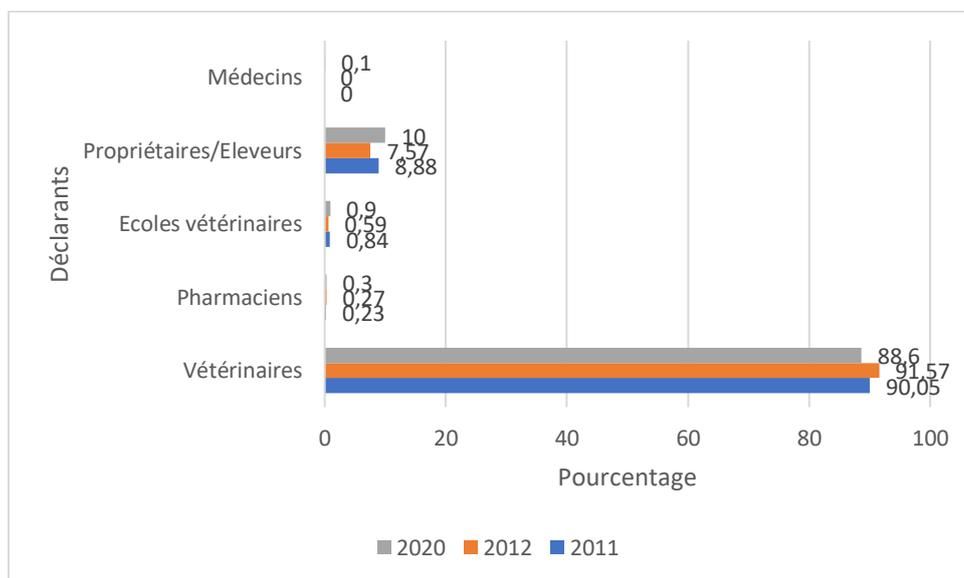


Figure 13 : Répartition en % des différents déclarants en 2011, 2012 et 2020 (ANSES-ANMV, 2012 ; ANSES-ANMV, 2013 ; ANSES-ANMV, 2021a).

IV-4-d Les classes thérapeutiques impliqués chez les animaux de production

Chez les animaux de production, certaines catégories de médicament sont plus impliquées que d'autres dans la pharmacovigilance. Cette implication plus ou moins grande s'explique notamment par l'utilisation plus courante de certaines spécialités en médecine préventive chez les animaux de rente. La vaccination et la prévention antiparasitaire sont couramment utilisées en médecine rurale et de manière systématique. Les animaux de rente bénéficient d'un suivi très régulier en matière de vaccination et prévention antiparasitaire car cela représente un enjeu économique. Par exemple, des animaux non vaccinés pour certaines maladies ne peuvent pas faire l'objet d'échange entre les pays et une perte de qualification de l'élevage peut être possible. La prévention antiparasitaire est importante d'un point de vue économique et sanitaire. Un animal parasité peut engendrer une perte économique conséquente pour l'élevage.

Le tableau (Tableau 4) ci-dessous permet de synthétiser les médicaments les plus impliqués chaque année dans la pharmacovigilance, uniquement chez les animaux de production. Les sommes sont effectuées à l'aide des rapports annuels fournis par l'ANSES. Les abeilles et les poissons sont pris en compte uniquement les années où les données sont disponibles dans les tableaux.

En 2017 et 2018, ce ne sont plus les API les troisièmes médicaments les plus impliqués dans les déclarations. En effet, dans les tableaux annuels, apparaît la distinction API, APE et

spécialité mélangeant APE/API. Cette distinction de catégorie divise les résultats en deux, permettant aux spécialités concernant la reproduction de devenir les troisièmes médicaments les plus impliqués dans la pharmacovigilance chez les animaux de rente.

Tableau 4 : Classement de la classe thérapeutique la plus impliquée dans la pharmacovigilance chez les animaux de production (hors chevaux) par année (ATB : antibiotiques, API : antiparasitaire interne, APE : antiparasitaire externe, App génital/ repro : appareil génital et reproduction) (ANSES-ANMV, 2012 ; ANSES-ANMV, 2013 ; ANSES-ANMV 2014 ; ANSES-ANMV, 2015 ; ANSES-ANMV, 2016b ; ANSES-ANMV, 2017 ; ANSES-ANMV, 2018 ; ANSES-ANMV, 2019 ; ANSES-ANMV, 2020 ; ANSES-ANMV, 2021a).

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
1	vaccins (241)	vaccins (160)	vaccins (119)	vaccins (162)	vaccins (232)	vaccins (361)	vaccins (355)	vaccins (475)	vaccins (446)	vaccins (419)
2	ATB (103)	API (107)	API (101)	ATB (124)	API (143)	ATB (123)	ATB (99)	ATB (141)	ATB (69)	ATB (123)
3	API (55)	ATB (90)	ATB (98)	API (102)	ATB (90)	API (76)	app génital/repro (49)	app génital/repro (83)	API/AP E (52)	API (69)

D'après le Tableau 4, les spécialités les plus impliquées en pharmacovigilance chez les animaux de rente sont les vaccins, une augmentation nette est même notée depuis 2015. Ensuite, ce sont les API et les antibiotiques qui sont les classes thérapeutiques les plus impliquées chez les animaux de rente.

IV-4-e Une Communication constante de l'ANSES sur la pharmacovigilance

C'est principalement par l'intermédiaire d'un bilan annuel disponible sur le site de l'ANSES que cette dernière communique autour de la pharmacovigilance.

De plus, l'Agence communique aussi auprès des éleveurs d'animaux de production pour promouvoir les bonnes pratiques d'injection et ainsi sur la pharmacovigilance. Plusieurs articles ont vu leur publication dans les revues des éleveurs (Pâtre, Réussir Chèvre, Réussir Porc...). Ces revues permettent de sensibiliser les éleveurs aux bonnes pratiques notamment lors d'injection. Ces bonnes pratiques permettent d'éviter des erreurs de manipulation ou d'injection et ainsi des effets indésirables. Par exemple, l'article « mieux utiliser les médicaments avec la pharmacovigilance » paru dans La Chèvre en 2019 explique la démarche à suivre pour déclarer un effet indésirable. Dans ce même article, la bonne conservation d'un flacon de vaccin entamé est décrite pour éviter l'apparition d'abcès post-vaccinale si le flacon n'est pas bien conservé. De plus, la notion de dosage en antiparasitaire est expliquée pour permettre aux éleveurs de ne pas surdoser un produit et de voir apparaître des effets indésirables chez leurs animaux (Fresnay et Laurentie, 2019). Un article similaire est aussi disponible dans les revues porcines (Sauzea *et al.*, 2018).

En 2010 lors de la fin d'obligation de la vaccination FCO, l'ANSES a participé à l'élaboration d'un guide pratique de vaccination FCO en collaboration avec les autorités publiques pour évoquer cette vaccination et les effets indésirables de manière actualisée.

Maintenant que nous avons évoqué le dispositif de pharmacovigilance, ses enjeux multiples, les instances réglementaires ainsi que la place du praticien vétérinaire, nous allons décrire 3 exemples ayant mis en jeu la pharmacovigilance. Ces 3 exemples permettent de

comprendre le dispositif en situation réelle et au lecteur de se rendre compte de son importance capitale dans la médecine des animaux de production. Dans les 3 cas qui vont être décrits, le système a permis de sauvegarder la santé animale quand le bénéfice était inférieur au risque. Au travers de ces cas, les parties descriptives précédentes prendront toutes leur sens.

V- Trois exemples de pharmacovigilance vétérinaire au service de la santé des animaux de production

Cette partie va exposer les 3 exemples concrets d'utilisation du dispositif de pharmacovigilance. Ces exemples démontrent l'intérêt du système de pharmacovigilance à grande échelle (l'UE) pour préserver la santé animale. Les spécialités présentées se sont vues suspendre leur AMM, tant que le médicament n'était pas mis hors de cause et que la balance bénéfice-risque n'était pas ré-évaluée. Cette réaction rapide, qui est obtenue par le dispositif de pharmacovigilance, a permis de prévenir l'apparition d'effets indésirables supplémentaires, chez des animaux de production au cours des 20 dernières années.

V-1 Le Closamectin® pour on solution pour bovins de NORBROOK LABORATORIES

Le Closamectin® pour on est un anti-parasitaire destiné aux bovins qui est composé de deux molécules : l'ivermectine et le closantel. Ces deux molécules permettent de protéger les bovins contre des infestations mixtes à trématodes, nématodes, acariens, poux, varrons... C'est pourquoi, pour une meilleure compréhension du cas, nous allons reprendre les antiparasitaires chez les bovins adultes ainsi que les principaux parasites externes et internes. Ensuite, alors, nous pourrions développer les événements indésirables ayant eu lieu avec l'utilisation de cette spécialité ainsi que les mesures mise en place.

V-1-a Rappel sur les antiparasitaires chez les bovins adultes

V-1-a- α Les principaux parasites externes des bovins

Les infestations parasitaires des bovins représentent un enjeu majeur en médecine vétérinaire des animaux de production car elles peuvent être associées à des conséquences importantes en terme de rentabilité économique pour l'éleveur. Elles sont aussi associées à des problématiques relatives au bien-être des animaux infestés. Une infestation massive par des parasites externes peut aboutir à une non valorisation économique des cuirs des bovins. La prescription et l'administration d'antiparasitaires représente donc un acte extrêmement courant en médecine des grands animaux. On distingue les parasites externes et internes pour lesquels différents médicaments antiparasitaires existent.

Les principaux parasites externes des bovins sont les poux, les tiques, les agents de gale, de l'hypodermose bovine ou encore de la besnoitiose.

Les infestations par les poux peuvent être responsable d'une phtiriose qui se manifeste par du prurit, des dépilations et du squamosis chez les animaux infestés. Les lésions se situent préférentiellement sur les oreilles, la queue, le chignon ou encore l'encolure des animaux. Lorsque l'infestation est importante, la qualité des cuirs des animaux peut être altérée et elle

peut être aussi à l'origine d'une baisse de production du troupeau et de la croissance des animaux (Polack *et al.*, 2019)

Il existe les poux broyeur (mallophages) et les poux piqueurs (anoploures). Il est possible de les distinguer microscopiquement par le système d'attache du parasite à la peau de l'animal.

Les principaux poux infestant les bovins sont : *Bovicola bovis* pour les mallophages et *Haematopinus eurysthemus*, *Linognathus vituli* pour les anoploures. (Polack *et al.*, 2019)

Les tiques sont des parasites externes retrouvés chez les ruminants (et surtout les bovins au champs). Les tiques sont principalement responsables de la transmission de parasites intra cellulaire tel que *Babesia divergens*. La piroplamose s'exprime notamment par un tableau nécropsique hémorragique avec une hématurie importante et de l'hyperthermie. Les principales tiques qui infestent les bovins sont : *Ixodes ricinus*, *Dermacentor reticulatus* et *Rhipicephalus sanguineus*.

Les gales sont des maladies contagieuses et prurigineuses chez les ruminants. Les gales se classent en trois catégories. En premier, la gale dite « sarcoptique » est due à l'agent *Sarcoptes scabiei var bovis* chez les bovins. Cette gale est extensive car elle s'étend jusqu'à l'encolure en partant des postérieurs des animaux. Une complication fréquente est l'épaississement des cuirs dans la région de l'encolure et du thorax. L'aspect est dit « cartonné » et une perte économique est possible car la valorisation des cuirs est fortement impactée.

En second, la gale psoroptique, est aussi une gale extensive, est due à l'agent *Psoroptes bovis*. Elle s'étend aussi jusqu'à l'encolure mais son point de départ est plus souvent la ligne du dos ou la base de la queue des animaux. Les races allaitantes sont plus touchées (charolaise, blanc bleu belge...).

La gale chorioptique est une gale essentiellement retrouvée chez les races laitières. Cette gale est plutôt localisée et les lésions se disposent le plus souvent au niveau de l'arrière train des animaux (membres postérieurs et mamelle). Cette gale est moins contagieuse que les deux précédemment décrites et l'agent responsable se nomme : *Chorioptes bovis* (Guillot, 2020).

L'hypodermose bovine est une maladie parasitaire se manifestant par des nodules douloureux surtout en région thoracique et dorso-lombaire des bovins. Deux types de larves sont responsables de la maladie : *Hypoderma bovis* et *Hypoderma lineatum*. Ces larves sont des parasites obligatoires des diptères. La transmission aux bovins se fait grâce aux diptères par la ponte sur les poils de l'animal. L'hypodermose bovine est encore connue sous le nom de maladie du varron et est considérée comme un danger de deuxième catégorie. Néanmoins, depuis l'application récente de la loi santé animale en avril 2021, l'hypodermose bovine est une maladie qui n'est plus dans la liste des maladies réglementées.

Une autre maladie vectorielle et d'origine parasitaire chez les bovins est la besnoitiose bovine. Elle est due à l'agent *Besnoitia besnoitii* s'apparentant à une coccidie. Ce parasite provoque chez les bovins un syndrome fébrile, des œdèmes et une sclérodémie au niveau de l'encolure et du thorax (Boubet, 2018).

V-1-a- β Les principaux parasites internes des bovins

Les parasites internes des bovins sont des cestodes, des trématodes ainsi que des nématodes.

Les trématodoses sont responsables d'une perte économique importante notamment par une baisse importante de production de l'animal (production laitière et GMQ). C'est pourquoi, il est important de connaître et de gérer les infestations parasitaires par les trématodes en élevage. (Blaga *et al.*, 2018a)

Les trématodes sont principalement représentés par *Fasciola hepatica* (genre *Fasciola*), aussi nommée grande douve du foie. Il se loge dans le parenchyme hépatique et les canaux biliaires des ruminants et est responsable de la fasciolose bovine.

Les paramphistomes (*Paramphistomum daubneyi* dans les pays tempérés) sont aussi des trématodes à forte importance. C'est un parasite d'accumulation car la maladie est asymptomatique quand l'infestation est modérée. Si l'infestation est trop importante alors les animaux parasités exprimeront des signes cliniques.

Le parasite *Dicrocoelium lanceolatum* est un trématode généralement connu sous le nom de petite douve du foie. Le parasite se loge dans la vésicule biliaire et le foie dans ruminants et est responsable de la dicrocoeliose. Cette parasitose est généralement asymptomatique chez les bovins.

Les cestodes sont principalement représentés par le genre *Moniezia* qui est responsable de pathologie. L'espèce *Moniezia benedeni* se retrouve chez les bovins et *Moniezia expansa* chez les petits ruminants. Ce parasite colonise l'intestin grêle et est responsable d'un syndrome diarrhéique chez les jeunes ainsi qu'une perte de poids. C'est une cestodose dite « imaginale » car la parasitose se manifeste quand la forme l'adulte est présente dans l'intestin.

D'autres cestodes peuvent être retrouvés chez les ruminants et qui appartiennent à la grande famille des Anoplocéphalidés. La prévalence de ces pathogènes est plus faible que pour *Moniezia* et son pouvoir pathogénique l'est aussi.

Enfin, le dernier groupe d'importance parmi les parasites internes des bovins est le groupe des nématodes représentés par les strongles digestifs et pulmonaires (les strongyloses). Les strongles respiratoires sont représentés par le genre *Dictyocaulus* et plus spécifiquement la larve *Dictyocaulus viviparus*. La larve est responsable de la toux d'été (dictyocaulose) chez les bovins en extérieur. Il se loge dans la trachée et les bronches principales produisant une détresse respiratoire sévère pouvant aller jusqu'à la mort de l'animal.

Parmi les strongles digestifs, ce sont les espèces : *Ostertagia ostertagi*, *Teladorsagia circumcincta*, *Oesophagostomum spp*, *Cooperia spp* et *Nématodirus spp* qui sont les plus retrouvées. Elles se localisent dans les différentes parties du tube digestif des ruminants (de la caillette au gros intestin). Ces parasitoses se manifestent par de l'anémie (si le parasite est hématophage), de la diarrhée, de l'amaigrissement, un retard de croissance ou encore un poil piqué.

Les nématodes du genre ascaris et représenté par *Toxocara vitulorum*, appartenant à la famille des toxocaridés, sont plus rare en France. Le veau est l'hôte définitif de ce parasite alors que le bovin adulte est l'hôte intermédiaire. La vache peut donc contaminer son veau. Cette ascaridiose se manifeste par de la mortalité bovine surtout dans les pays tropicaux.

Le parasite du genre *trichuris*, qui est aussi un nématode, peut être responsable d'une trichurose chez les ruminants. C'est une affection rare du parasite hématophage se manifestant par de la diarrhée, de l'anémie et de l'amaigrissement (Blaga *et al.*, 2018b), (Blaga *et al.*, 2018c).

V-1-a- γ Les différents API/APE chez les bovins et ovins

Cette partie décrit à l'aide d'un tableau (Tableau 5) les molécules antiparasitaires disponibles chez les bovins, de manière non exhaustive. Seulement les spécialités les plus rencontrées sur le terrain seront développées.

Tableau 5 : Principales familles et molécules d'anti parasite interne et externe utilisés en médecine d'animaux de production (Unité Pédagogique de Pharmacie-Toxicologie, 2021) et à l'aide du Med'Vet.

Famille	Molécule	Spectre	Utilisation chez les animaux de production	Nom de spécialité (non exhaustif)
Les benzimidazolés	Albendazole	Large : Nématodes digestifs Strongles pulmonaires Cestodes Trématodes		Valbazen [®] Actifuge [®]
	Fenbendazole	Large : Nématodes digestifs Strongles pulmonaires Cestodes		Panacur [®]
	Oxfendazole	Large : Nématodes digestifs Strongles pulmonaires Cestodes	Existe sous forme de bolus, libération prolongée	Oxfenil [®] Synanthic [®]
	Triclabendazole	Etroit : Toutes les formes de <i>Fasciola hepatica</i>	Absence de tératogénicité Moindre utilisation	Parsifal [®] Fascinex [®]
Dérivé d'imidazothiazole	Lévamisole	Assez large : Nématodes gastro-intestinaux et strongles pulmonaires	Interdiction chez les femelles laitières Mauvaise tolérance chez les caprins	Levamisole [®] et Quadrosol [®]
Dérivé de la salicylanilide	Oxyclozanide	Etroit : <i>Fasciola hepatica</i> et <i>Moniezia</i>		Rumenil [®] Zanil [®]
	Closantel	Assez large : Grande douve (adultes et immatures), strongles digestifs et larve d'hypoderma	Ne pas utiliser chez la femelle laitière	Flukiver [®]

		bovis et d'oestrus ovis		
Dérivé du phénol	Nitroxinil	Assez large : Trématodes quelques nématodes et larves d'oestrus ovis		Fascionix [®] Dovenix [®]
Lactones macrocycliques- avermectines	Ivermectine	Très large : Nématodes gastro-intestinaux, Nématodes pulmonaires, nématodes sous cutanées et oculaires, poux, hypoderme et agent de gale	Absence de temps d'attente lait Absence de métabolisation par le rumen	Ivomec [®] Virbamec [®]
	Eprinomectine	Très large : Nématodes gastro-intestinaux, Nématodes pulmonaires, nématodes sous cutanées et oculaires, poux, hypoderme et agent de gale	Utilisation en application cutanée	Eprinex pour on [®]
	Doramectine	Très large : nématodes gastro intestinaux, strongles pulmonaires, certains poux, tiques, gale et hypodermes		Dectomax [®] Zearl [®]
Lactones macrocycliques- milbemycine	Moxidectine	Très large : nématodes digestifs, strongles respiratoires, les poux, les agents de gale, les myiases	Substance classée PBT (persistante, bioaccumulable et toxique)	Cydectine [®]
Dérivé de la pipérazine	Praziquantel	Très étroit : Cestodes (moniezia)	AMM uniquement chez les ovins	Cestocur [®]

Dérivé du nitroxinil	Nitroxinil	Assez large : Trématodes ,Nématodes gastro- intestinaux Nématodes cutanées Larves oestrus ovis	Ne pas utiliser chez la femelle laitière	Dovenix [®]
Dérivé des sulfamides	Clorsulon	Etroit : <i>Fasciola hépatica</i> adultes et les immatures tardifs	Administration en sous cutanée stricte	Endectine D [®] et Ivomec D [®] (en association avec une autre molécule)
Dérivé amino- acétonitriles	Monepantel	Etroit : Nématodes gastro- intestinaux	AMM ovin uniquement	Zolvix [®]

V-1-b Présentation de la spécialité

V-1-b- α Procédure de mise sur le marché

L'AMM est accordée en France le 25 mai 2011 pour la société Norbrook Laboratories et pour la spécialité Closamectin[®] pour on solution pour bovins. En France, ce produit est autorisée grâce à une procédure décentralisé d'AMM avec le Royaume-Uni comme état membre de référence (European Medicines Agency, 2016b).

Cette spécialité (et des noms associés) est autorisé dans plusieurs états membres de l'UE par des procédures d'autorisation nationale ou des procédures décentralisées (European Medicines Agency, 2016c).

Les Etats membres ayant une autorisation pour ce produit sont : l'Allemagne, l'Autriche, la Belgique, le Danemark, l'Espagne, la France, la Grèce, l'Irlande, la Pologne, le Portugal, la Slovaquie, la Slovénie, la Suède, la République-Tchèque, le Royaume uni et la Roumanie.

V-1-b- β RCP de la spécialité

C'est un antiparasitaire interne et externe pour bovin allaitant contenant de l'ivermectine et du closantel. Cet antiparasitaire est composé de 50 mg/ml d'ivermectine et de 200 mg/ml de closantel.

Cette spécialité est efficace contre les trématodes (douve), nématodes (pulmonaires et gastro-intestinaux), les arthropodes, les varrons, les mites et les poux et quelques vers oculaires (European Medicines Agency, 2016c).

L'administration de la spécialité se fait par voie topique à la dose de 500 µg d'ivermectine par kg de poids corporel et 20 mg de closantel par kg de poids corporel. Ceci correspond à 1 ml pour 10 kg de poids corporel.

Le poids des animaux doit être estimé ou calculé le plus précisément possible pour éviter des surdosages ou des sous dosages.

Deux administrations doivent être espacées de 7 semaines au moins chez les bovins (European Medicines Agency, 2016b).

V-1-b- γ Les molécules de Closantel et Ivermectine

Le closantel (Figure 14) est une molécule anti-parasitaire dérivée de la famille des salicylanilides. Cette famille regroupe des molécules ionophores avec des protons instables. Ils agissent comme des découpleurs de la phosphorylation oxydative mitochondriale. Ceci perturbe le métabolisme énergétique du parasite, conduisant à sa mort. Le closantel est une molécule lipophile, ce qui lui permet de traverser les membranes dont la membrane de la mitochondrie du parasite (Otter *et al.*, 2018).

Le closantel est une molécule de haut poids moléculaire et possède un pKa de 4,28. La molécule est aussi très lipophile et elle va se lier dans le sang à l'albumine (Lanusse et Prichard, 1993).

Le closantel est actif sur les formes immatures de plus de 4 semaines de *Fasciola Hepatica* et sur sa forme adulte. La molécule est active sur les stades adultes d'*Haemonchus contortus* et sur les larves d'*Oestrus ovis* (stade de larve 1, larve 2 et larve 3).

L'élimination de cette molécule est essentiellement fécale et la demi vie d'élimination est de 1 à 3 semaines chez les bovins (IRCP, 2020). Une très faible part de la molécule est éliminée par voie urinaire, cette voie d'élimination est négligeable (Lanusse et Prichard, 1993).

La toxicité du closantel est aussi étudiée notamment à travers la dose létale DL₅₀. Cette dose est le plus souvent calculée sur les animaux de laboratoire (rongeurs) et une étude de 2001 s'y intéresse (Veillet, 2001).

Des études de laboratoire ont démontré que la molécule de closantel était une molécule globalement bien tolérée. Néanmoins, un surdosage à plusieurs fois la dose recommandée peut entraîner des effets néfastes neurologiques ainsi que la mort des animaux. Chez le rat et le chien, une dose allant jusqu'à 40 mg/kg, par voie orale, n'a pas montré d'effet néfaste hormis une formation de granulomes spermatiques chez le rat mâle se manifestant par un gonflement testiculaire. En dessous d'une dose de 40 mg/kg, chez le rat mâle, aucun effet n'est démontré sur la fertilité de ce dernier. Il n'y avait pas d'embryotoxicité ou de tératogénicité en dessous de ces doses. Chez les animaux de production reproducteurs (taureaux et béliers), le closantel n'a pas présenté d'effet sur la capacité reproductive de l'animal aux doses testées. Sachant que la dose recommandée, pour le traitement d'une infestation parasitaire est de 2,5 à 5 mg/kg chez les animaux de production (Cauteren *et al.*, 1985).

Dans une étude récente rétrospective de cohorte, regroupant 96 ruminants présentant des signes neurologiques et référé par des vétérinaires de terrain à l'Université de Glasgow entre 2006 et 2016, 2 cas d'intoxication au closantel sur des petits ruminants ont été identifiés. Les animaux présentaient des troubles neurologiques pouvant se manifester par des démarches anormales (Giles *et al.*, 2017).

Chez les bovins et les ovins, la toxicité du closantel est bien décrite lors de surdosage. Elle se manifeste par des signes principalement neurologiques (ataxie, cécité, abattement, démarche anormale...) et peut conduire à la mort de l'animal.

Cette intoxication au closantel est d'abord décrite dans un court article de 1987 en Australie lors d'un surdosage chez des agneaux de race Angora. Les signes cliniques décrits sont la cécité et le décubitus. Les agneaux avaient entre 6 et 12 mois d'âge et ils pesaient entre 3 et 10 kg. (Button *et al.*, 1987). Un surdosage accidentel de spécialité contenant du closantel (Seponver[®]) a eu pour conséquence une cécité chez certains des agneaux traités.

Chez cette même espèce, la brebis, un cas récent de toxicité au closantel uniquement est révélé en 2018 par ingestion accidentelle d'une spécialité pour bovin à base de closantel et d'ivermectine. Plusieurs brebis d'un troupeau de suffolk ont été retrouvées morte de manière subite. Certaines ont présenté des troubles neurologiques (agitation) ainsi que de la diarrhée. Une des autopsies a révélé des lésions encéphaliques compatibles avec une intoxication aux antiparasitaires, une mycotoxine ou encore une intoxication par une plante. Le propriétaire du troupeau a ensuite révélé avoir trouvé un bidon de spécialité médicamenteuse bovine (contenant du closantel et de l'ivermectine) mâchonné et accessible par les brebis. Au total, c'est 12 brebis qui sont décédées (mortes ou euthanasiées). Dans ce cas, la relation de cause à effet n'est pas mise en évidence mais des éléments concordent envers une intoxication aux anthelminthiques après ingestion accidentelle et surdosage (Otter *et al.*, 2018).

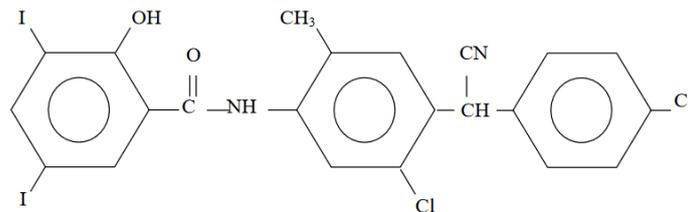


Figure 14 : Molécule de closantel d'après (Unité Pédagogique de Pharmacie-Toxicologie, 2021)

L'ivermectine (Figure 15) est une molécule anthelminthique qui est dérivée de la famille des avermectines et appartenant au groupe des lactones macrocycliques. Cette molécule agit à la fois sur le système nerveux et le système musculaire du parasite en inhibant la neurotransmission par l'intermédiaire des canaux chlorures glutamates dépendants des cellules nerveuses et musculaires. Cette inhibition des canaux provoque la mort par paralysie du parasite.

Ces canaux chlorures glutamates dépendants sont spécifiques à la famille des invertébrés. L'ivermectine agit contre les infestations par les nématodes gastro-intestinaux, un nématode pulmonaire (*Dictyocaulus viviparus*), les larves de diptères (*Hypoderma bovis* et *Lineatum* aux stades larvaires), les poux piqueurs et les broyeurs et les acariens responsables de la gale (*Chorioptes bovis* et *Sarcoptes Scabiei*).

L'excrétion de cette molécule se fait principalement par les fèces et un peu par les urines (Med-Vet, 2020).

La toxicité de l'ivermectine est aussi décrite mais est rare chez les espèces animales. Cette toxicité se manifeste par de la mydriase, de l'abattement, de l'ataxie et un décubitus. La mort peut survenir chez les animaux intoxiqués. Cette toxicité est connue et décrite chez les animaux mutés pour le gène MDR1, même s'il existe une tolérance entre la dose toxique et la dose thérapeutique de quasi 10 fois la dose (González Canga *et al.*, 2009). Chez les bovins, la marge entre la dose toxique et la dose thérapeutique est grande. La dose toxique est d'environ 10 fois plus élevée que la dose thérapeutique de 0,2 mg/kg chez un adulte. Cette marge est similaire que l'administration s'effectue par la voie orale ou parentérale. La dose toxique est plus faible chez les veaux (Kumar Patel *et al.*, 2018).

La toxicité est plus grande chez les petits animaux aquatiques (mollusques...) et insectes car ce sont des invertébrés et que l'ivermectine cible des canaux spécifiques des invertébrés. L'impact de l'ivermectine est plus fort sur l'environnement et les invertébrés.

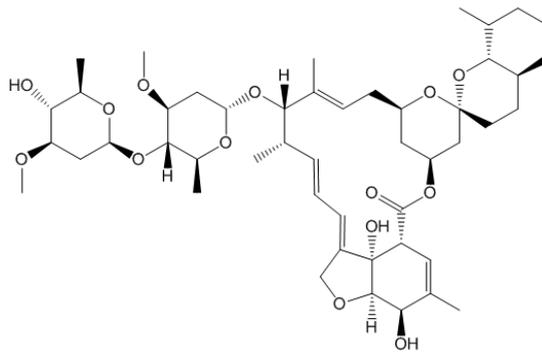


Figure 15 : Molécule d'ivermectine d'après science.org

V-1-b- δ Espèces cibles et utilisation

C'est une solution pour-on s'utilisant donc par voie topique et est à destination des bovins.

Cette spécialité doit être appliquée sur la ligne médiane du dos sur une petite bande entre l'encolure et la base de la queue. Le produit se présente sous forme d'un liquide bleuté par l'ajout d'un colorant E133.

V-1-b- ϵ Contre-indication et autres informations

Le produit ne doit pas être ré-administré dans un délai de 7 semaines aux bovins.

Le produit ne doit pas être utilisé chez les bovins producteurs de lait pour la consommation humaine (y compris pendant la phase de tarissement). Il est conseillé de séparer les animaux traités des animaux non traités pour éviter des léchages entre les animaux.

Il ne doit pas être utilisé chez les bovins ayant une sensibilité connue aux ivermectines ou au closantel. Le produit est disponible en flacon de 250 ml, 500 ml et 1 L. Le temps d'attente fixé est de 58 jours.

V-1-c Les déclarations autour du Closamectin[®]

Un premier communiqué de presse est transmis par l'ANSES le 20 juillet 2012, relatant l'apparition de symptômes (digestifs, neurologiques) chez 32 bovins dont 11 morts ou euthanasiés (ANSES, 2012). L'ANSES demande alors aux vétérinaires d'être vigilants concernant des effets indésirables sur cette spécialité et à déclarer tous les effets indésirables autour de cette spécialité. Ce premier communiqué se veut informatif et permet de rappeler aux vétérinaires de déclarer les effets indésirables et d'être vigilants avec ce produit.

En tout, entre le 25 mai 2011 et le 31 mai 2015, l'ANMV Française a reçu 123 rapports d'effets indésirables concernant le Closamectin[®] pour une solution pour bovins pour un total de 401 animaux touchés et 121 décédés. Les effets indésirables se manifestent par des troubles

neurologiques (ataxie, paralysie, cécité, immobilisation ...) et des troubles gastro-intestinaux comme des diarrhées. L'incidence globale est estimée à 0,006% par les autorités, ce qui est dans les limites acceptables. Or étant donnée la sévérité et l'impact dans les exploitations françaises de ces effets indésirables, une suspension de l'AMM est décidée en France le 6 juillet 2015 avec un rappel des produits au niveau des vétérinaires et des distributeurs (European Medicines Agency, 2016c).

A l'échelle de l'UE, c'est 371 rapports d'évènements indésirables qui sont rapportés pour cette spécialité depuis les années 2000 jusqu'au 30 juin 2015. L'incidence globale dans l'UE est estimée à 0,003% (European Medicines Agency, 2016b)

Les signes observés chez les bovins lors des déclarations de pharmacovigilance sont donc compatibles avec une intoxication au closantel. Des troubles digestifs et neurologiques sont notés avec de l'ataxie, de la parésie, une paralysie et des cécités. Au niveau digestif, ce sont de des diarrhées et de la dysorexie évoluant vers l'anorexie qui ont été noté.

Selon les rapports disponibles sur le site de l'EMA, chez les animaux affectés en 2015, des analyses sanguines ont permis de mettre en évidence des carences en oligo-éléments et un mauvais état général favorisant probablement l'intoxication.

Aussi, l'évaluation des données de pharmacovigilance par les autorités et l'EMA, permet d'orienter la cause de l'intoxication envers le closantel et non l'ivermectine. Ils se sont basés sur l'évaluation des données scientifiques actuellement connues sur l'ivermectine, le closantel et les spécialités contenant ses molécules. Les signes cliniques observés (diarrhée, cécité, ataxie) sont en faveur d'une intoxication au closantel d'après leurs investigations. Néanmoins, l'évaluation unique sur les signes cliniques, ne permet pas de trancher entre l'imputabilité de l'ivermectine ou du closantel car des surdosages aux ivermectines ont déjà révélées des diarrhées, dans des déclarations de pharmacovigilance antérieures.

L'EMA s'est aussi intéressé au dossier de demande d'AMM de ce produit et plus particulièrement la partie sur la toxicité des molécules. Dans le dossier, une dose 3 fois supérieure à celle recommandée est bien tolérée par les animaux (même après des administration répétés). De plus, les comportements de léchage ont montré que la dose par voie orale n'a pas d'effet indésirable. Il est possible que des facteurs intrinsèques aux animaux et sur le terrain rentrent en compte dans la potentiel toxicité de ce produit.

Il a été supposé par l'EMA et le conseil scientifique, qu'un léchage des animaux peut contribuer à la surexposition au closantel, bien que la dose administrée soit correcte. Selon l'EMA, en France, le système d'élevage bovin peut favoriser les comportements de léchage entre les animaux. Cela peut expliquer le nombre de cas important d'intoxication sur le territoire français. Il n'y a néanmoins aucune preuve à ce jour sur ce raisonnement (European Medicines Agency, 2015)

V-1-d Le retrait de l'AMM sur le territoire français

C'est le 6 juillet 2015 qu'un avis relatif de suspension d'autorisation de mise sur le marché de médicament vétérinaire est émis pour cette spécialité, sur décision de l'ANMV et par l'intermédiaire d'un communiqué dans le Journal Officiel de la République Française numéro 181 datant du 7 août 2015. Cet avis de suspension est valable pendant 12 mois et dès sa parution dans l'attente d'un avis de CMV par l'Agence européenne.

V-1-e Suite pour le produit et modification du RCP.

La suspension a été levée 12 mois après pour ce produit. En effet, après évaluation par l'EMA et le comité scientifique, le bénéfice se révèle supérieur au risque au regard des données actuelles. Le taux d'incidence était considéré comme « rare » dans les états (0,003%) et de faible en France (0,007%). L'EMA lève la suspension mais des conditions de modification du RCP doivent s'appliquer.

Le produit n'est jamais revenu sur le marché du médicament français malgré cette levée de suspension. Le produit a souffert de sa réputation à la suite de son retrait.

La levée de suspension est aussi conditionnée à une modification du RCP et de la notice du produit. Il a été ajouté dans les sections 4.5- précautions d'emploi particulière et 4.6- effets indésirables (fréquence et gravité) des informations complémentaires et des mises en garde sur l'utilisation du produit. Il est précisé que des signes neurologiques (cécité...) et de l'abattement avec de la diarrhée peuvent être observés chez plusieurs animaux du troupeau après l'utilisation du produit. Il est recommandé de surveiller tout le troupeau si les symptômes apparaissent.

De plus, une mise en garde particulière est émise pour les animaux qui présentent un mauvais état nutritionnel car cela pourrait augmenter le risque d'effet indésirable. Ces deux sections informent de manière claire et précise les utilisateurs du produit des effets indésirables pouvant se produire (European Medicines Agency, 2016b).

V-2 Le Velactis[®] de CEVA SANTE ANIMALE

Le Velactis[®] est un produit destiné aux bovins lait pendant la phase de tarissement pour aider à réduire la sécrétion lactée. Pour mieux comprendre le fonctionnement de ce produit ainsi que les potentiels effets indésirables, les premiers paragraphes définiront la phase de tarissement ainsi que son importance et les molécules et hormones impliquées lors du tarissement.

V-2-a- La phase de tarissement et les produits utilisés

La phase de tarissement chez un bovin laitier correspond à la période où il n'y a plus de traite ni de sécrétion lactée. Cette phase suit la phase de lactation et précède le vêlage. Elle permet de préparer la vache au nouveau vêlage ainsi que la glande mammaire pour une nouvelle lactation. Le tarissement dure environ 60 jours et se voit terminer par le vêlage qui induit une lactation. Cette période est très à risque pour les vaches laitières en ce qui concerne les mammites, c'est pourquoi un tarissement optimal permet de réduire le risque d'infection. La santé de la mamelle étant de plus en plus importante pour assurer une lactation optimale et une production de lait très élevée, plusieurs produits sont disponibles sur le marché pour permettre un tarissement favorable à la mamelle.

Il existe donc plusieurs produits pour commencer le tarissement tout en gardant une mamelle saine et garantir une protection vis-à-vis des infections mammaires.

Deux types de spécialité peuvent être utilisées : les obturateurs intra-mammaires et des antibiotiques intra-mammaires.

Les premiers ont pour fonction de former un bouchon dans le trayon. Cette obturation représente une vraie barrière physique et a pour but de prévenir les contaminations bactériennes de la mamelle lors du tarissement. En effet, en début de tarissement, le trayon n'est plus sollicité et est plus fragile et sensible face aux infections intra-mammaires.

Les antibiotiques intra-mammaires de début de tarissement ont pour fonction de traiter ou prévenir les mammites en début de tarissement. Ils sont utiles surtout si la pression infectieuse de l'élevage est élevée. Le contrôle des cellules de chaque vache au niveau du lait, par le contrôle laitier, peut aussi permettre de savoir si une vache doit recevoir une antibiothérapie préventive intra-mammaire en début de tarissement.

V-2-b La prolactine, une hormone importante dans la sécrétion lactée

La prolactine est une hormone produite au niveau de l'hypophyse et plus précisément de l'anté-hypophyse. Sa régulation est sous le contrôle de l'hypothalamus par l'intermédiaire de deux hormones : la PRL-IH (*prolactin inhibiting hormone*) aussi nommée dopamine et la PRL-RH (*prolactin releasing hormone*). La PRL-IH inhibe la sécrétion de prolactine alors que la PRL-RH augmente sa sécrétion. Les estrogènes peuvent être considérés comme des PRL-RH (CREPEAUX, 2018).

La prolactine est une hormone peptidique qui est produite par les cellules lactophores de l'anté-hypophyse. Ces cellules représentent 20% de la population des cellules de l'anté-hypophyse. Cette hormone est impliquée dans la lactation (induction de la lactation) mais aussi dans la différenciation du tissu mammaire et la régulation du système immunitaire (Touraine et Goffin, 2005).

V-2-c Présentation de la spécialité

V-2-c- α Procédure de mise sur le marché et laboratoire

La date de la première autorisation de ce produit est le 9 décembre 2015 par la Commission Européenne et il est commercialisé depuis mars 2016 en France (ANSES-ANMV, 2017). La spécialité dépend du laboratoire CEVA SANTE ANIMALE.

V-2-c- β RCP de la spécialité

Le produit est sous forme de solution injectable et de couleur jaune pâle. Il est composé de 1,12 mg de cabergoline par millilitre de solution.

La posologie nommée dans le RCP est de 5 ml par animal (soit 5,6 mg de cabergoline par animal). Le produit s'utilise pour débiter la phase de tarissement et l'injection doit se faire dans les 4 heures après la dernière traite.

Le temps d'attente est de 28 jours pour la viande. En ce qui concerne le lait, il est de zéro heure après le vêlage lorsque la durée de la période sèche est de 32 jours au minimum. Ce temps d'attente est de 4 jours (soit 8 traites) après le vêlage, lorsque la période sèche est inférieure à 32 jours (European Medicines Agency, 2016d).

Ce produit est disponible en flacon de 5 ml, 25 ml et 50 ml et aussi un lot de 5 flacons de 5 ml (European Medicines Agency, 2016e).

V-2-c- γ La cabergoline et son fonctionnement

La cabergoline est une molécule inhibitrice indirecte de la prolactine. Sa formule chimique est $C_{26}H_{37}N_5O_2$. C'est un dérivé de l'ergot de seigle ayant une action agoniste-dopaminergique.

La dopamine est un inhibiteur principal de la sécrétion de prolactine. Elle est synthétisée au niveau de l'hypothalamus (Touraine et Goffin, 2005). La dopamine par l'intermédiaire de la circulation sanguine se fixe sur les cellules lactophores de l'anté-hypophyse pour inhiber la sécrétion de prolactine.

Dans une étude de 2016, il a été démontré que le traitement à base de cabergoline (une injection unique de 5,6 mg par animal) sur un lot de vaches laitières (7 Prim Holstein) fait significativement baisser la concentration sanguine de prolactine pendant la première semaine après le tarissement (Figure 16). L'étude s'est aussi intéressée à la composition du lait des vaches à la suite de l'injection de cabergoline. Il n'a pas été montré de différence significative en composition de lactose du lait entre le groupe traité et le groupe témoin pendant la phase de tarissement sur la période. Néanmoins, une légère différence est notable les deux premiers jours après l'injection chez les animaux traités. Le taux de lactose dans le lait est légèrement plus faible que ce chez les animaux non traités. (Boutinaud *et al.*, 2016).

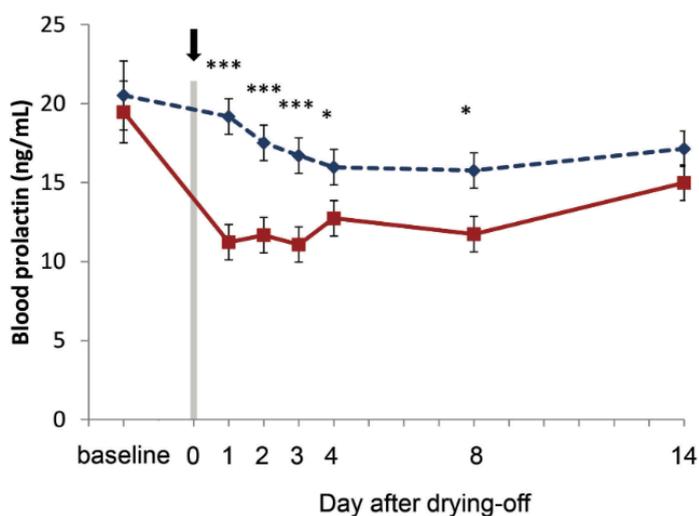


Figure 16 : Evolution de la concentration sanguine de prolactine chez des vaches Prim holstein après une injection de cabergoline (5,6 mg) versus des vaches Prim holstein témoins. Lot avec injection (icône carré ; courbe rouge) ; lot témoin (icône en forme de losange, courbe bleue) (Boutinaud et al., 2016)

Une étude s'est penchée sur un plus grand effectif (234 animaux) de vaches laitières hautes productrices. Cette étude a évalué l'effet d'une injection de cabergoline avec le produit (Velactis[®]). Les vaches recrutées sont suivies pendant 21 jours. Deux races laitières sont représentées et dans 3 pays (France, Hongrie et Allemagne). L'injection est intra-musculaire et se compose de 5 ml de 5,6 mg de cabergoline (Velactis[®]) et a lieu le jour du tarissement. Cette étude conclue que la pression mammaire est significativement plus faible chez les vaches primipares traitées par la cabergoline pendant les trois premiers jours du tarissement que chez les vaches primipares non traités. Aussi, l'injection de cabergoline chez les vaches traitées a permis de réduire les fuites lactées. Il y avait 11,3% de vaches présentant des fuites lactées chez les vaches traitées à la cabergoline contre 21 % chez les vaches sans traitement. Les signes de douleurs, les trois premiers jours du tarissement, sont réduits chez les vaches traitées avec la cabergoline. Une association a été démontré entre les signes de douleur et une pression mammaire élevée (OR = 11,75 et $p < 0,001$) (Bertulat *et al.*, 2017)

Toujours chez les vaches laitières, une autre étude s'est intéressée à l'effet d'une injection unique de cabergoline 5,6 mg (Velactis[®]) au tarissement sur les fuites de lait et les nouvelles infections mammaires. Un effectif de 900 vaches est recruté sur 3 pays. L'étude est multicentrique, randomisée et en double aveugle. Les animaux présentant des mammites sont exclus. Un lot témoin négatif (sans traitement) et un lot témoin positif (avec antibiotique intra-mammaire) sont présents. L'étude permet de mettre en évidence une baisse significative de la sécrétion lactée dans le groupe de vaches traitées avec l'injection unique de cabergoline par rapport aux groupes témoins. Aussi, cette injection a permis de réduire les infections mammaires pendant le tarissement chez les vaches laitières par rapport au groupe témoin négatif. Le groupe témoin positif s'est vu avoir le moins de nouvelles mammites au cours de la phase de tarissement. De plus, il a été mis en évidence que les sécrétions lactées peuvent représenter un facteur de confusion. Sa prise en compte dans les modèles permet d'ajuster la significativité des résultats obtenus avec le traitement à la cabergoline sur les nouvelles infections mammaires (Hop *et al.*, 2019).

Chez la brebis, une étude a permis de déterminer les effets d'une seule injection de cabergoline à dosage faible (0,56 mg) et élevé (1,12 mg) sur la lactation. Cette étude s'est basée sur un lot de 30 brebis. Il a été mis en évidence une baisse significative de la production de lait à la suite de l'injection de cabergoline (Figure 17). De plus, un effondrement de la prolactine se produit suite de l'injection chez les deux groupes traités. Environ 5 jours après l'injection de cabergoline, la production de lait est remontée ainsi que le dosage de la prolactine. L'injection unique de cabergoline a donc fait diminuer la production laitière les premiers jours suivant l'injection ainsi que le taux de prolactine. Cette étude ne tient pas compte du stade de gestation des animaux, ceci pouvant exercer un biais dans l'analyse et pour la future utilisation de la cabergoline en pratique. Aucun effet indésirable ou réaction n'a été observé sur les brebis pendant l'étude. (Caja *et al.*, 2020)

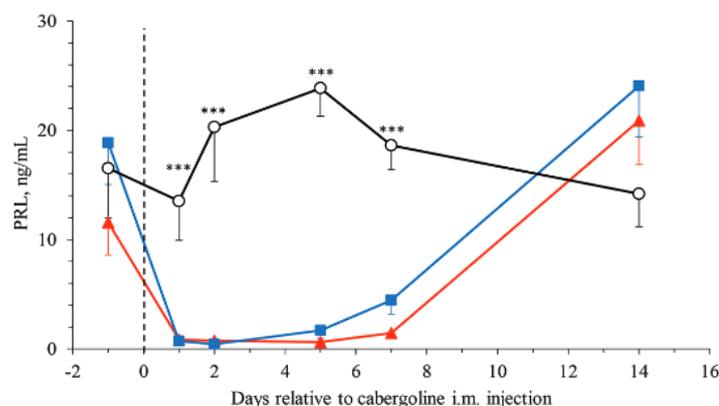


Figure 17 : Effet d'une injection de cabergoline (deux dosages) sur la prolactine plasmatique chez un lot de 30 brebis. Groupe contrôle (icône rond et courbe noire) ; Groupe avec injection de cabergoline de dosage faible de 0,56 mg (icône carré et courbe bleue) ; Groupe avec injection de cabergoline de dosage fort de 1,12 mg (icône triangulaire et courbe rouge) (Caja *et al.*, 2020)

V-2-c- δ Espèces cibles et utilisation

Le produit est à destination des vaches laitières. Il s'utilise par la voie injectable en intramusculaire. Ce produit a pour indication la gestion de la phase de tarissement en aidant à réduire la production de lait. Ce produit réduit les pertes de lait pendant la phase de tarissement. Il réduit aussi les risques d'une infection intra-mammaire pendant cette même

période et permet aussi de réduire l'inconfort de l'animal pendant la période (en réduisant la production laitière et la pression).

Pour une administration optimale, il est conseillé de respecter les règles d'asepsie lors de l'injection intra-musculaire en utilisant notamment une aiguille stérile et d'éviter l'injection sur un milieu humide (contamination).

V-2-c- ε Contre-indication et autres informations

L'effet indésirable décrit le plus souvent est une réaction au point d'injection (gonflement) qui peut persister jusqu'à 7 jours après l'injection et est retrouvé chez 1 animal traité sur 10 environ (European Medicines Agency, 2016e)

Il ne doit pas être utilisé chez des femelles laitières ayant une sensibilité connue à la cabergoline ou à l'un des excipients du produit (sulfoxyde de diméthyle ou triglycérides à chaîne moyenne).

La durée de conservation est de 3 ans pour le produit à la vente vétérinaire et de 28 jours après ouverture.

V-2-d Les déclarations d'effet indésirable et la décision de suspension d'AMM

Les premiers effets indésirables se sont déclarés chez les vaches laitières en 2016 ceci motivant le laboratoire en juin 2016 à stopper la distribution de cette spécialité. En même temps, l'ANSES et par l'intermédiaire, d'un communiqué de presse, a informé les vétérinaires d'être vigilants quant à l'utilisation de cette spécialité (ANSES-ANMV, 2017).

A la période de juin 2016, les cas se sont déclarés en majorité au Danemark et il est survenu trois cas en France dont deux sont qualifiés de non graves. Ces effets se déclarent dans les 8 à 24 heures après l'injection. Ces événements indésirables se manifestent par des décubitus, de l'hypothermie, des troubles de la rumination, de la diarrhée, de l'ataxie et aussi de l'hypocalcémie. Ces effets indésirables sont qualifiés pour la plupart (surtout au Danemark) dans le communiqué de presse de l'ANSES « d'effet grave » et peuvent conduire à la mort des animaux (ANSES, 2016a).

Jusqu'à mi-juillet 2016, des effets indésirables sont toujours notés et cela représente environ 319 animaux en Europe pour environ 400 000 doses sur le marché. Le plus fréquemment, il est retrouvé un syndrome de fièvre de lait (sur 208 animaux) dans les quelques heures après l'administration de la spécialité. Le CMV de l'EMA demande alors à la Commission Européenne de suspendre l'AMM de la spécialité (European Medicines Agency, 2016f). A la suite de cette demande et en l'attente d'une décision, l'ANSES-ANMV décide de suspendre l'utilisation de ce médicament en France dès le 25 juillet 2016. De plus, l'agence demande au laboratoire CEVA d'organiser un rappel des lots que ce soit au niveau des vétérinaires, des centrales d'achats jusqu'aux éleveurs (ANSES-ANMV, 2017).

Concernant les effets indésirables, il est décrit des décubitus dans les 24 heures après l'injection, de l'hypothermie, de l'hypocalcémie, des troubles de la rumination, des troubles vasculaires, de l'ataxie et de l'adipsie (Réussir Lait, 2016). Les symptômes décrits se regroupent sous le syndrome d'une fièvre vitulaire ou plus communément « fièvre de lait ».

Dans 78% des cas, les effets indésirables sont décrits sur la race Prim Hostein selon la base de données Eudravigilance. Toujours selon cette base, le nombre d'animaux affecté

est de 1773 et en France c'est 220 cas décrits, contre 265 en Allemagne, 252 au Danemark 168 en Espagne. D'autres pays sont concernés par des cas, comme la Hongrie (144 cas).

C'est le 22 août 2016 que la décision de suspension de l'AMM est déclarée par la Commission Européenne. Une levée de suspension est possible mais la Commission Européenne demande des conditions. Notamment de démontrer le rapport bénéfice/risque favorable du produit ou encore expliquer les facteurs pouvant induire les effets indésirables dont l'hypocalcémie (European Medicines Agency, 2016g). Les facteurs contributifs potentiels restent encore flous à ce jour (gestion alimentaire...). La mesure de gestion des risques proposées par le titulaire d'AMM, n'est pas jugée satisfaisante par les autorités. Les facteurs sous-jacents ainsi que les événements contributifs doivent encore être étudiés, pour espérer une réévaluation par les autorités. De plus, le CVMP considère que les potentiels risques liés aux effets indésirables (décubitus, mort...) ne sont pas acceptables. La balance bénéfice-risque est en faveur du risque pour ce produit dans les conditions d'utilisation actuelles. C'est pourquoi, à ce jour, l'AMM de cette spécialité est toujours en suspension.

Une interrogation persiste sur le lien entre les symptômes de fièvre de lait ainsi que l'hypocalcémie et la cabergoline. Il est possible de s'imaginer une modification de la régulation calcique par la cabergoline car elle permet une réduction de la sécrétion lactée. Une dysrégulation du métabolisme calcique pourrait alors entraîner des symptômes de fièvre de lait.

V-3 Le vaccin PregSure BVD[®] de PFIZER

V-3-a Une maladie particulière : la BVD

La BVD ou *bovine viral diarrhoea* est une maladie virale causée par un virus de genre pestivirus et de la famille des flaviviridae. Cet agent pathogène est aussi responsable de la *Border Disease* chez les petits ruminants. C'est un virus résistant dans le milieu extérieur et qui possède deux biotypes : une souche non cytopathogène et une souche cytopathogène (Francoz et Couture, 2014).

Le virus possède un tropisme pour les cellules mononuclées sanguines ainsi que les cellules épithéliales mais il peut se retrouver aussi libre dans la circulation sanguine. Cela engendre une virémie. Cet agent pathogène est responsable de plusieurs signes cliniques suivant si l'infection est transitoire ou permanente.

Un infecté transitoire présente divers symptômes. L'individu est généralement immunodéprimé et peut avoir une atteinte respiratoire (toux, jetage...) par destruction des macrophages alvéolaires par le virus. Il peut présenter une atteinte digestive se manifestant par de la diarrhée et un syndrome hémorragique (pétéchies, suffusions sur les muqueuses) par destruction des plaquettes circulantes (Ravary-Plumioen *et al.*, 2016).

Une vache gestante peut être infectée par le virus. Ce dernier possède la capacité de passer la barrière hémato-placentaire et peut infecter le fœtus. Suivant la période d'infection du fœtus par le virus, le devenir du fœtus est différent. Par exemple, si l'infection a lieu entre 0 et 35 jours de gestation alors une mort embryonnaire se produit.

Quand l'infection se produit entre 30 et 125 jours de gestation alors le fœtus devient un IPI. C'est un état où le fœtus reconnaît le virus comme faisant partie du « soi » immunologique. Cet individu né infecté permanent et immunotolérant. Il ne développera jamais de réponse immunitaire vis-à-vis du virus qu'il héberge mais il excrétera toute sa vie de façon massive le virus. Un individu IPI peut développer la maladie des muqueuses et possède

généralement un retard de croissance et un mauvais état général s'exprimant souvent par un pelage dit « piqué ». L'individu IPI ne possède pas d'anticorps contre la BVD mais sa virémie sera élevée tout au long de sa vie (Millemann, 2019).

La maladie des muqueuses se développe quand l'individu IPI rencontre une nouvelle souche non cytopathogène. Il rencontre cette souche soit car la souche initiale cytopathogène mute (le plus probable) ou alors s'il s'infecte par une souche cytopathogène exogène.

Le veau IPI représente une réelle menace dans les élevages car il excrète de façon massive le virus sans être malade (sauf la maladie des muqueuses). L'IPI meurt généralement avant 2 ans d'âge (Francoz et Couture, 2014).

Il existe en France des dépistages systématiques chez les veaux nouveaux nés à l'aide un prélèvement de cartilage auriculaire lors du bouclage des veaux.

La vaccination est possible en France mais elle est non obligatoire. Elle ne permet pas dans tous les cas une protection fœtale sauf si le scénario de primo-vaccination est correctement effectué.

V-3-b Présentation de la spécialité

V-3-b- α Procédure de mise sur le marché et laboratoire

Ce vaccin appartient à la firme Pfizer Animal Health et l'AMM originale est accordée en Allemagne. L'AMM est accordée en France par une procédure de reconnaissance mutuelle pour ce vaccin le 25 janvier 2005 à Paris.

V-3-b- β RCP de la spécialité

Pregsure BVD[®] est un vaccin inactivé adjuvé qui est utilisé chez les vaches pour prévenir l'infection par le virus de la BVD (souche 1) qui a la capacité de passer la barrière transplacentaire et d'infecter le veau nouveau née. Le vaccin permet d'éviter l'infection du veau par le virus et par conséquent la naissance d'un veau IPI.

Ce vaccin est préparé à l'aide de cellules rénales bovines où le virus y est multiplié. Ensuite il est récolté et inactivé. C'est une des méthodes conventionnelles pour fabriquer un vaccin inactivé (Bastian *et al.*, 2011).

V-3-b- γ Espèces cibles et utilisation

Les espèces cibles de ce vaccin sont les bovins femelles reproductrices uniquement en prévention de l'infection transplacentaire par le virus.

Le vaccin s'utilise en sous cutanée et se présente sous forme d'une émulsion injectable. Le vaccin se doit d'être conservé entre 0 et 4 degrés Celsius (dans un réfrigérateur par exemple). La chaîne du froid ne doit pas être rompue pendant le transport. Une conservation optimale permet au produit d'être pleinement efficace.

V-3-c Les déclarations d'effet indésirable : la pancytopenie néonatale bovine

C'est au cours de l'année 2007, que le nombre de veaux avec des signes hémorragiques majeurs a anormalement augmenté dans plusieurs pays européens (Allemagne, France, Belgique, Irlande ...). Il n'y avait pas de distinction entre les sexes des veaux et plusieurs races étaient touchées (allaitantes, laitières). Le Tableau 6 permet d'apprécier par pays, les doses vendues ainsi que les veaux affectés et l'incidence globale.

L'incidence est d'environ 3 cas pour 100 000 doses en France et de plus de 50 cas pour 100 000 doses en Allemagne (Vandaële, 2010).

Tableau 6 : Tableau récapitulatif du nombre de veaux, nés de mères immunisées, affectés suite à l'administration de PREGSURE BVD®, rapporté au nombre de doses vendues de ce vaccin, depuis sa mise sur le marché jusqu'en 2010 (arrêt des ventes), selon (ANSES-ANMV, 2012)

Pays	Commercialisation	Doses vendues	Veaux affectés	Incidence
Allemagne	05/2004	2 592 900	2968	0,11%
Belgique et Luxembourg	05/2005	911 055	179	0,02%
Espagne	05/2005	859 090	39	0,004%
France	06/2006	3 162 810	170	0,005%
Hongrie	04/2006	194 980	19	0,01%
Irlande	05/2005	889 975	16	0,002%
Italie	05/2005	1 528 125	185	0,012%
Pays Bas	05/2005	468 850	248	0,053%
Pologne	11/2005	482 780	28	0,006%
Royaume Uni	05/2005	3 511 485	439	0,012%

Ce tableau ne prend pas en compte 7 autres états membres, où des doses sont vendues mais où il n'y a pas eu de cas reportés.

La pancytopenie néonatale bovine (PNB) ou syndrome hémorragique du veau ou *blood sweating* (sueur de sang) est une maladie s'exprimant chez les veaux de moins d'un mois d'âge (en général de 2 à 21 jours d'âge). Elle se caractérise par une maladie hémorragique. Des pétéchies et des suffusions sont présentes sur les muqueuses (buccales, linguales...). Des saignements cutanés sont présents ainsi que de l'hyperthermie. Les saignements peuvent se produire de manière spontanée ou bien à la suite d'un acte (bouclage, injection...). Les muqueuses sont pâles et l'animal présente du méléna.

La numération formule sanguine révèle chez ses animaux une thrombocytopénie marquée ainsi qu'une leucopénie. De plus, une myeloptisie est rapportée correspondant à une déplétion de la moelle osseuse (Friedrich *et al.*, 2011). Une anémie peut être présente mais se révèle inconstante.

A l'histologie, après une ponction de moelle osseuse, il est possible d'observer une forte déplétion des cellules myéloïdes.

Aucun traitement n'est efficace contre cette hémorragie massive et l'animal décède le plus souvent de manière naturelle rapidement ou bien à la suite d'une euthanasie.

A l'autopsie, c'est un tableau lésionnel hémorragique qui est retrouvé. Des hémorragies sont retrouvées dans le tissu sous cutanée ainsi que les muscles. Le tube digestif et les organes abdominaux sont très hémorragiques. Les lésions hémorragiques se localisent en particulier sur la caillette et l'intestin grêle. Quelques lésions inflammatoires peuvent être retrouvées (omphalite, pneumonie) (Foucras *et al.*, 2013)

V-3-d Lien entre pancytopenie néonatale et la vaccination

Le lien entre la vaccination avec la spécialité Pregsure BDV[®] de Pfizer et la pancytopenie néonatale des veaux n'est pas évident à démontrer, à première vue. Plusieurs études ont tenté de montrer le lien entre la vaccination et cette pathologie ainsi que le mécanisme mis en jeu.

Une étude qui date maintenant de 10 ans (Friedrich *et al.*, 2011), a démontré que l'ingestion de colostrum de mère ayant déjà eu un veau avec pancytopenie néonatale, induit une pancytopenie néonatale chez son nouveau-né. Cette étude s'est basée sur deux groupes de 6 veaux. Un premier groupe qui est le groupe contrôle, a reçu le colostrum d'une mère « saine » (sa propre mère) alors que le second groupe a reçu du colostrum d'une mère ayant déjà eu un veau avec pancytopenie néonatale. Le volume de colostrum ingéré était de 2 à 3 litres par veau. Dans les jours suivants, les auteurs effectuent des analyses sanguines régulières sur les animaux (à l'aide d'une canule permanente) et des examens cliniques quotidiens. Dans le second groupe de 6 veaux, un seul n'a pas développé les symptômes d'une pancytopenie néonatale. Trois veaux sur les 6 ont développée des symptômes compatibles avec la pancytopenie néonatale (hémorragie, thrombopénie, leucopénie). Les autres veaux ont développé des troubles hématologiques. Par rapport au groupe contrôle, le groupe ayant reçu du colostrum d'une mère ayant déjà eu un veau à pancytopenie, le taux de thrombocyte est plus faible et décroît de manière significative avec le temps (Figure 18). Le taux de thrombocyte se situe sur la limite basse de l'intervalle de référence. Néanmoins, dans cette étude, le nombre de veaux reste assez faible.

Cette pancytopenie néonatale se développe grâce la prise de colostrum par le veau d'une mère ayant déjà eu un veau avec pancytopenie. La pancytopenie néonatale peut donc être induite chez des veaux qui ont pris le colostrum d'une mère ayant déjà eu un veau avec une pancytopenie. Le colostrum est un facteur ou un inducteur de la pancytopenie néonatale et joue un rôle clé dans l'apparition de cette maladie.

Une autre observation a permis de renforcer cette hypothèse remettant en cause le colostrum. En effet, la séparation des veaux de leur mère (quand cette dernière a déjà donné naissance à un veau PNB) dans les 48 h après la naissance, empêche ses derniers de développer des signes de PNB. Cette séparation peut être physique ou bien à l'aide d'un panier-muselière pour que le veau ne tète pas directement la mère (Bell *et al.*, 2010).

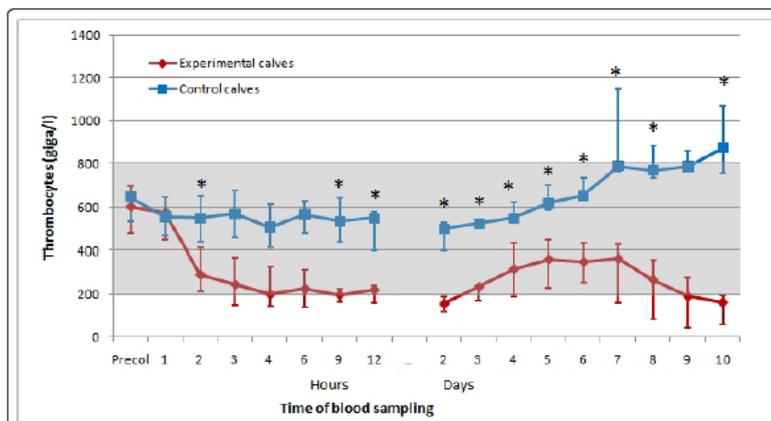


Figure 18.: Comptage des thrombocytes (médiane) chez les veaux testés et les contrôles, en fonction de l'heure et des jours (Friedrich *et al.*, 2011)

Une autre étude, datant de 2011, tente de démontrer la présence d'allo anticorps dans le colostrum ingéré des veaux avec une pancytopenie néonatale. Le but est de savoir s'il existe dans le colostrum bu par ces veaux, des allo anticorps directement dirigés contre les leucocytes des animaux.

Une expérience compare le colostrum de 6 veaux avec des mères vaccinées contre la pancytopenie néonatale avec le colostrum d'un groupe de 7 veaux avec des mères non vaccinées. A la suite de cette première expérience, il est démontré que le colostrum provenant des mères vaccinées contient un taux très élevé d'allo-anticorps comparé au colostrum des mères non vaccinées ($p < 0,001$). La suite des expériences met en évidence des signes cliniques compatibles avec la pancytopenie néonatale bovine chez les veaux ayant reçu le colostrum d'une mère vaccinée (Bridger *et al.*, 2011).

Aussi, des travaux expérimentaux réalisés à l'ENVT ont permis de comprendre les mécanismes mis en jeu dans la maladie. Un article paru dans le Bulletin des GTV : « Pancytopenie néonatale bovine : mécanismes physiopathologiques et étiologie » reprend les conclusions des différents articles de recherche sur cette maladie et dresse un bilan complet des mécanismes actuellement connus (Foucras *et al.*, 2013).

Le phénomène s'explique donc par la production d'un allo-anticorps réactif spécifique par la mère qui est vaccinée par le vaccin Pregsure BVD[®]. Lors de la prise de colostrum par le veau nouveau-né, ces allo-anticorps réactifs se dirigent vers leur cible qui est le complexe d'histocompatibilité de type 1. Ces allo-anticorps se fixent sur des épitopes spécifiques du complexe d'histocompatibilité. Il est surtout exprimé à la surface des plaquettes et des leucocytes. Ces allo-anticorps vont donc détruire les plaquettes et les lignées cellulaires blanches présentes dans le sang du veau nouveau-né, produisant des hémorragies massives. (Foucras *et al.*, 2013).

Une expérience de l'ENVT a permis de reproduire la déplétion des plaquettes et des leucocytes chez des veaux nouveaux nés à l'aide d'un transfert d'anticorps par voie veineuse. Des anticorps purifiés provenant de mères ayant déjà donné naissance à des veaux PNB ont été injectés à des veaux sains. Le sérum (contenant les anticorps) a été prélevé chez des vaches provenant de troupeau avec un fort incidence de PNB et un antécédent de vaccination avec le vaccin PregSure BVD[®]. Les veaux receveurs sont considérés comme « sains » car ils proviennent d'élevage sans vaccination PregSure BVD[®] et sans antécédent de PNB. Ils n'ont pas pris le colostrum à la naissance et ont été séparés de la mère.

A l'analyse sanguine, les numérations plaquettaires et leucocytaires étaient significativement différentes entre les veaux ayant reçus les anticorps et les veaux sains. Les veaux ayant reçus les anticorps avaient une numération plaquettaire et leucocytaire très faible, dès 10 jours d'âge (Figure 19). La numération érythrocytaire n'était significativement pas différente, sauf en fin d'évolution.

L'histologie a permis de montrer une baisse significative des cellules de la lignée myéloïde chez les veaux avec le transfert d'anticorps (Figure 20).

Chez les veaux ayant eu le transfert d'anticorps, des lésions hémorragiques (musculaires, digestives...) ont été mises en évidence lors des autopsies de fin d'expérience.

Cette expérience a permis d'avoir un premier modèle expérimental de PNB par transfert d'anticorps prouvant que la PNB repose sur l'action d'allo-anticorps spécifiques.

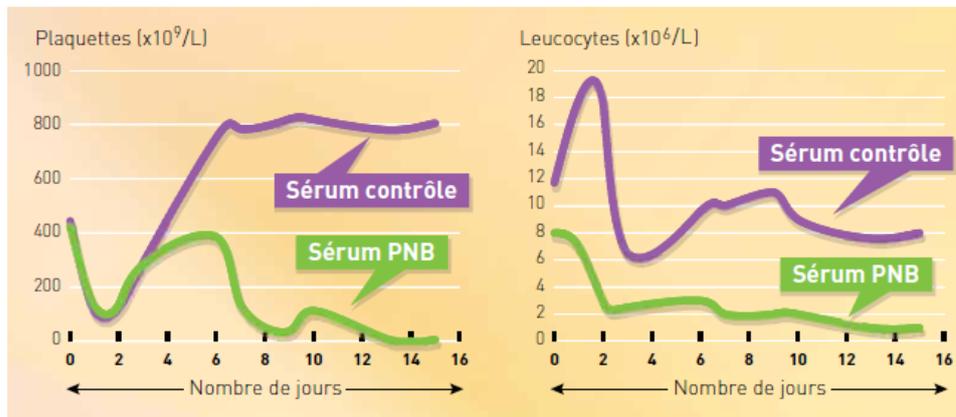


Figure 19 : Evolution des numérations plaquettaire (à gauche) et leucocytaire (à droite) chez un veau ayant reçu des anticorps pathogènes comparés à un veau témoin, selon (Foucras et al., 2013)

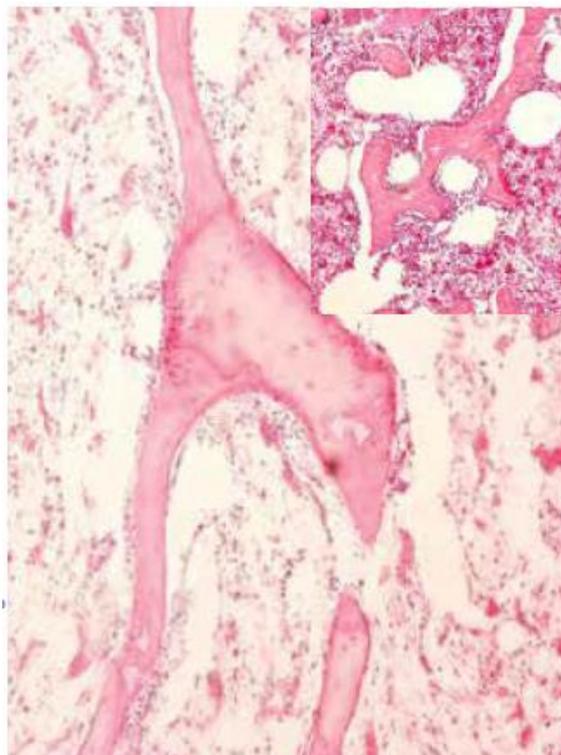


Figure 20 : Photographie de la moelle osseuse d'un veau après induction expérimentale de la PNB (en vignette : moelle osseuse d'un veau sain et du même âge) selon (Foucras et al., 2013)

Deux derniers articles ont permis de faire le lien entre la vaccination et la PNB. Ces articles ont démontré que le vaccin PregSure BVD[®] produit une immunisation chez les mères qui favorise la production d'allo-anticorps. De plus, les allo-anticorps associés à la PNB réagissent de manière croisée avec la lignée de cellules permettant la production du vaccin

PregSure BVD®. Plusieurs purifications ont permis d'exclure d'autres réactions croisées tel que celle qui met en jeu des antigènes viraux (Bastian *et al.*, 2011).

Aussi, un autre article s'intéresse aux effets de la vaccination (notamment l'induction de la pancytopenie néonatale bovine) par le vaccin PregSure BVD® selon le schéma de vaccination (Kasonta *et al.*, 2012). L'article évoque aussi l'allo-réaction induit par cette vaccination. Les auteurs renforcent, à travers leur article, les preuves montrant que la vaccination avec le vaccin PregSure BVD® induit une allo-réaction produisant la pancytopenie néonatale bovine, chez les veaux ayant reçus du colostrum d'une mère vaccinée.

Pour résumer, il est donc établi que ce vaccin est impliqué dans la formation d'allo-anticorps. Les vaches vaccinées avec ce vaccin peuvent transmettre ces allo-anticorps par l'intermédiaire du colostrum. Ces allo anticorps peuvent alors reconnaître le CMH-1 du veau nouveau-né et ils se fixent à la surface des cellules sanguines et myéloïdes. Cette fixation va aboutir à la destruction des cellules sanguines et myéloïdes. Il sera possible d'observer chez ces veaux une thrombocytopénie, une leucopénie ainsi qu'une aplasie médullaire (Francoz et Couture, 2014).

V-3-e Arrêt de la commercialisation du produit

Le produit est d'abord retiré du marché en Allemagne par le titulaire d'AMM en avril 2010 à la vue de la description de nombreux cas d'effet indésirable dans ce pays.

L'AMM est suspendue par la Commission Européenne le 07/10/2010 sur l'avis du CVMP en raison des effets indésirables observés sur les veaux des mères vaccinés avec le vaccin. La firme Pfizer a ensuite décidé de retirer volontairement l'AMM de son vaccin et d'arrêter la commercialisation.

En France, c'est le 19 octobre 2012 que l'AMM est suspendue par l'intermédiaire d'un avis de suspension publié dans le journal officiel de la république française. Il est notifié une suspension de l'AMM d'abord pour 12 mois. Pour une levée de suspension, le laboratoire doit prouver toute innocuité de son médicament et notamment que le vaccin n'augmente pas l'apparition des cas de pancytopenies néonatales à la suite de son utilisation et que le vaccin est en faveur d'une balance bénéfique risque positive

A ce jour, ce vaccin n'est plus disponible sur le marché du médicament vétérinaire.

Deuxième Partie : Contribution personnelle : étude des déclarations de pharmacovigilance chez un échantillon de vétérinaires ruraux ou mixtes avec de la rurale

I- Introduction :

Il n'existe pas, à ce jour, d'enquête permettant de décrire les pratiques de pharmacovigilance des vétérinaires français ruraux ou mixtes avec de la rurale, chez les animaux de production, en France. C'est pourquoi, cette thèse va proposer pour la première fois un questionnaire de pharmacovigilance à destination de cette population.

A l'échelle européenne, il existe une seule étude s'intéressant aux pratiques et habitudes en matière de pharmacovigilance des vétérinaires. Cette étude compose d'un questionnaire pour les vétérinaires praticiens de plusieurs pays de l'UE. Sur ce questionnaire, il y a eu 3545 vétérinaires répondants soit un taux de réponse de 3,1 % par rapport au nombre total de praticiens dans l'UE (108 000). Cette étude est menée en collaboration avec l'EMA notamment. Le pays le plus représenté dans les réponses est la France (19%), c'est pourquoi dans la discussion nous pourrions arguer à l'aide des réponses obtenues dans cette étude (De Briyne *et al.*, 2017)

Bien que les vétérinaires soient formés tout au long de leur carrière pour devenir pharmaco-vigilant, il reste néanmoins des améliorations à faire dans ce domaine et c'est pourquoi cette partie de contribution personnelle va permettre de dégager des axes de réflexion et d'amélioration autour de ce système.

La pharmacovigilance étant un sujet peu attrayant et peu développé, il est intéressant de se plonger dans les habitudes des vétérinaires français chez les animaux de production grâce au questionnaire suivant proposé. A la fin du questionnaire, des propositions de promotion de pharmacovigilance seront exposés au regard des réponses obtenues de l'étude.

II- Matériel et méthodes :

Un questionnaire composé de 14 questions et à destination des vétérinaires ruraux ou mixtes de France a été proposé dans cette étude. La population cible de l'étude correspondait aux vétérinaires ruraux ou mixtes (avec de la rurale) exerçant en France.

Le but de ce questionnaire était d'appréhender et d'essayer de comprendre les modalités pratiques autour de la pharmacovigilance chez les vétérinaires praticiens de France qui travaillent avec des animaux de production (vétérinaires ruraux ou mixtes avec de la rurale). Ce questionnaire avait pour objectif de décrire les pratiques sur le terrain autour de la pharmacovigilance et d'avoir des données brutes. A la suite de ce questionnaire, des pistes de réflexion seront abordés dans la discussion pour essayer de promouvoir et améliorer les pratiques de pharmacovigilance.

Le questionnaire a été créé à l'aide de l'outil gratuit et en ligne Google Form[®]. Cet outil permettait d'obtenir des réponses de manière anonyme et de respecter la réglementation vis-

à-vis de la protection des données (RGPD). Les données ont été traitées et sont accessibles uniquement par Alice BUREAU (auteure de cette thèse).

Le questionnaire était volontaire et anonyme. Il était disponible en une seule langue, le français. Ce questionnaire a été construit de manière à être court et concis et il faut au maximum 10 minutes pour le remplir. Une courte description était disponible avant le questionnaire pour présenter le projet de thèse aux répondants. Grâce à cette introduction, ils étaient alors en mesure de répondre le plus correctement possible au questionnaire.

La population source correspondait aux vétérinaires ruraux ou mixtes (avec une part de rurale) qui répondront aux questionnaires. Pour diffuser le questionnaire, le site Vétofocus ainsi que la SNGTV ont aidé à la diffusion. La SNGTV a accepté de diffuser ce questionnaire sur leur listing en contrepartie de l'écriture d'un article présentant les résultats du questionnaire. Le listing était d'environ 3200 personnes.

La population source pouvait donc se réduire aux vétérinaires ruraux ou mixtes (avec de la rurale) exerçant en France et ayant accès à Vétofocus et/ou adhérents à la SNGTV et faisant partie du listing-mail des 3200 personnes environ.

Le questionnaire était composé de 14 questions (voir les captures d'écran en annexe 2). Les questions possédaient très peu de réponses ouvertes (manuscrites) pour une facilité d'interprétation des résultats.

En effet, les réponses ouvertes présentent souvent plus d'ambiguïté dans les réponses et peuvent être interprétées de plusieurs manières. C'est pourquoi, une volonté était de réduire ce type de réponse, tout en permettant aux répondants d'avoir du choix dans ses réponses.

Le questionnaire se composait de deux grandes parties. La première s'adressait à tous les vétérinaires concernés par le questionnaire, qu'ils aient déjà ou non fait une déclaration (question 1 à 7). La suite du questionnaire (question 8 à 13) s'adressait aux vétérinaires ayant déjà effectué une déclaration de pharmacovigilance. La question 14 s'adressait de nouveau à tous les vétérinaires concernés par le questionnaire.

1- Votre pratique est-elle :

- rurale uniquement
- mixte (avec de la rurale)

2- Avez-vous déjà fait une déclaration de pharmacovigilance pour un animal de production ?

- Oui
- Non

3- Par an, combien de déclarations de pharmacovigilance effectuez-vous pour les animaux de production ? (en moyenne)

- 0
- 1 à 3
- 4 à 6
- 6 à 9
- 10 et plus

4-A quelle fréquence, observez-vous des effets indésirables chez un animal de production après administration d'une spécialité ?

- Plus d'une fois par mois
- Moins d'une fois par mois

- Plus d'une fois par an
- Moins d'une fois par an
- Jamais

5- A quelle fréquence, observez-vous un manque d'efficacité après administration d'une spécialité à un animal de production ?

- Plus d'une fois par mois
- Moins d'une fois par mois
- Plus d'une fois par an
- Moins d'une fois par an
- Jamais

6- A quelle fréquence, observez-vous un effet indésirable survenant sur un humain après l'administration d'une spécialité destinée à un animal de production ?

- Plus d'une fois par mois
- Moins d'une fois par mois
- Plus d'une fois par an
- Moins d'une fois par an
- Jamais

7- Avez-vous déjà rencontré au cours de votre pratique un problème de résidus après une administration de médicament destiné à un animal de production ?

- Plus d'une fois par mois
- Moins d'une fois par mois
- Plus d'une fois par an
- Moins d'une fois par an
- Jamais

La suite des questions est à compléter par les personnes ayant déjà fait au moins une déclaration de pharmacovigilance pour les animaux de production (réponse: OUI à la question 2). Si ce n'est pas le cas, merci de répondre directement à la dernière question (14) et d'envoyer le questionnaire.

8- Vers qui effectuez-vous votre déclaration ?

- à l'ANSES-ANMV
- au Centre de Pharmacovigilance de Lyon (CPVL)
- directement au laboratoire s'occupant de la spécialité
- Autre (possibilité d'écrire)

9- Quel moyen de communication utilisez-vous pour faire votre déclaration ?

- Site de télédéclaration de l'ANSES ANMV
- Formulaire papier
- Téléphone
- E-mail
- Autre (possibilité d'écrire)

10- Avez-vous toujours une réponse/ un retour à la suite de votre déclaration auprès de l'ANSES-ANMV ou du CPVL ?

- Toujours
- Souvent
- Rarement
- Jamais
- Non concerné

11- Avez-vous toujours une réponse/ un retour à la suite de votre déclaration auprès du laboratoire s'occupant de la spécialité ?

- Toujours
- Souvent
- Rarement
- Jamais
- Non concerné

12- Pouvez-vous, pour les espèces ci-dessous, estimer à quelle fréquence vous faites une déclaration de pharmacovigilance ?

Bovins	Très souvent	Souvent	Rarement	Jamais
Ovins				
Caprins				
Porcins				
Volailles				
Autres (lapins de chair, abeilles, poissons)				

13- Selon vous, pour quelle catégorie de médicament faites-vous le plus de déclaration ?

- Anti parasitaire externe
- Anti parasitaire interne
- Anti parasitaire externe et interne
- Antibiotique
- Vaccin
- Hormone
- Anti-inflammatoires (AINS)
- Anesthésiques/système nerveux
- Autres (possibilité d'écrire)

14- A votre connaissance, est-ce que les éleveurs font les déclarations eux-mêmes ?

- Oui
- Non

III- Résultats :

A la suite de la diffusion, 201 réponses ont été obtenues. Sachant qu'il y a 6411 vétérinaires ruraux ou à dominance rurale selon l'observatoire national démographique de la profession vétérinaire en 2020. Nous étions donc à un taux de réponse à 3,13%. L'objectif minimum fixé était de 2% et nous souhaitons dans le meilleur des cas avoir 200 réponses. L'objectif du taux de participation était donc atteint.

La première question permettait de connaître la représentation entre les vétérinaires ruraux et les mixtes (avec de la rurale) dans le questionnaire.

Elle révélait que sur les 201 réponses, 136 vétérinaires avaient une activité mixte (avec de la rurale) et 65 vétérinaires avaient une activité uniquement rurale (Tableau 7). La majorité des répondants (plus de 2/3) étaient donc des vétérinaires mixtes avec de la rurale.

Tableau 7 : Répartition des réponses au questionnaire selon l'activité des vétérinaires

	Vétérinaire mixte (avec rurale)	Vétérinaire uniquement rurale
Nombre de réponses	136	65
Pourcentage	67,7%	32,3%

La majorité des répondants avaient donc une autre activité en plus de la rurale dans leur clientèle. Ils pouvaient avoir aussi bien une activité canine qu'équine en plus. Sachant que chez les vétérinaires praticiens en France, il existe plus de vétérinaires mixtes avec de la rurale que des vétérinaires ruraux purs, la répartition était globalement satisfaisante.

La seconde question, permettait de savoir dans l'échantillon de 201 personnes, quel était le pourcentage ayant déjà effectué une déclaration de pharmacovigilance.

Il y a 120 personnes (59,70%) qui ont déjà effectué une déclaration contre 81 (40,30%) qui n'en ont jamais effectué (Figure 21).

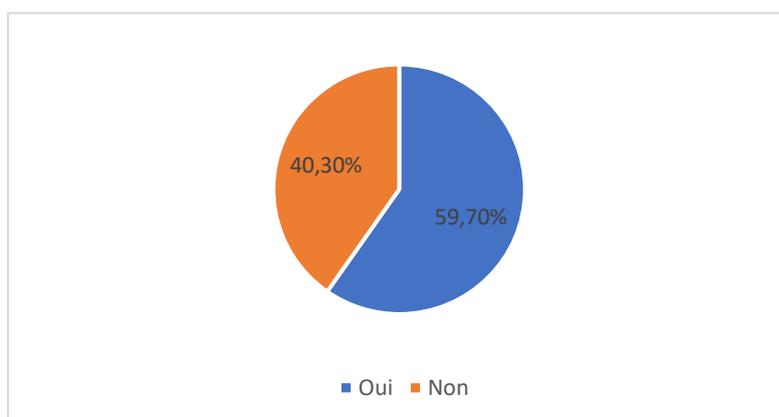


Figure 21 : Répartition des personnes ayant déjà effectuées au moins une déclaration de pharmacovigilance

La majorité des vétérinaires interrogés ont déjà effectué une déclaration de pharmacovigilance pour un animal de production.

La troisième question permettait de savoir en moyenne combien de déclarations de pharmacovigilance les vétérinaires interrogés effectuent par an. Les réponses proposées étaient : 0, 1 à 3, 4 à 6, 6 à 9 et 10 et plus.

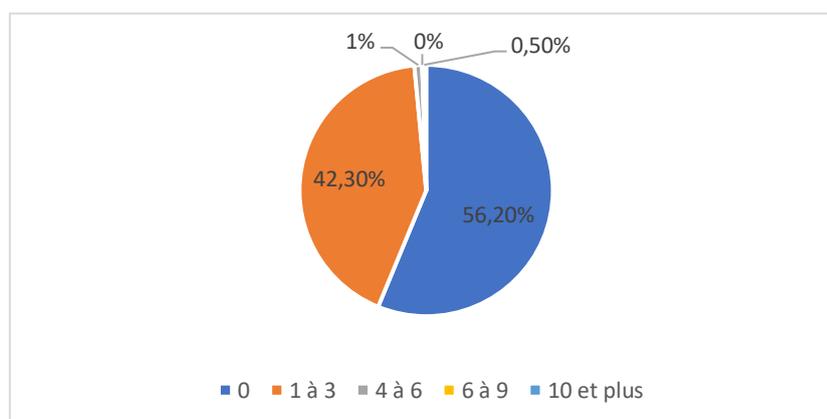


Figure 22 : Nombre de déclarations effectuées en moyenne par an, chez les vétérinaires interrogés.

La répartition (Tableau 8) était la suivante :

Tableau 8 : Répartition des réponses de la question 3.

Proposition	0	1 à 3	4 à 6	6 à 9	10 et plus
% de réponse	56,20%	42,30%	1%	0%	0,50%
Nombre de réponses	113	85	2	0	1

La majorité des vétérinaires n'effectuaient pas de déclaration de pharmacovigilance pour un animal de production en moyenne sur un an. 42,3% des vétérinaires interrogés révélaient faire une à trois déclarations de pharmacovigilance en moyenne par an (Figure 22).

Un pour cent des vétérinaires interrogés (soit 2 vétérinaires) estimaient faire entre 4 et 6 déclarations de pharmacovigilance en moyenne par an, pour un animal de production.

Aucun vétérinaire interrogé n'effectuait entre 6 et 9 déclarations de pharmacovigilance en moyenne par an.

Un seul vétérinaire interrogé annonçait qu'en moyenne par an, il effectue 10 déclarations ou plus de pharmacovigilance pour les animaux de production. Ce chiffre paraissait assez étonnant sachant qu'en moyenne chez un animal de production et par an, le nombre de déclaration de pharmacovigilance est de 0,20 selon un calcul effectué dans l'article (Fresnay *et al.*, 2015).

Les questions 4,5,6 et 7 s'intéressaient à la fréquence (plus d'une fois par an, moins d'une fois par an, plus d'une fois par mois et moins d'une fois par mois), de la rencontre des différents événements indésirables (effet indésirable sur l'animal, manque d'efficacité, problème de résidus et effet indésirable sur l'humain).

Le choix s'était porté sur ces 4 événements indésirables car ce sont ceux qui font l'office de plus de déclarations de pharmacovigilance selon les rapports annuels de l'ANSES.

Les effets indésirables :

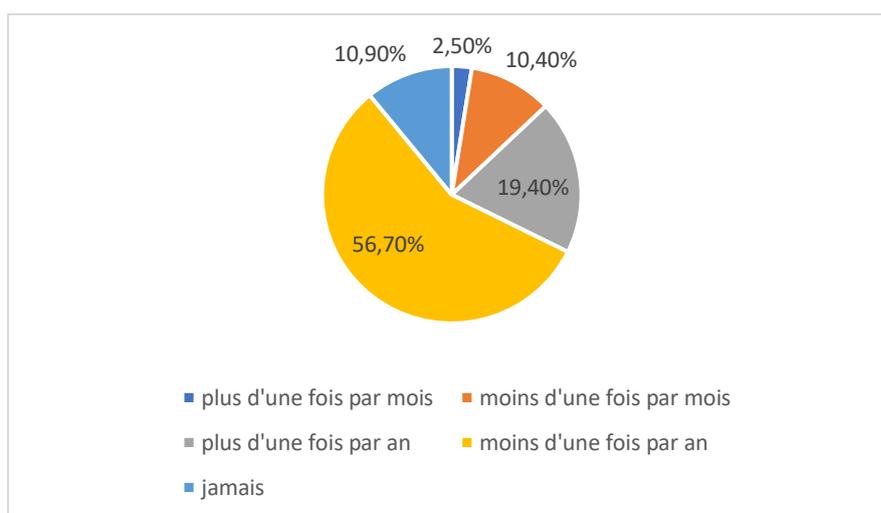


Figure 23 : Fréquence d'observation d'un effet indésirable chez l'animal de production après administration d'une spécialité chez les vétérinaires interrogés.

Tableau 9 : Répartition des réponses à la question 4

	Plus d'une fois par an	Moins d'une fois par an	Plus d'une fois par mois	Moins d'une fois par mois	Jamais
% de réponse	19,40%	56,70%	2,50%	10,40%	10,90%
Nombre de réponses	39	114	5	21	22

Sur le terrain, 19,4 % des vétérinaires interrogés (soit 39 vétérinaires) observaient plus d'une fois par an des effets indésirables chez un animal de production après administration d'une spécialité. Cent-quatorze vétérinaires interrogés observaient moins d'une fois par an un effet indésirable chez un animal de production après administration d'une spécialité, c'est cette fréquence qui se voyait obtenir le plus de réponses (Figure 23).

Pour ce type d'évènement indésirable, 22 vétérinaires interrogés (soit 10,9%) n'observaient jamais d'effet indésirable sur un animal de production après administration d'une spécialité (Tableau 9).

Le manque d'efficacité :

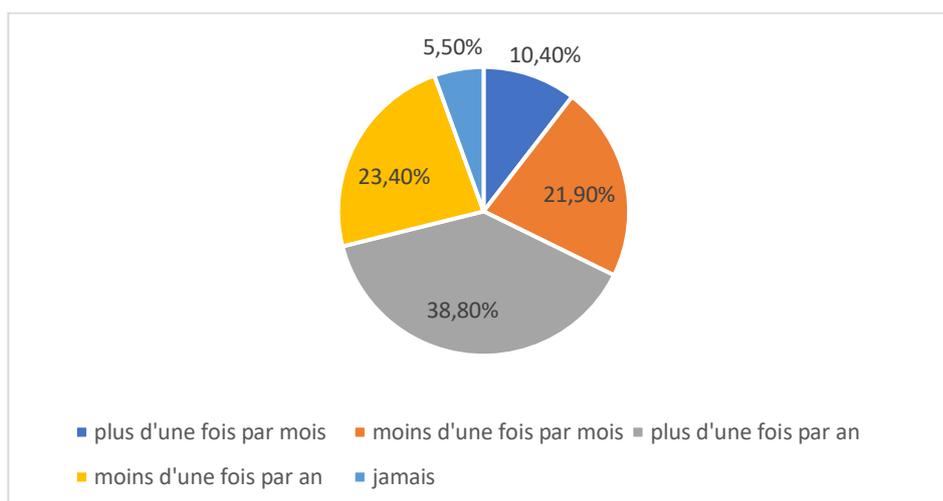


Figure 24 : Fréquence d'observation d'un manque d'efficacité chez l'animal de production après administration d'une spécialité chez les vétérinaires interrogés.

Tableau 10 : Répartition des réponses à la question 5

	Plus d'une fois par an	Moins d'une fois par an	Plus d'une fois par mois	Moins d'une fois par mois	Jamais
% de réponse	38,80%	23,40%	10,40%	21,90%	5,50%
Nombre de réponses	78	47	21	44	11

Trente-huit virgule huit pour cent des vétérinaires interrogés observaient un manque d'efficacité d'une spécialité après administration à un animal de production plus d'une fois par

an (Figure 24). Le manque d'efficacité était donc plus souvent observé sur le terrain que les effets indésirables.

Seulement 5,5% des vétérinaires interrogés n'observaient jamais de manque d'efficacité après administration d'une spécialité à un animal de production (Tableau 10). C'était deux fois moins de vétérinaires que pour les observations des effets indésirables sur les animaux de production.

Le manque d'efficacité est sûrement plus observé sur le terrain car celui-ci engendre un échec thérapeutique. S'il y a un échec thérapeutique, alors le vétérinaire sera contraint de revenir voir l'animal et pourra objectiver ce manque d'efficacité. Le vétérinaire sera donc plus informé des manques d'efficacité dans un élevage que des effets indésirables sur ces animaux, surtout s'ils sont mineurs et qu'ils n'engendrent pas de perte économique.

L'effet indésirable survenant sur un humain :

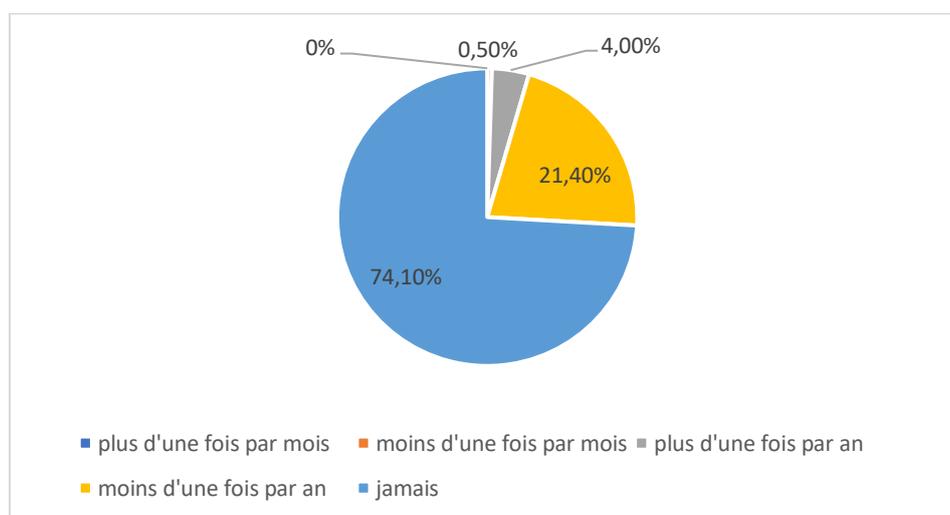


Figure 25 : Fréquence d'observation d'un effet indésirable chez l'humain après administration d'une spécialité à un animal de production, chez les vétérinaires interrogés.

Tableau 11 : Répartition des réponses à la question 6

	Plus d'une fois par an	Moins d'une fois par an	Plus d'une fois par mois	Moins d'une fois par mois	Jamais
% de réponse	4,00%	21,40%	0%	0,50%	74,10%
Nombre de réponses	8	43	0	1	149

Pour cette question sur l'observation d'un effet indésirable chez l'humain après administration d'une spécialité chez un animal de production, il est possible de comprendre que cet événement était peu observé sur le terrain. En effet, 149 des vétérinaire interrogés (soit 74,1% des vétérinaires) n'observaient jamais d'effet indésirable chez l'humain après administration d'une spécialité à l'animal. Les autres fréquences (plus d'une fois par an, moins d'une fois par an, plus d'une fois par mois et moins d'une fois par mois) représentaient en tout 52 vétérinaires interrogés (Figure 25). Ces fréquences impliquaient d'avoir observé au moins une fois ce type d'évènement indésirable. Cet événement indésirable était donc peu observé sur le terrain par les vétérinaires.

Pour ce type d'événement, il faut savoir que certains cas ne sont pas portés à la connaissance du vétérinaire mais à la connaissance du médecin recevant le patient humain. C'est alors au médecin de déclarer aux autorités humaines cet événement et les instances humaines préviendront alors l'ANSES ANMV d'un cas humain après administration d'une spécialité vétérinaire.

Problème de résidus :

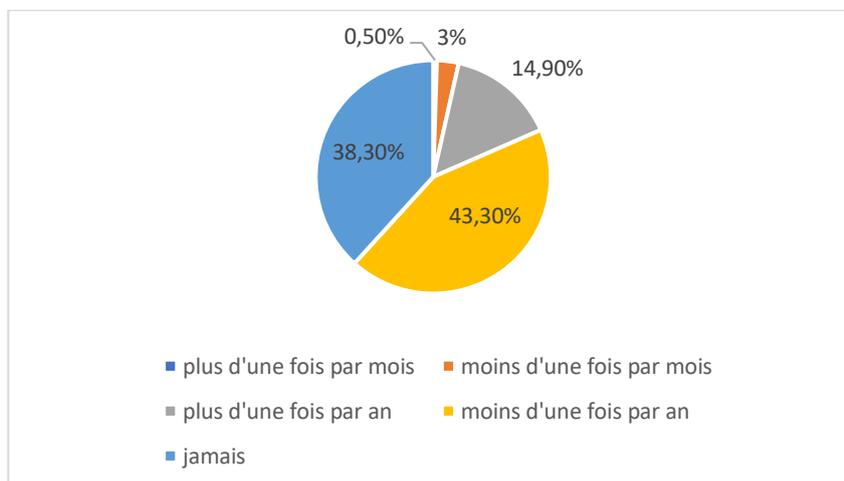


Figure 26 : Fréquence d'observation d'un problème de résidus après administration d'un médicament à un animal de production, chez les vétérinaires interrogés.

Tableau 12 : Répartition des réponses à la question 7

	Plus d'une fois par an	Moins d'une fois par an	Plus d'une fois par mois	Moins d'une fois par mois	Jamais
% de réponse	14,90%	43,30%	0,50%	3%	38,30%
Nombre de réponse	30	87	1	6	77

Les problèmes concernant les résidus étaient aussi peu observés sur le terrain de notre échantillon de vétérinaires d'après les réponses récoltées. Ils étaient quand même globalement plus observés que les effets indésirables concernant les humains. Par exemple, pour la fréquence d'observation "plus d'une fois par an", il y avaient 30 vétérinaires qui observaient cette fréquence pour les problèmes de résidus contre 8 vétérinaires pour les effets indésirables chez l'humain après administration d'une spécialité à un animal de production (Figure 26 et Tableau 12).

La suite des questions d'adressent aux vétérinaires ayant déjà effectués au moins une déclaration de pharmacovigilance (122 répondants sur les 201 questionnaires).

Remarque : la deuxième question a permis de mettre en évidence que dans l'échantillon, il y avait 120 vétérinaires qui ont déjà effectués une déclaration de pharmacovigilance. Or dans cette partie de questionnaire, 122 vétérinaires ont répondu aux premières questions. Puis au fur et à mesure des questions, il y avait de moins en moins de répondants.

La question 8 permettait de s'informer sur la personne ou l'instance contactée pour faire la déclaration.

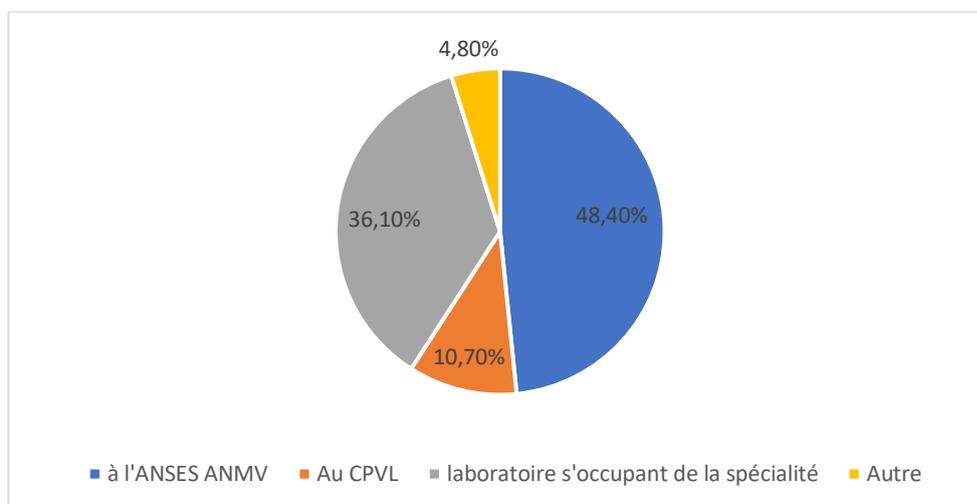


Figure 27 : Instance contactée pour effectuer une déclaration de pharmacovigilance d'après les 122 vétérinaires ayant déjà fait une déclaration.

Tableau 13 : Répartition des réponses de la question 8

	A l'ANSES ANMV	Au CPVL	Laboratoire s'occupant de la spécialité	Autre
% de réponses	48,40%	10,70%	36,10%	4,80%
Nombre de réponses	59	13	44	6

L'instance préférentiellement contactée dans notre échantillon était l'ANSES. C'était ensuite le laboratoire s'occupant de la spécialité puis le CPVL (Figure 27 et Tableau 13).

Dans les 6 réponses « Autres », 5/6 concernaient l'ANSES et le laboratoire en même temps, et une réponse mentionnait contacter directement ONIRIS. A ce jour, le centre de pharmacovigilance d'ONIRIS est fermé. Cette déclaration de pharmacovigilance datait donc de plus de 10 ans.

Concernant la question 9, celle-ci s'intéressait au canal de communication utilisé pour déclarer un événement indésirable.

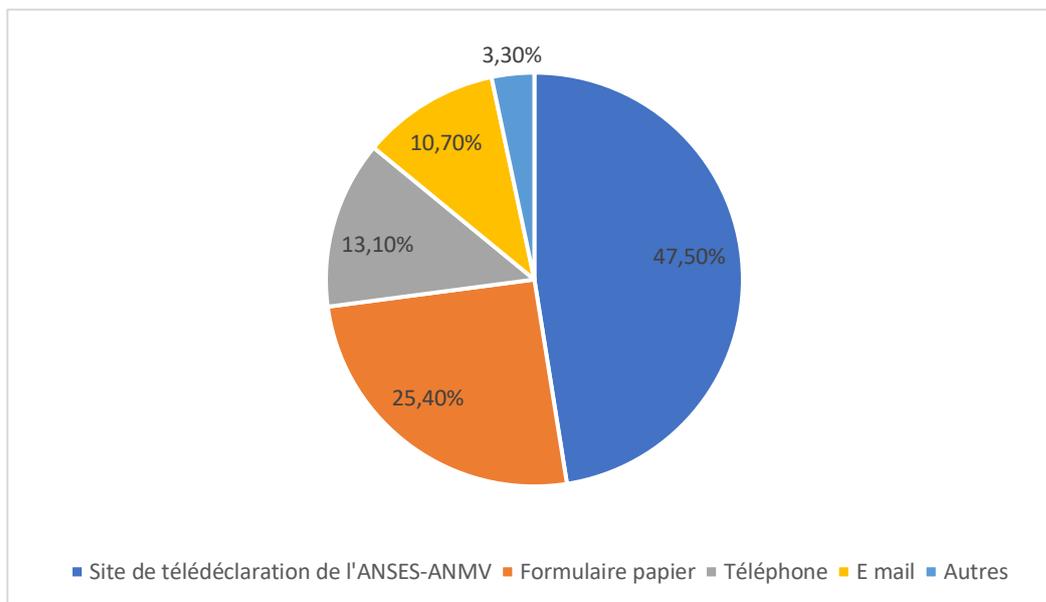


Figure 28 : Canal de communication utilisé par les vétérinaires interrogés dans le cadre d'une déclaration de pharmacovigilance.

Tableau 14 : Répartition des réponses à la question 9

	Site de télédéclaration de l'ANSES ANMV	Formulaire papier	Téléphone	E-mail	Autres
% de réponses	47,50%	25,40%	13,10%	10,70%	3,30%
Nombre de réponses	58	31	16	13	4

Le canal de communication le plus utilisé était le site de télédéclaration de l'ANSES-ANMV dans notre échantillon de vétérinaires. Quarante-sept virgule cinq pour cent des vétérinaires de notre échantillon utilisaient ce canal (Figure 28). Ensuite, c'est le formulaire papier qui est utilisé par 25,4% des vétérinaires de l'échantillon. L'utilisation du téléphone et des e-mails étaient minoritaire. Cela représentait 29 vétérinaires de notre échantillon (Tableau 14).

Les 4 réponses « Autres » mentionnaient deux canaux de communication en même temps (téléphone et mail, télédéclaration et mail...). La multiplication des canaux de communication peut être motivé par la volonté d'une prise en charge de la déclaration le plus rapidement possible.

Pour la question 10, celle-ci s'intéressait à l'obtention ou non d'une réponse à la suite d'une déclaration de pharmacovigilance auprès de l'ANSES ANMV.

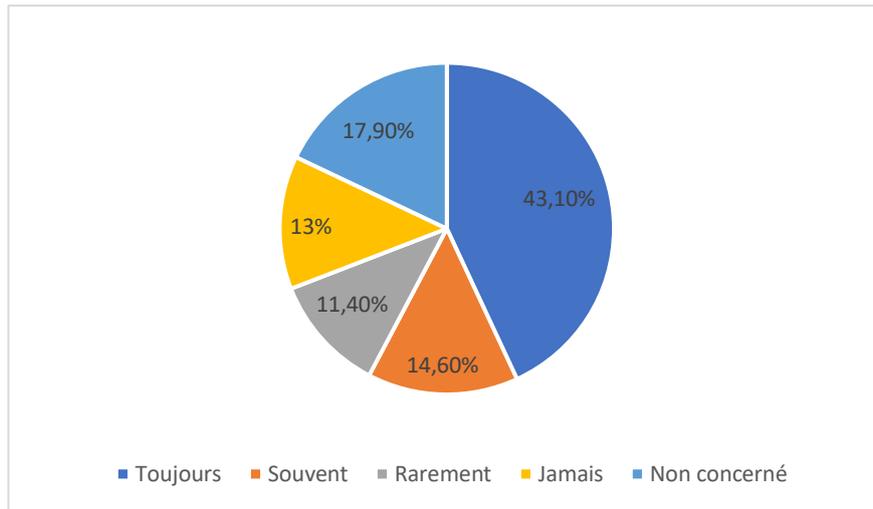


Figure 29 : Estimation des retours à la suite d'une déclaration de pharmacovigilance à l'ANSES ANMV chez les vétérinaires.

Tableau 15 Répartition des réponses à la question 10

	Toujours	Souvent	Rarement	Jamais	Non concerné
% de réponses	43,10 %	14,6 %	11,4 %	13%	17,9 %
Nombre de réponses	53	18	14	16	22

La plupart des vétérinaires interrogés ont eu un retour suite à la déclaration de pharmacovigilance auprès de l'ANSES-ANMV ou du CPVL. Le retour était systématique (« toujours ») pour 53 vétérinaires interrogés et il était considéré comme « souvent » pour 18 vétérinaires interrogés. Treize pour cent des vétérinaires interrogés n'ont jamais eu de retour suite à une déclaration à l'ANSES-ANMV ou le CPVL (Figure 29)

Vingt-deux personnes n'étaient pas concernées par cette réponse, ils ont déjà fait une déclaration de pharmacovigilance mais ne se sont pas adressés à l'ANSES-ANMV ou au CPVL (Tableau 15)

La question 11 complétait la question 10 en estimant le taux de retour des laboratoires s'occupant de la spécialité. Une réponse non concernée permettait aux personnes n'ayant jamais fait une déclaration auprès du laboratoire de répondre, sans biaiser.

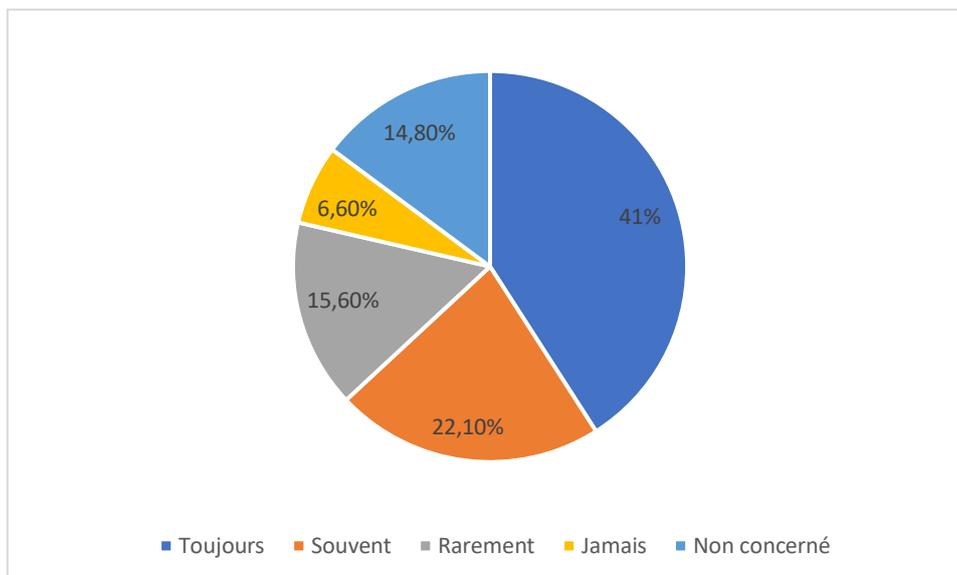


Figure 30 Estimation des retours provenant des laboratoires à la suite d'une déclaration de pharmacovigilance

Tableau 16 : Répartition des réponses à la question 11

	Toujours	Souvent	Rarement	Jamais	Non concerné
% de réponses	41 %	22,1 %	15,6 %	6,6 %	14,8 %
Nombre de réponses	50	27	19	8	18

En majorité, le laboratoire s'occupant de la spécialité répondait toujours à un déclarant de pharmacovigilance dans notre échantillon, à hauteur de 41% (Figure 30).

Vingt-deux virgule un % des répondants (soit 27 personnes) ont souvent eu une réponse de la part du laboratoire à la suite d'une déclaration de pharmacovigilance.

Il y a 15,6 % des répondants qui n'ont jamais eu de retour de la part du laboratoire à la suite d'une déclaration de pharmacovigilance. Quatorze virgule huit pour cent des répondants n'étaient pas concernés par cette question car ils n'avaient sûrement jamais fait une déclaration de pharmacovigilance au laboratoire qui s'occupe de la spécialité (Tableau 16).

La question 12 a permis de se pencher sur le type d'animaux de production qui fait l'objet d'une déclaration de pharmacovigilance.

Pour les différents animaux : bovins, ovins, caprins, porcins, volailles et autres (abeilles, poissons, lapins de chair), le répondant devait donner une fréquence de déclaration. Ses fréquences se déclinaient en : très souvent, souvent, rarement, jamais.

Une synthèse des réponses peut se décliner sous forme d'une tableau récapitulatif (Tableau 17).

Tableau 17 : Répartition des réponses à la question 12

Espèces	Très souvent	Souvent	Rarement	Jamais	Total des réponses	N'ayant pas répondu

Bovins	3	11	83	13	110	91
Ovins	0	1	35	69	105	96
Caprins	0	2	30	74	106	95
Porcins	0	4	16	91	111	90
Volailles	0	2	16	88	106	95
Autres	0	0	8	92	100	101

∞ Les bovins

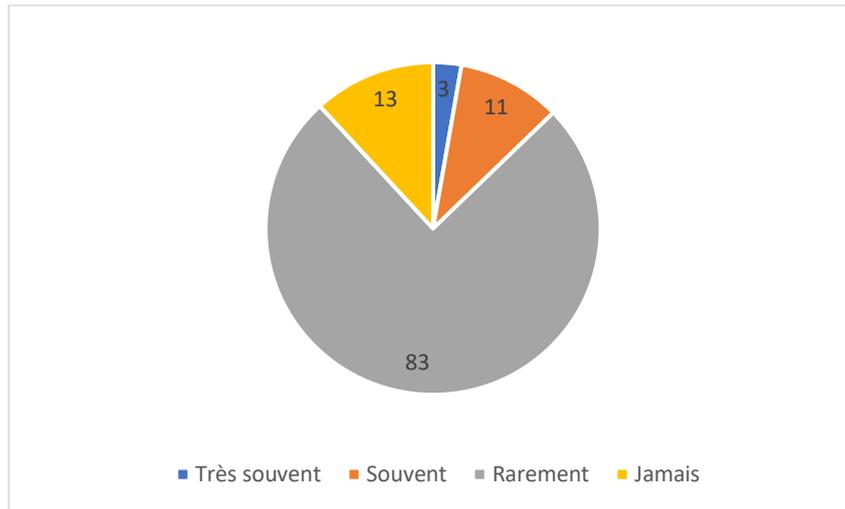


Figure 31 : Réponses à la question : Pouvez-vous, pour les bovins, estimer à quelle fréquence vous faites une déclaration de pharmacovigilance ?

Pour les bovins, il y avait 110 répondants. La majorité des répondants ont estimé effectuer rarement une déclaration de pharmacovigilance chez les bovins (83 répondants). Trois répondants ont estimé effectuer très souvent une déclaration de pharmacovigilance chez les bovins. C'est la seule catégorie d'animal de production où la réponse « très souvent » était cochée. Treize vétérinaires répondants ont estimé ne jamais effectuer de déclaration de pharmacovigilance chez les bovins (Figure 31).

∞ Les ovins

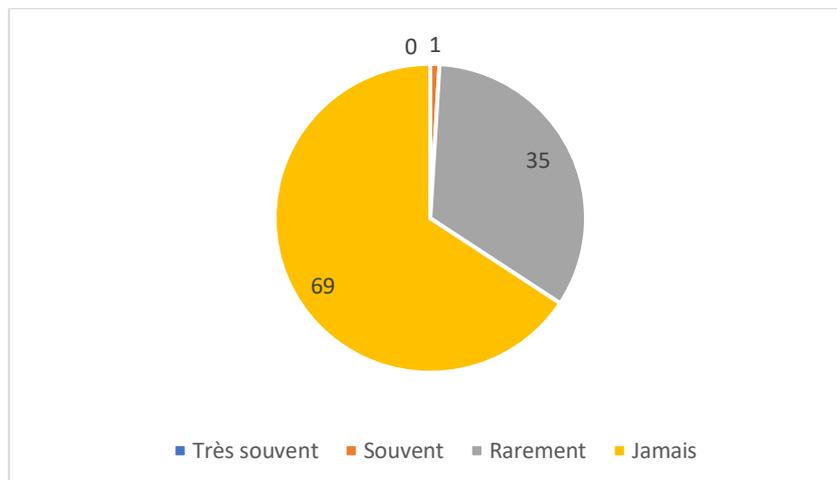


Figure 32 : Réponses à la question : Pouvez-vous, pour les ovins, estimer à quelle fréquence vous faites une déclaration de pharmacovigilance ?

Pour les ovins, il y avait 105 répondants. La majorité des répondants (69 réponses) estimaient qu'ils n'effectuent jamais de déclaration de pharmacovigilance chez les ovins. Trente-cinq répondants estimaient que la fréquence de déclaration de pharmacovigilance pour un ovin est rare. Un vétérinaire seul interrogé a estimé qu'il fait souvent des déclarations de pharmacovigilance ovine (Figure 32).

∞ Les caprins

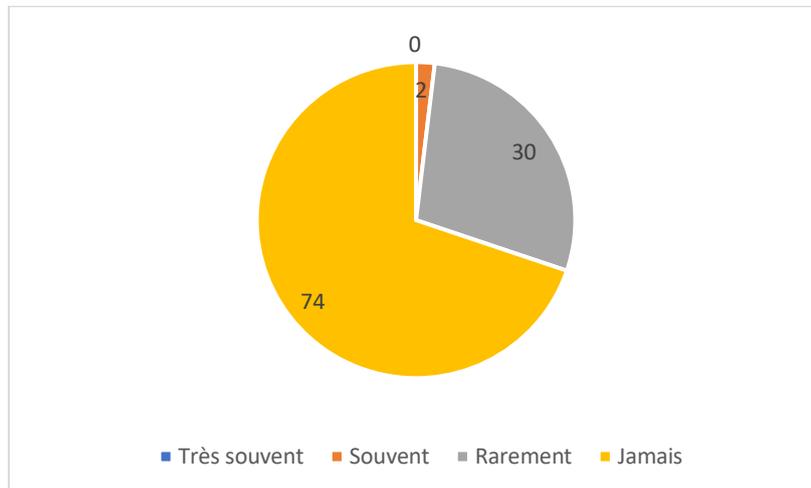


Figure 33 : Réponses à la question : Pouvez-vous, pour les caprins, estimer à quelle fréquence vous faites une déclaration de pharmacovigilance ?

Nous avons obtenu 106 répondants pour les caprins. Soixante-quatorze vétérinaires mixtes (avec de la rurale) ou ruraux ont estimé ne jamais faire de déclaration de pharmacovigilance pour les caprins. Trente répondants ont estimé rarement faire des déclarations de pharmacovigilance pour cette espèce. Seulement deux vétérinaires ont estimé souvent faire des déclarations de pharmacovigilance pour les caprins (Figure 33).

∞ Les porcins

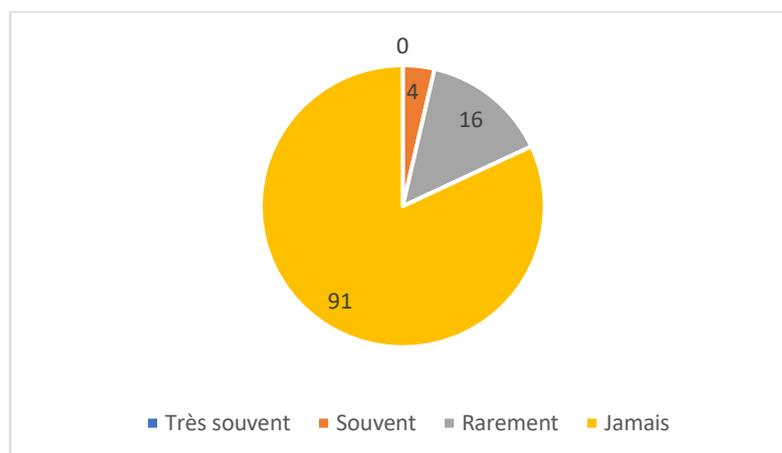


Figure 34 : Réponses à la question : Pouvez-vous, pour les porcins, estimer à quelle fréquence vous faites une déclaration de pharmacovigilance ?

Pour les porcins, nous avons obtenu 111 réponses. Sur les 111 vétérinaires répondants, 91 ont estimé ne jamais effectuer de déclaration de pharmacovigilance chez un porc. Seize vétérinaires ont estimé effectuer rarement des déclarations chez un porc alors que

4 vétérinaires ont estimé, qu'ils en font souvent. Enfin, aucun vétérinaire n'a estimé faire très souvent une déclaration pour les porcs. (Figure 34).

Le porc était une espèce qui faisait l'objet de très rares déclarations de pharmacovigilance selon notre questionnaire.

Or, dans les rapports annuels de l'ANSES, en 2020, cette espèce a fait l'objet d'un assez grand nombre de déclarations (143 médicaments impliqués dans les déclarations). Les réponses au questionnaire ne reflétaient pas la réalité. Il est possible que le public interrogé (vétérinaires ruraux ou mixtes avec de la rurale), n'était pas le plus optimal possible pour une question sur cette espèce. Ce sont les vétérinaires des productions monogastriques spécialisés qui s'occupent de ces espèces et sont plus à même d'effectuer des déclarations.

∞ Les volailles

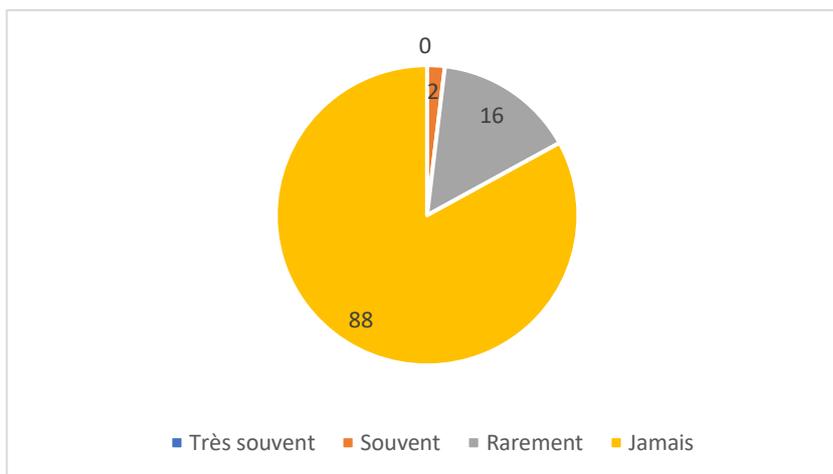


Figure 35 : Réponses à la question : Pouvez-vous, pour les volailles, estimer à quelle fréquence vous faites une déclaration de pharmacovigilance ?

Pour les volailles, nous avons reçu 106 réponses de vétérinaires.

Selon la répartition de la Figure 35, 88 vétérinaires interrogés estimaient ne jamais faire de déclaration de pharmacovigilance pour une volaille. Seize répondants estimaient rarement effectuer une déclaration de pharmacovigilance chez une volaille. Seulement 2 vétérinaires interrogés effectuaient souvent des déclarations de pharmacovigilance pour les volailles. Il n'y a eu aucun vétérinaire concerné par la fréquence : « Très souvent »

Les volailles étaient donc une espèce où peu des déclarations de pharmacovigilance sont effectuées selon notre questionnaire.

∞ Autres (abeilles, lapins de chair et poissons)

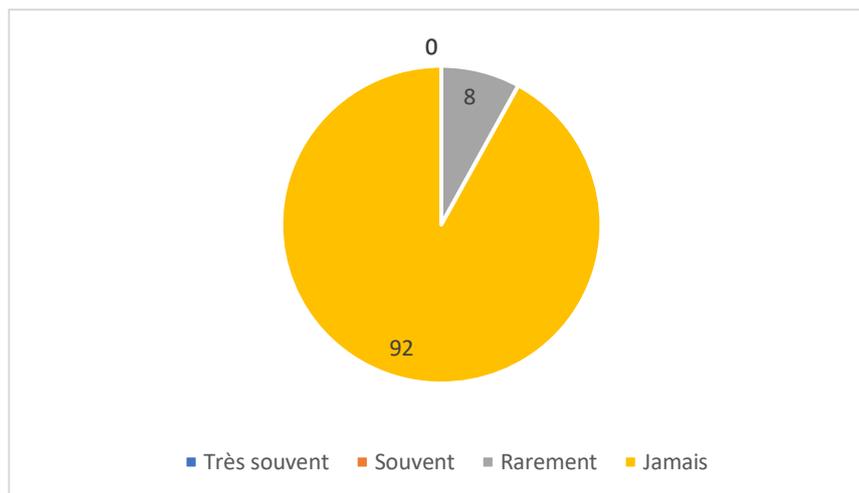


Figure 36 : Réponses à la question : Pouvez-vous, pour les autres espèces (lapins de chair, poissons et abeilles), estimer à quelle fréquence vous faites une déclaration de pharmacovigilance ?

Pour les autres espèces (lapins de chair, poissons et abeilles), nous avons obtenu 100 réponses. La Figure 36 montrait que pour les 100 réponses, 92 vétérinaires estimaient ne jamais faire de déclaration de pharmacovigilance chez ses espèces. Huit vétérinaires effectuaient rarement des déclarations de pharmacovigilance dans ces espèces. Aucun vétérinaire interrogé n'effectuait souvent ou très souvent une déclaration de pharmacovigilance pour ces espèces.

La question 13 demandait aux répondants quelle est, selon eux, le type de spécialité, pour laquelle ils font le plus de déclaration de pharmacovigilance.

Sur cette question, le taux de participation était de 121 réponses. Quarante-vingt personnes n'ont pas répondu car ils n'ont jamais fait au moins une déclaration de pharmacovigilance.

Les réponses proposées correspondaient aux spécialités qui font l'objet de plus de déclarations de pharmacovigilance chez les animaux de production, selon les rapports annuels de l'ANSES-ANMV.

Tableau 18 : Répartition des réponses à la question 13.

Type de spécialité	% de réponse	Nombre de réponses
Anti-parasitaire interne	8,30%	10
Anti-parasitaire externe	3,30%	4
Anti-parasitaire externe et interne	10,70%	13
Antibiotiques	28,10%	34
Vaccin	35,50%	43
Hormone	0,80%	1
Anti-inflammatoire (AINS)	2,50%	3
Anesthésie/Système nerveux	1,70%	2
Autres	9,10%	11

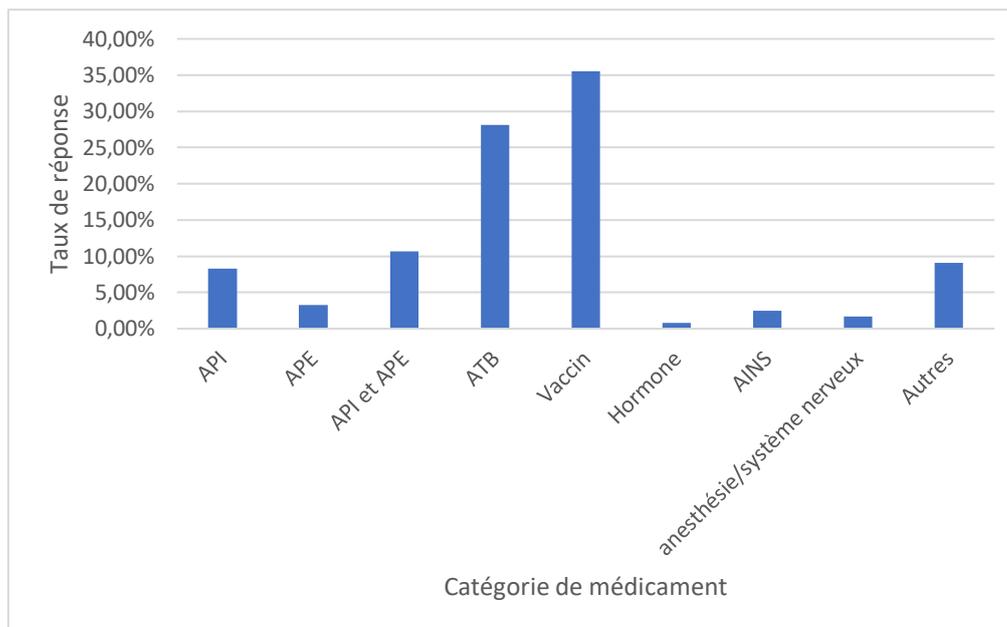


Figure 37 : Répartition graphique des réponses à la question : « selon vous, pour quelle catégorie de médicament faites-vous le plus de déclaration »

Selon cette question, ce sont les vaccins qui représentaient la catégorie de médicament la plus impliquée dans les déclarations de pharmacovigilance (43 réponses). C'est ensuite les antibiotiques (34 réponses) et les antiparasitaires (interne et externe). Cette tendance était retrouvée dans les rapports annuels de l'ANSES-ANMV.

Aussi, la question offrait la possibilité de répondre par « Autres ». Il y a eu onze répondants qui ont coché la réponse « Autres ».

La répartition des réponses « Autres » est disponible sur le Tableau 19 :

Tableau 19 : Répartition des 11 réponses « Autres » de la question 13.

Répondants	Réponses
5/11	Complément oligo-élément/vitamine (dont fer et sélénium)
2/11	Soluté/perfusion
1/11	Anti-histaminique
1/11	Tout
1/11	Anti-spasmodique
1/11	Antibiotique/Vaccin

Dans les réponses « Autres », c'était donc majoritairement les compléments en oligo-élément et vitamine qui étaient ciblés, dont spécifiquement le fer et le sélénium. Le sélénium était l'oligo-élément qui faisait l'objet de plus de réponses dans cette catégorie « Autres ».

La question 14, qui était la dernière question du questionnaire, demandait aux vétérinaires si à leur connaissance, les éleveurs effectuent les déclarations de pharmacovigilance eux-mêmes.

Tableau 20 : Répartition des réponses à la question 14.

Réponse	Oui	Non
Nombre de réponses	1	200
Pourcentage	0,5 %	99,5 %

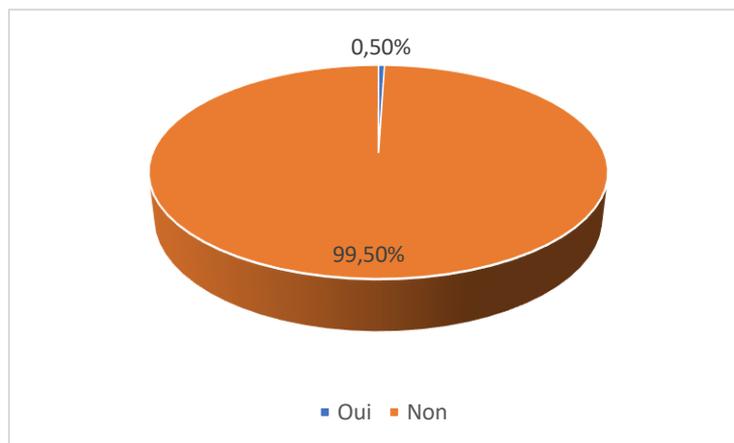


Figure 38 : Pourcentage d'éleveurs qui effectuent des déclarations de pharmacovigilance selon les vétérinaires interrogés.

Les éleveurs, dans la grande majorité des cas (sauf un), n'effectuaient pas les déclarations de pharmacovigilance eux-mêmes selon les vétérinaires interrogés (Figure 38). Cette proportion montrait que la première personne la plus en contact avec les animaux (l'éleveur lui-même), ne déclare pas les effets indésirables qu'il peut percevoir.

IV- Discussion :

Ce premier questionnaire national a permis de balayer et de fournir quelques éléments sur les pratiques de terrain concernant la pharmacovigilance, chez les vétérinaires ruraux ou mixtes.

Le taux de participation est de 3,13% (201 réponses) chez les vétérinaires français interrogés avec une activité rurale ou mixte avec de la rurale. De plus, la répartition de l'échantillon (1/3 de vétérinaires ruraux et 2/3 de vétérinaires mixtes) suggère que les résultats peuvent donner une bonne orientation de la réelle situation au niveau du territoire français, dans la population des vétérinaires ruraux ou mixtes avec de la rurale, car cette répartition est similaire à ce qui est observé en réalité. Néanmoins, un certain nombre de biais existent dans ces réponses. Par exemple, il est possible que l'échantillon des répondants ne soit pas assez représentatif de la population des vétérinaires ruraux ou mixtes avec de la rurale de France. En effet, il est plus probable que les vétérinaires interrogés soient adhérents à la SNGTV car ils ont diffusé ce questionnaire à leur listing d'adhérents. Or, tous les vétérinaires ruraux de France ne font pas partie des SNGTV. Ceci peut potentiellement représenter un biais de sélection. C'est pourquoi, les conclusions sur ce questionnaire sont purement descriptives et de nature à orienter des réflexions.

Cette contribution personnelle peut constituer un premier support pour une analyse prochaine plus approfondie par exemple dans d'autres thèses vétérinaires. Cette étude a donc bien répondu à un de ses objectifs qui était la récolte de données brutes.

Notre discussion s'axera sur plusieurs thèmes importants, tel que la sous déclaration et ses probables explications. La discussion permettra au lecteur d'avoir des pistes et des réflexions autour de la pharmacovigilance vétérinaire chez les animaux de production.

Une faille de ce système : la sous-déclaration

Concernant les déclarations de pharmacovigilance et d'après la question 2 du questionnaire, il y a 59,70% vétérinaires interrogés qui ont déjà fait une déclaration contre 40,30% n'ayant jamais fait une déclaration dans notre échantillon. Il est possible d'émettre

l'hypothèse que, dans la population des vétérinaires ruraux de France, il y a plus de vétérinaires ruraux ayant déjà fait au moins une déclaration de pharmacovigilance que de vétérinaires ruraux n'ayant jamais effectués une déclaration.

Ce nombre de déclarants est assez faible. Sachant que notre échantillon est composé de 2/3 de vétérinaires mixtes (avec de la rurale), nous pourrions nous attendre à un taux plus important de vétérinaire ayant déjà effectués une déclaration de pharmacovigilance. En effet, les vétérinaires mixtes font souvent une activité canine en plus et effectuent plus souvent des déclarations de pharmacovigilance chez les petits animaux. En effet, selon les rapports de l'ANSES-ANMV c'est majoritairement les animaux de compagnie qui font l'objet de déclaration d'évènement indésirable. On peut imaginer que ces vétérinaires sont alors plus familiers avec les déclarations de pharmacovigilance en canine et pourraient en faire plus facilement pour les animaux de production.

Aussi, on sait qu'il existe chez les animaux de production un biais relativement important dans le nombre de déclarations de pharmacovigilance (Fresnay, 2018a). Le biais s'explique par la déclaration quasi-uniquement des effets indésirables graves sur les animaux de production. Le nombre de déclaration sous-estime bien souvent le nombre d'effets indésirables survenus sur le terrain. Ce biais met en évidence la problématique de la sous-déclaration. Les effets indésirables chez les animaux de production, ne sont bien souvent que rapportés lorsqu'il existe une conséquence économique importante notamment quand des critères (notamment zootechniques) sont considérés pour savoir si un cas est grave ou non. Si un effet indésirable impacte un critère zootechnique majeur de troupeau de telle sorte à avoir une conséquence financière sur l'élevage alors l'effet indésirable aura une plus grande probabilité d'être déclaré.

Cette sous déclaration peut aussi s'expliquer car une personne non issue du milieu médical ne sait pas (ou peu) qu'elle peut effectuer une déclaration de pharmacovigilance. Néanmoins, une formation est assurée dès l'école vétérinaire pour les futurs praticiens.

Au niveau des éleveurs et selon la question 14 du questionnaire, dans l'échantillon de vétérinaires interrogés, seulement 0,5 % des éleveurs effectuent des déclarations de pharmacovigilance par eux-mêmes. Les éleveurs sont pourtant les premières personnes au contact des animaux de production et sont les plus à même de se rendre compte d'un effet indésirable sur un animal à la suite de l'utilisation d'un médicament. Il faut alors se demander, si le vétérinaire a déjà informé ses éleveurs qu'ils peuvent faire des déclarations de pharmacovigilance directement.

Chez les animaux de compagnie, il y a beaucoup plus de déclarations de pharmacovigilance selon les rapports annuels de l'ANSES-ANMV. Il est très probable, qu'un propriétaire sera plus à même de décrire un effet indésirable d'un médicament sur un seul animal que dans les grands troupeaux d'animaux (par exemple les volailles) où un seul effet indésirable peut passer inaperçu par la haute densité de population. Les éleveurs peuvent donc plus facilement passer à côté d'un effet secondaire sur un animal contrairement à un propriétaire d'un animal de compagnie. Ils ne pourront donc pas informer le vétérinaire d'un effet indésirable à la suite de l'administration d'un médicament contrairement à un propriétaire de chien ou chat. Ceci explique aussi en partie le phénomène de sous déclaration chez les animaux de production.

Concernant le nombre de déclarations de pharmacovigilance en moyenne et par an, dans notre échantillon de vétérinaires, 56,20 % des vétérinaires effectuent en moyenne 0 déclaration de pharmacovigilance dans l'année. Ils ne déclarent donc pas d'évènement indésirable pour un animal de production en moyenne sur un an. Ce chiffre provenant

directement des pratiques du terrain montre aussi une sous déclaration. Quarante-deux virgule trois pour cent des vétérinaires interrogés effectuent entre 1 à 3 déclarations de pharmacovigilance pour un animal de production dans l'année.

La sous déclaration est aussi objectivée lors d'étude française d'un an. Cette étude a recruté environ 30 vétérinaires français et pendant un an, ces vétérinaires déclarent tous les événements indésirables observés. Les vétérinaires ont déclaré en moyenne 4,96 effets indésirables par vétérinaire par an pour les animaux de compagnie contre 2,06 pour les animaux de production par an. Ce résultat montre une nouvelle fois le phénomène de sous déclaration car le résultat représente 9 fois plus que le nombre moyen annuel calculé à l'aide des déclarations reçues par les autorités sur un an. Attention, dans cette étude, certains vétérinaires ont déclaré beaucoup plus que d'autres (17 déclarations pour un vétérinaire). Il est important de garder à l'esprit que c'est une moyenne et que l'échantillon de vétérinaire est assez petit pour être représentatif des vétérinaires français. De plus, l'échantillon n'est pas tiré au sort. Cette étude permet d'indiquer qu'il existe encore un phénomène de sous déclaration chez les vétérinaires. (Fresnay *et al.*, 2015).

La sous déclaration peut aussi s'expliquer en partie par un manque de temps par les vétérinaires pour faire une déclaration.

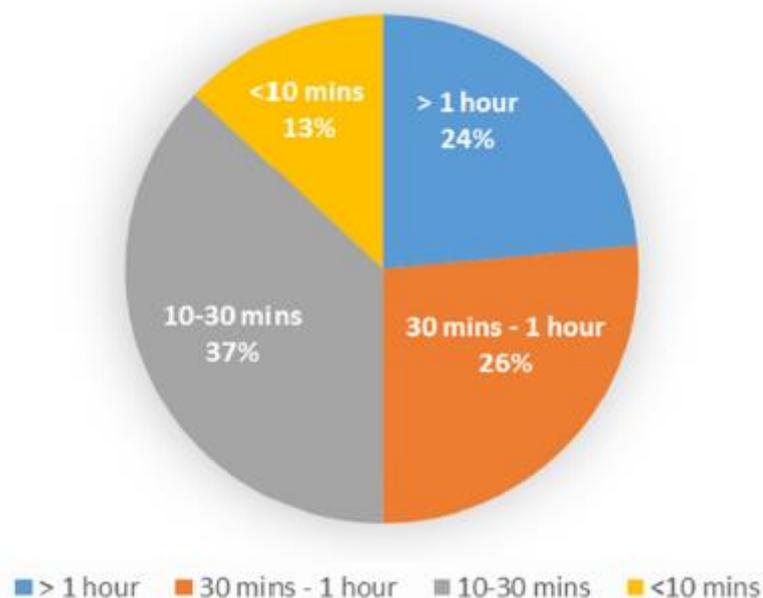


Figure 39 : Temps passé à réaliser une déclaration de pharmacovigilance, selon les vétérinaires interrogés dans l'étude de (De Briyne et al., 2017)

Dans l'étude européenne, 24% des vétérinaires répondants déclarent mettre plus d'une heure pour effectuer une déclaration de pharmacovigilance (Figure 39). Cette heure, dans une activité clinique de rurale, peut représenter jusqu'à deux visites en exploitation. C'est un temps que le vétérinaire ne peut pas consacrer aux animaux. Le manque de temps en activité rurale peut donc être une explication supplémentaire de la sous déclaration.

L'étude européenne s'intéresse aussi aux raisons de ne pas déclarer les événements indésirables. Le questionnaire demande aux vétérinaires interrogés, si la raison proposée est importante (Figure 40).

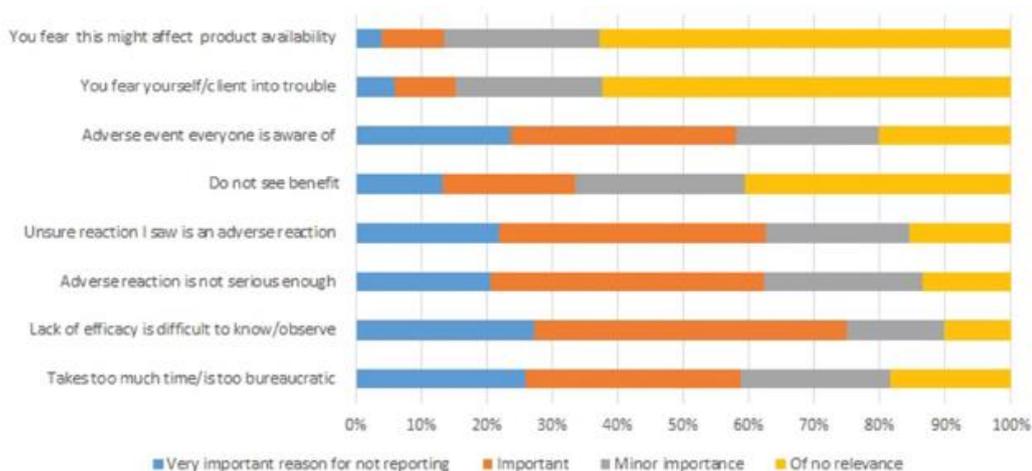


Figure 40 : Les raisons de ne pas faire une déclaration de pharmacovigilance selon les vétérinaire interrogés de l'étude de (De Briyne et al., 2017)

La raison qui est, selon les vétérinaires, la plus importante est qu'ils n'arrivent pas à identifier si c'est vraiment un évènement indésirable ou non (63% des réponses). C'est d'après eux, le manque d'efficacité qui est le plus difficile à objectiver. En second, c'est le manque de temps pour déclarer ainsi que la lourdeur administrative, qui peut démotiver les vétérinaires à faire une déclaration.

Les autres raisons soulevées dans le questionnaire de l'étude européenne sont le manque d'habitude ou encore l'oubli d'effectuer une déclaration. Aussi, certains répondent ne pas savoir comment faire la déclaration ou encore qu'ils n'ont aucun retour à la suite des déclarations précédentes. Ces facteurs vont démotiver les vétérinaires à déclarer (De Briyne et al., 2017).

L'absence de retour ou de réponse de la part des instances sur des déclarations précédentes peut démotiver les vétérinaires à déclarer les évènements indésirables et par conséquent favoriser la sous-déclaration. Dans ce questionnaire de thèse, les questions 10 et 11, demandent aux vétérinaires ruraux ou mixtes avec de la rurale, français, s'ils ont un retour à la suite de la déclaration que ce soit envers l'ANSES-ANMV ou le CPVL et envers le laboratoire s'occupant de la spécialité. Cette question permet de voir si les vétérinaires interrogés ont des retours ou non en pratique.

Dans notre questionnaire, 43,10 % des vétérinaires répondant à cette question (sur 123 réponses) disent avoir toujours un retour suite à une déclaration à l'ANSES-ANVM ou le CPVL. Aussi, 13% des vétérinaires interrogés n'ont jamais de réponses à la suite d'une déclaration à ces instances. Sur les déclarations effectuées directement au laboratoire, 41% des répondants (122 réponses en tout) disent avoir toujours une réponse alors que 6,6 % n'en ont jamais.

Il y a donc une partie des vétérinaires interrogés qui n'ont pas de retour ou de réponse systématique à la suite d'une déclaration, quel que soit l'instance contactée.

Pour parallèle, au niveau de l'étude européenne, sur les répondants, 53% (1220/2287) répondent qu'ils n'ont pas de réponse après leur déclaration. Néanmoins, c'est en France et en Croatie que les vétérinaires sont le plus satisfaits des retours après une déclaration de pharmacovigilance à hauteur de 33% et 31% de satisfaction respectivement (De Briyne et al., 2017)

Les événements indésirables observés sur le terrain

Le manque d'efficacité est l'événement indésirable qui est le plus observé par les vétérinaires interrogés dans notre questionnaire sur le terrain. Il est plus observé en termes de fréquence que les effets indésirables sur les animaux. Le manque d'efficacité est sûrement plus noté par les vétérinaires car il peut être à l'origine d'un échec thérapeutique et donc d'une nouvelle visite de l'animal. Cet échec sera alors remarqué par le vétérinaire déclarant. Il est alors possible de se demander si ce manque d'efficacité qui est beaucoup rencontré sur le terrain, est-il beaucoup déclaré ? En effet, la pharmacovigilance est souvent définie par les effets indésirables des médicaments, or le manque d'efficacité rentre aussi dans ce dispositif. Comme vu précédemment, à l'échelle des vétérinaires européens, c'est le manque d'efficacité qui est le plus difficile à objectiver des événements indésirables.

Pourtant, comme vu précédemment, le manque d'efficacité est un événement indésirable complexe à objectiver pour le vétérinaire. En effet, à partir de quel moment le vétérinaire peut dire que c'est le médicament qui manque d'efficacité et pas une mauvaise utilisation ou une mauvaise conservation de la spécialité qui va aboutir à ce manque.

Dans notre échantillon de vétérinaire interrogés, c'est l'effet indésirable survenant sur un humain après administration d'une spécialité chez un animal de production, qui est le moins observé en termes de fréquence. En effet, 74,1 % (soit 149 vétérinaires) estiment ne jamais observer un effet indésirable sur un humain après administration d'une spécialité à un animal de production. Notre résultat est en corrélation avec les rapports annuels de l'ANSES-ANMV qui montrent qu'entre 2011 et 2015, aucune déclaration de pharmacovigilance n'a été déposée pour ce type d'événement indésirable (Tableau 3). Mais depuis 2015, il y a tous les ans des déclarations de pharmacovigilance concernant des effets indésirables sur l'Homme. Néanmoins, ce nombre total de déclarations par an, concerne toutes les espèces (dont les chiens et les chats). Par exemple, en 2020, 10% du total des déclarations de pharmacovigilance (toutes espèces) concernaient des effets indésirables chez l'Homme. Cela représente en tout 401 déclarations.

La Figure 41 permet d'apprécier la répartition des types d'exposition involontaire chez l'Homme. Cette figure prend en compte tous les animaux et pas uniquement les animaux de production. Pour ces expositions et en médecine rurale, il est possible de supposer que c'est le contact avec animaux traités qui peut être responsable d'effet indésirable chez l'Homme. Par exemple lors de l'application d'un spot-on antiparasitaire. Aussi, les injections accidentelles en médecine rurale sont probablement plus fréquentes que lors d'une activité canine pure, car les seringues et aiguilles sont souvent stockés dans les poches des vétérinaires, par soucis de facilité.

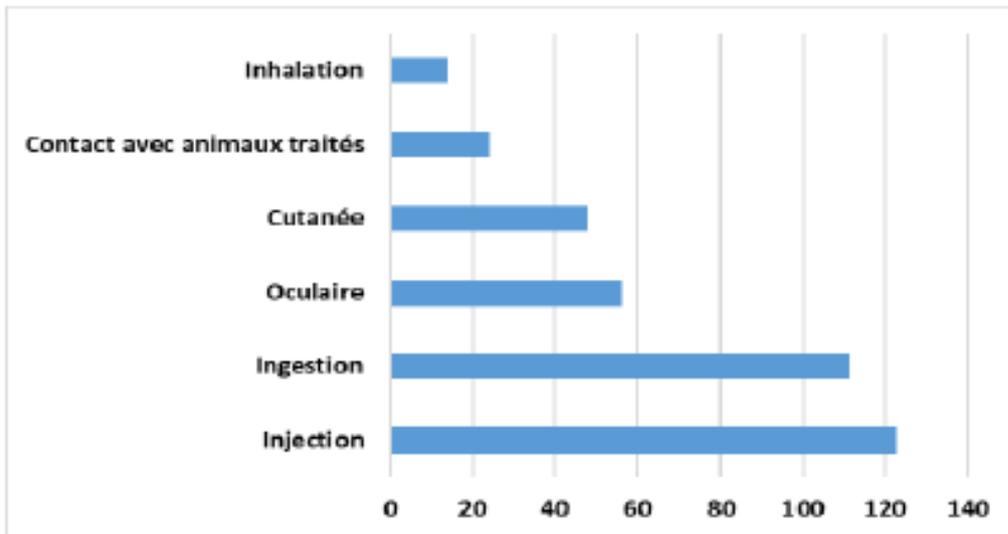


Figure 41 : Répartition des types d'exposition involontaires (ANSES-ANMV, 2021a)

Ces événements indésirables sont observés de nombreuses fois sur le terrain et en regard du nombre de déclarations de pharmacovigilance faites en moyenne par an par nos vétérinaires interrogés, il est possible de se demander si les événements indésirables observés sont bien tous déclarés par les vétérinaires. C'est aussi en faveur d'une sous déclaration.

La voie de déclaration privilégiée

Selon les rapports annuels de l'ANSES-ANMV, chaque année c'est le CPVL qui reçoit le plus de déclaration de pharmacovigilance, puis ensuite les titulaires d'AMM et enfin l'ANSES-ANMV (Figure 42).

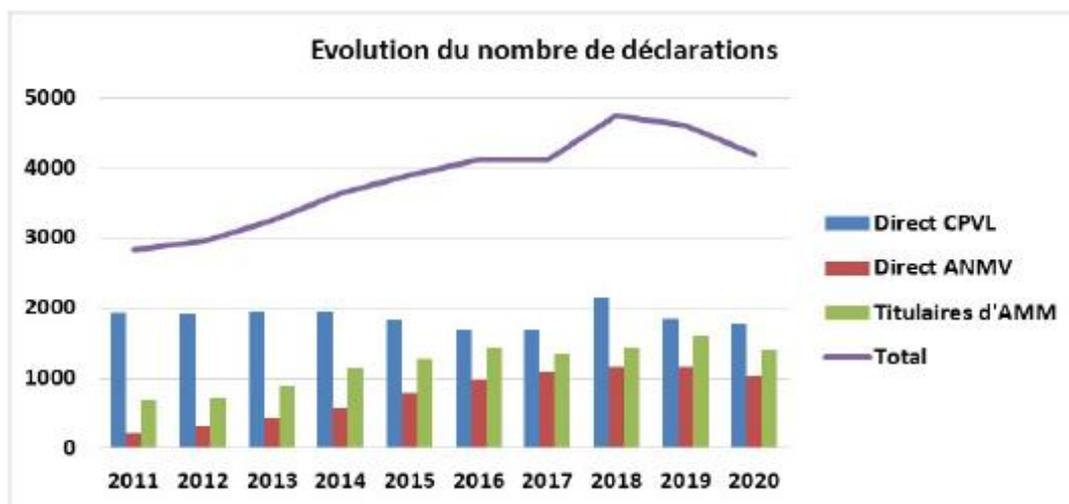


Figure 42 : Evolution du nombre de déclarations de 2011 à 2020 en fonction du circuit de déclaration (ANSES-ANMV, 2021a)

Les réponses obtenues lors du questionnaire, ne reflètent pas les résultats précédents. En effet, les vétérinaires interrogés s'adressent pour la majorité à l'ANSES-ANMV. Mais notre questionnaire concerne les déclarations uniquement pour les animaux de production alors que la Figure 39 prend en compte toutes les espèces.

Les vétérinaires choisissent aussi de déclarer directement au laboratoire s'occupant de la spécialité. Ce choix peut être motivé par le financement d'examens complémentaires par le laboratoire (analyse, autopsie), permettant de savoir si la molécule est responsable de l'effet observé. Aussi, certains vétérinaires estiment que le laboratoire est le mieux placé pour évaluer les événements indésirables potentiels d'une spécialité car ce sont eux qui s'occupent de la molécule et ils ont une connaissance exhaustive de leur molécule. Le laboratoire connaît son produit et il connaît les événements indésirables normaux déjà décrits. Le laboratoire peut aussi plus facilement répondre aux questions du vétérinaire praticien et le représentant connaît généralement le vétérinaire de manière personnelle (De Briyne *et al.*, 2017).

Le bovin, l'espèce d'animal de production la plus déclarée

Dans les rapports annuels de l'ANSES-ANMV, ce sont les bovins qui sont la troisième espèce la plus déclarée en pharmacovigilance après les chiens et les chats et devant les autres animaux de production. Dans notre questionnaire, ce sont aussi les bovins qui font l'office de plus de déclarations de pharmacovigilance que les autres espèces de production. En effet, il n'y a que 13 vétérinaires sur les 110 répondants pour les bovins, qui n'ont jamais effectué une déclaration de pharmacovigilance dans cette espèce. Et 11 vétérinaires interrogés déclarent effectuer souvent une déclaration de pharmacovigilance chez un bovin et 3 vétérinaires déclarent le faire très souvent (Tableau 17 et Figure 31).

Cette répartition est retrouvée, à plus petite échelle, dans l'étude française (Fresnay *et al.*, 2015). Sur les 74 déclarations de pharmacovigilance récoltées en 1 an, les bovins représentent 21,6% des déclarations, soit à la troisième place derrière les chiens et les chats.

Pour les autres espèces (ovins, caprins, porcins, volailles et autres), il n'y a pas de vétérinaires qui effectuent très souvent des déclarations de pharmacovigilance dans ces espèces, sur ceux interrogés dans notre étude. Il n'y a jamais plus de 4 vétérinaires interrogés qui estiment faire souvent une déclaration de pharmacovigilance dans ces autres espèces (Tableau 17). Ces espèces représentent aussi peu de déclarations de pharmacovigilance dans l'étude de Fresnay et ses collaborateurs de 2015. Nos résultats vont dans le même sens.

Ceci paraît logique car en France, entre les bovins, ovins et caprins, ce sont les bovins qui sont l'espèce la plus représentée. Il y a 18,168 millions de bovins en France au 1^{er} janvier 2021 selon FranceAgriMer alors que les ovins représentent 5,5 millions de tête. C'est aisé de comprendre que plus la population animale est représentée alors plus la probabilité de voir un événement indésirable apparaître est élevé.

Des nouvelles espèces concernées

Dans les derniers rapports annuels de l'ANSES, des nouvelles espèces de production font l'objet de déclaration de pharmacovigilance : les abeilles, les poissons et les lapins de chair. C'est dans le rapport annuel de 2016, que les poissons apparaissent dans les espèces concernées par la pharmacovigilance. Cette année-là, il y a eu 2 déclarations concernant ces espèces.

Dans notre questionnaire, il y a peu de déclarations de pharmacovigilance effectuées par les vétérinaires interrogés pour ces espèces, néanmoins, ce n'est pas égal à 0. Il y a 8 vétérinaires interrogés qui estiment effectuer rarement des déclarations de pharmacovigilance chez ses espèces. C'est-à-dire qu'ils ont déjà fait une déclaration pour ces espèces, car sinon la réponse attendue est « jamais ».

Les filières organisées en production animale (poisson, volailles...) tendent à se développer de plus en plus car la consommation augmente en France, notamment en viande de volailles. Le taux de croissance annuel de 2,3 % de la viande de volailles entre 2010 et

2019 et le taux de croissance de -0,4 % pour la viande de boucherie sur ces mêmes dates (Etablissement national des produits de l'agriculture et de la mer, 2021). C'est pourquoi, une surveillance de ces élevages est augmentée pour permettre un rendement optimal et garantir le bien-être animal.

La pisciculture se développant de plus en plus au profit de la pêche en haute mer, pour préserver les fonds marins et la faune marine, il est logique d'observer des déclarations de pharmacovigilance dans ces espèces. A l'avenir, il est probable de voir de plus en plus de déclarations pour les poissons.

Les médicaments les plus impliqués dans les déclarations de pharmacovigilance

Dans notre échantillon de vétérinaires ruraux ou mixte avec de la rurale, ce sont les antibiotiques qui font l'office de plus de déclaration de pharmacovigilance. D'après les chiffres des rapports annuels de pharmacovigilance de l'ANSES ANMV (Figure 4) les antibiotiques sont une des classes de médicament les plus impliqués dans les déclarations. Entre 2016 et 2020, les antibiotiques sont la deuxième classe de médicament les plus impliqués dans les déclarations, après les vaccins. Entre 2011 et 2020, les antibiotiques font toujours partie des trois spécialités les plus impliquées dans les déclarations.

Chez les bovins et en 2011, concernant les antibiotiques, ce sont majoritairement les bêta-lactamines (dont les céphalosporines) et les quinolones qui sont les plus impliquées dans des déclarations de pharmacovigilance (ANSES-ANMV, 2012). En 2013, les antibiotiques sont la deuxième classe thérapeutique impliquée dans le plus de déclarations de pharmacovigilance des bovins. Ce sont les bêta-lactamines qui sont le plus impliqués avec ensuite les macrolides puis les quinolones (ANSES-ANMV, 2014). Ce sont les mêmes classes d'antibiotiques qui sont responsables de ces déclarations chez les bovins en 2014, selon les rapports annuels (ANSES-ANMV, 2015).

Ces 3 types d'antibiotiques sont couramment utilisés en médecine des animaux de production et surtout les bovins. En première intention, les bêta-lactamines sont souvent utilisés, à la fois pour leur spectre intéressant mais aussi pour des temps d'attente appropriés (temps d'attente court). Les bêta-lactamines sont aussi indiquées dans beaucoup de pathologies.

En 2020, les pénicillines et les macrolides représentent les deux classes d'antibiotiques dont les bovins sont les plus exposés, avec les tétracyclines et les aminoglycosides (ANSES, 2021b).

Oligo-élément et sélénium

Dans notre étude, lorsqu'il est demandé aux vétérinaires de choisir selon eux, pour quel type de médicament ils effectuent le plus de déclaration de pharmacovigilance, alors des réponses « Autres » sont rédigées. A l'issue de cette question, 5 réponses demandent une attention particulière.

En effet, 5 vétérinaires ont répondu par « Autres » et ils ont exprimé qu'ils effectuent le plus de déclaration de pharmacovigilance chez les animaux de production pour un complément d'oligo-éléments et de vitamines. Ce sont, pour eux, les spécialités contenant du fer et du sélénium.

La toxicité du sélénium est connue et décrite dans la littérature. C'est l'un des oligo-éléments le plus toxique et la dose toxique est très proche de la dose thérapeutique (environ 6 fois la dose). En effet, les différents composants du sélénium peuvent réagir avec des composés thiols et former des radicaux libres, qui eux sont toxiques. Chez le veau, une dose

de sélénium injectable à 2mg/kg de poids vif provoque la mort de l'animal en 12 heures (Jinane, 2010). Un surdosage est donc facile pour des animaux de poids faible comme les veaux.

Entre 2012 et 2013, les rapports annuels de l'ANSES sur la pharmacovigilance constatent une augmentation des déclarations liées aux médicaments qui agissent sur le système digestif (12 % en 2013 contre 5 % en 2012), notamment sur les compléments en vitamine E / Sélénium chez les bovins (ANSES-ANMV, 2014).

Chez l'humain, le sélénium fait aussi l'objet de déclaration de pharmacovigilance. D'après la base de données EudraVigilance[®], 336 cas humains sont enregistrés sur le sélénium. Ce sont les Pays Bas qui enregistrent le plus de cas soit 93. Ce sont surtout des réactions locales qui sont enregistrés au niveau de la peau et du tissu sous cutanée, sur le site d'injection.

Dans le RCP du Sélépherol[®], il est notifié qu'en raison de la toxicité connue du sélénium, il est important de respecter les doses communiquées. Aussi, dans la section « effets indésirables » il est noté que des réactions locales au site d'injection peuvent survenir. Des réactions générales (type choc anaphylactique) peuvent aussi se produire.

Une étude plus approfondie des déclarations de pharmacovigilance sur les spécialités contenant du sélénium peut être intéressante. L'utilisation de cette complémentation chez les animaux de production n'est peut-être pas optimale et sous-estimé dans sa dangerosité par les vétérinaires car le sélénium est considéré sur le terrain plus comme une supplémentation et non une molécule thérapeutique.

Pistes de réflexion pour promouvoir la pharmacovigilance chez les vétérinaires ruraux et les éleveurs

L'ANSES-ANMV effectue déjà des actions pour promouvoir la pharmacovigilance envers les éleveurs au paragraphe IV-4-e. Ces efforts de promotion se sont déjà fait ressentir car il y a déjà une augmentation de plus de 39% des déclarations (toutes espèces confondues) en France entre 2011 et 2015 (ANSES-ANMV, 2016b).

Les vétérinaires sont au contact permanent des éleveurs c'est pourquoi ils pourraient promouvoir la pharmacovigilance de manière plus systématique.

Le meilleur moyen de motiver les vétérinaires à déclarer est de leur prouver qu'une déclaration est utile et que cette dernière permet d'améliorer l'utilisation des médicaments vétérinaires et la santé animale.

Lors de l'étude de Fresnay *et al.* (2015), où les vétérinaires ont déclaré pendant 1 an tous les événements indésirables, des questionnaires simplifiés de déclaration étaient à leur disposition pour limiter le temps de cet exercice. Au cours de l'étude, les vétérinaires ont plus déclaré qu'un vétérinaire en moyenne par an. Il peut être intéressant de se demander si un questionnaire de déclaration simplifié, ne permettrait pas de palier en partie à la sous déclaration. Il est possible d'imaginer, un questionnaire de première intention rapide et concis, permettant au vétérinaire de ne pas perdre de temps et aux instances d'avoir le nécessaire pour évaluer le cas et savoir s'il est considéré comme grave. S'il est considéré comme tel alors un second questionnaire pourrait être envoyé au vétérinaire pour compléter la déclaration (Fresnay *et al.*, 2015).

La pharmacovigilance vétérinaire pourrait aussi être l'un des sujets des visites sanitaires annuelles bovines ou ovines. Ceci permettrait aux vétérinaires d'avoir une visite spécifique autour de ce thème. Ce temps peut alors promouvoir la pharmacovigilance

vétérinaire et permettre aux éleveurs, de devenir pharmaco-vigilant au même titre que les vétérinaires. Il est possible d'imaginer quelques questions à destination des éleveurs leur permettant de se rendre compte de l'importance du système.

Des réunions éleveurs ou des formations peuvent aussi permettre de promouvoir la pharmacovigilance. L'implication des GDS dans ces formations éleveurs pourrait être un élément favorable à cette promotion, car ils sont au cœur du dialogue avec les éleveurs.

Il est possible aussi d'imaginer une colonne en plus dans le carnet sanitaire concernant les médicaments administrés aux animaux de production ainsi que les visites vétérinaires. Cette colonne pourrait être remplie par l'éleveur et se nommerait « événements indésirables ». L'éleveur notifie au besoin l'évènement qu'il a remarqué après un traitement sur un animal. Lors de l'ouverture régulière de ce carnet par le vétérinaire, celui-ci peut évaluer les événements indésirables survenus à la suite des traitements précédents. Un dialogue et une réflexion peuvent alors être entrepris autour de ces événements de manière rétrospective.

Pour les personnes non issues du milieu médical, il est possible d'imaginer une sensibilisation du vétérinaire envers le propriétaire de l'animal autour de la pharmacovigilance. Cette notion pourrait être expliquée ainsi que la possibilité de faire la déclaration de pharmacovigilance directement par le propriétaire. Cette implication du propriétaire dans ce processus pourrait être favorable pour éviter les sous déclarations. Cela permet d'engager encore plus le propriétaire dans la vie médicale de son animal. Des affiches ou bien des brochures pourront devenir un moyen d'informer un propriétaire ou un éleveur de sa possibilité de déclarer un effet indésirable. Si le propriétaire et/ou l'éleveur sont sensibilisés par rapport à cette problématique alors ils pourront faire une surveillance plus rapprochée de leur animal à la suite de l'administration d'un médicament et ensuite faire un compte rendu des effets indésirables au vétérinaire. Cette implication du propriétaire au cœur de la santé de son animale s'inscrit dans le concept « One health » et de médecine intégrative.

Conclusion

Le dispositif de pharmacovigilance vétérinaire est un pilier fondamental dans la sécurité du médicament vétérinaire. Bien qu'il existe une procédure très encadrée pour l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché, les études préalables à la commercialisation d'un médicament vétérinaire ne sont pas forcément capables de détecter des effets indésirables rares. La pharmacovigilance permet donc de suivre le médicament et ses événements indésirables associés s'ils existent, une fois qu'il est mis sur le marché.

L'anti-parasitaire Closamectin pour on[®], le produit de tarissement Velactis[®] ainsi que le vaccin PregSure BVD[®] sont trois spécialités médicamenteuses retirées du marché (de manière transitoire ou définitive) après une analyse stricte des événements indésirables effectuée par les autorités Européennes et Françaises. Le dispositif déployé à la suite des événements indésirables de ses médicaments (rappel de lot, retrait...) et les prises de décision rapides permettent au lecteur de comprendre que le système est efficace et assure une sécurisation « *safety* » (3^{ème} pilier de la pharmacovigilance vétérinaire) optimale du médicament vétérinaire.

Cette thèse a constitué en un sondage, interrogeant des vétérinaires ruraux ou mixtes (avec de la rurale) français, afin de documenter les pratiques de pharmacovigilance de ces derniers. Notre sondage a obtenu un taux de réponse de 3,13%, c'est-à-dire 201 réponses. Dans notre échantillon, la majorité des répondants avaient une activité mixte avec de la rurale (2/3 environ des répondants) et 59,7% des vétérinaires interrogés avaient déjà effectué une déclaration de pharmacovigilance.

Les résultats nous ont permis d'apprécier plusieurs pratiques des praticiens vétérinaires en matière de pharmacovigilance. Par exemple, l'instance préférentiellement contactée pour faire une déclaration était l'ANSES-ANMV (48,4% des répondants de l'échantillon) et le canal de communication le plus utilisé était le site de télédéclaration de l'ANSES-ANMV (47,5% des répondants). Selon notre échantillon, pour les animaux de production ce sont les vaccins puis les antibiotiques qui font l'office de plus de déclarations de pharmacovigilance.

La sous déclaration reste une problématique majeure de la pharmacovigilance bien les vétérinaires soient formés dès les ENV à être pharmaco-vigilant. Aussi, bien que l'ANSES soutient la pharmacovigilance vétérinaire par diverses actions (article, formation, rapports annuels...). Le temps consacré à une déclaration semble être un des arguments majorant la sous-déclaration selon une étude menée à l'échelle Européenne. La sous déclaration s'explique aussi car les éleveurs, qui sont pourtant les premières personnes en relation avec les animaux, ne déclarent pas ou peu les événements indésirables. En effet, selon les vétérinaires interrogés dans l'étude, seulement un répondant a mentionné des déclarations de pharmacovigilance faites par un éleveur.

Cette première étude totalement descriptive permet de poser les bases de pratiques de pharmacovigilance des vétérinaires chez les animaux de production. Ces données pourront permettre d'être un premier support pour une étude plus approfondie des pratiques de pharmacovigilance. Le Matériel et méthodes employé pour construire cette étude pourra aussi servir de base à d'autres études.

Liste des références bibliographiques

- ANSES (2012) Communiqué de presse, L'Anses invite les vétérinaires à lui transmettre les effets indésirables susceptibles d'être liés au médicament vétérinaire CLOSAMECTIN POUR-ON SOLUTION POUR BOVINS. *In ANSES*. [https://www.anses.fr/fr/system/files/ANMV-PV-CP-Closamectin-2012-07-20.pdf] (consulté le 08/03/2020).
- ANSES (2016a) Pharmacovigilance – Effets indésirables suite à l'utilisation de VELACTIS L'Anses renforce la vigilance sur le VELACTIS. *In ANSES*. [https://www.anses.fr/fr/system/files/Communique%20site%20Anses%20Velactis_juin%202016.pdf] (consulté le 14/12/2020).
- ANSES (2021b) Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2020. *In ANSES*. [https://www.anses.fr/fr/system/files/ANMV-Ra-Antibiotiques2020_0.pdf] (consulté le 01/06/2022).
- ANSES-ANMV (2012) Pharmacovigilance vétérinaire : Le système français de pharmacovigilance et les principaux événements 2011 en matière d'effets indésirables. *In ANSES*. [https://www.anses.fr/fr/system/files/ANMV-Ra-Pharmacovigilance2011.pdf] (consulté le 15/09/2020).
- ANSES-ANMV (2013) Pharmacovigilance vétérinaire Le système français de pharmacovigilance et les principaux événements 2012 en matière d'effets indésirables. *In HAL-ANSES archives ouvertes*. [https://hal-anses.archives-ouvertes.fr/hal-00876990/document] (consulté le 15/09/2020).
- ANSES-ANMV (2014) Pharmacovigilance vétérinaire Les principaux événements 2013 en matière d'effets indésirables des médicaments vétérinaires et de surveillance du marché. *In HAL-ANSES archives ouvertes*. [https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01102296/document] (consulté le 16/09/2020).
- ANSES-ANMV (2015) Pharmacovigilance vétérinaire : Bilan d'activité 2014 du réseau national de pharmacovigilance vétérinaire. *In ANSES*. [https://m.anses.fr/fr/system/files/ANMV-Ra-Pharmacovigilance2014.pdf] (consulté le 16/09/2020).
- ANSES-ANMV (2016b) Surveillance des médicaments vétérinaires en post-AMM. Système français de surveillance et de pharmacovigilance des médicaments vétérinaires. *In ANSES*. [https://www.anses.fr/fr/system/files/Surveillance%20des%20medicaments%20veterinaires%20en%20post%20AMM.pdf] (consulté le 14/09/2020).
- ANSES-ANMV (2017) Surveillance des médicaments vétérinaires en post-AMM. *In ANSES*. [https://www.anses.fr/fr/system/files/Surveillance%20des%20medicaments%20veterinaires%20post%20AMM%20en%202016.pdf] (consulté le 16/09/2020).
- ANSES-ANMV (2018) Surveillance des médicaments vétérinaires en post-AMM. *In ANSES*. [https://www.anses.fr/fr/system/files/Surveillance%20des%20medicaments%20veterinaires%20post%20AMM%20en%202017.pdf] (consulté le 16/08/2020).
- ANSES-ANMV (2019) Surveillance des médicaments vétérinaires en post-AMM. *In ANSES*. [https://www.anses.fr/fr/content/la-pharmacovigilance-v%C3%A9t%C3%A9rinaire] (consulté le 24/02/2020).
- ANSES-ANMV (2020) Surveillance des médicaments vétérinaires en post-AMM. *In ANSES*. [https://www.anses.fr/fr/system/files/ANMV-Ra-Pharmacovigilance2019.pdf] (consulté le 02/11/2020).
- ANSES-ANMV (2021a) Surveillance des médicaments vétérinaires en post-AMM. *In ANSES*. [https://www.anses.fr/fr/system/files/ANMV-Ra-Pharmacovigilance2020.pdf] (consulté le 28/12/2021).
- BASTIAN M., HOLSTEG M., HANKE-ROBINSON H., DUCHOW K., CUSSLER K. (2011) Bovine Neonatal Pancytopenia: Is this alloimmune syndrome caused by vaccine-induced alloreactive antibodies? *Vaccine* 29(32), 5267-5275

- BELL C.R., SCOTT P.R., KERR M.G., WILLOUGHBY K. (2010) Possible preventive strategy for bovine neonatal pancytopenia. *Vet. Rec.* 167(19), 758-758
- BERTULAT S., ISAKA N., DE PRADO A., *et al.* (2017) Effect of a single injection of cabergoline at dry off on udder characteristics in high-yielding dairy cows. *J. Dairy Sci.* 100(4), 3220-3232
- BLAGA R., GUILLOT J., POLACK B., RISCO-CASTILLO V. (2018a) Trématodoses. Cours. EnvA, Ecole nationale vétérinaire d'Alfort, Unité de parasitologie, mycologie et dermatologie
- BLAGA R., GUILLOT J., POLACK B., RISCO-CASTILLO V. (2018b) Nématodoses diverses. Cours. EnvA, Ecole nationale vétérinaire d'Alfort, Unité de parasitologie, mycologie et dermatologie
- BLAGA R., GUILLOT J., POLACK B., RISCO-CASTILLO V. (2018c) Strongyloses. Cours, EnvA, Ecole nationale vétérinaire d'Alfort, Unité de parasitologie, mycologie et dermatologie
- BLANCHET P., DURAND F., SIGNOLES F. (2011) Le suivi post-autorisation de mise sur le marché du médicament vétérinaire. *In Vie publique.* [<https://www.vie-publique.fr/sites/default/files/rapport/pdf/114000569.pdf>] (consulté le 24/10/2020).
- BOUBET B. (2018) La besnoistiose bovine. *In GDS Creuse.* [<http://www.gdscreuse.fr/?p=6440>] (consulté le 27/12/2021).
- BOUTINAUD M., ISAKA N., LOLLIVIER V., *et al.* (2016) Cabergoline inhibits prolactin secretion and accelerates involution in dairy cows after dry-off. *J. Dairy Sci.* 99(7), 5707-5718
- BRIDGER P.S., BAUERFEIND R., WENZEL L., *et al.* (2011) Detection of colostrum-derived alloantibodies in calves with bovine neonatal pancytopenia. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 141(1), 1-10
- BURONFOSSE-ROQUE F., ORAND J.-P., PINEAU X., HERCBERG-REBELLE B., QUEFFÉLEC S. (2012) Centre de pharmacovigilance vétérinaire de Lyon: un élément du système de pharmacovigilance français. *EMC-Vét.* 9(3), 12
- BUTTON C., JERRETT I., ALEXANDER P., MIZON W. (1987) Blindness in kids associated with overdosage of closantel. *Aust. Vet. J.* 64(7), 226-226
- CAJA G., ELHADI A., SUCH X., SALAMA A.A.K. (2020) Suppression of prolactin and reduction of milk secretion by effect of cabergoline in lactating dairy ewes. *J. Dairy Sci.* 103(12), 12033-12044
- CAUTEREN H.V., VANDENBERGHE J., HÉRIN V., VANPARYS Ph., MARSBOORA R. (1985) Toxicological Properties of Closantel. *Drug Chem. Toxicol.* 8(3), 101-123
- COLMAR C. (2014) Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs) - Les bonnes pratiques de pharmacovigilance vétérinaire. Cours, ANSES
- CREPEAUX G. (2018) Physiologie Endocrinienne. Cours, EnvA, Ecole nationale vétérinaire d'Alfort, Département des Sciences Biologiques et Pharmaceutiques
- DE BRIYNE N., GOPAL R., DIESEL G., IATRIDOU D., O'ROURKE D. (2017) Veterinary pharmacovigilance in Europe: a survey of veterinary practitioners. *Vet. Rec. Open* 4(1), e000224
- DELEU A. (2020) Le médicament vétérinaire : Un allié indispensable pour votre activité. Cours, EnvA, Ecole nationale vétérinaire d'Alfort
- ENRIQUEZ B. (2008) La pharmacovigilance vétérinaire: objectifs, missions, mise en oeuvre et résultats. *Bull. Académie Vét. Fr.* Tome 161(1), 35-40
- ETABLISSEMENT NATIONAL DES PRODUITS DE L'AGRICULTURE ET DE LA MER (2021) La consommation de viande en France en 2020. *In FranceAgriMer.* [https://www.franceagrimer.fr/fam/content/download/66996/document/NCO-VIA-Consommation_viandes_France_2020.pdf?version=2] (consulté le 03/06/2022).
- EUROPEAN MEDICINES AGENCY (2004) Guideline on harmonising the approach to causality assessment for adverse reactions to veterinary medicinal products. *In European Medicines Agency.* [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-harmonising-approach-causality-assessment-adverse-reactions-veterinary-medicinal-products_en.pdf] (consulté le 25/10/2020).

- EUROPEAN MEDICINES AGENCY (2013) Recommendation on harmonising the approach to causality assessment for adverse events to veterinary medicinal products. *In European Medicines Agency*. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/recommendation-harmonising-approach-causality-assessment-adverse-events-veterinary-medicinal_en-0.pdf] (consulté le 25/10/2020).
- EUROPEAN MEDICINES AGENCY (2015) Opinion of the Committee for Medicinal Products for Veterinary Use pursuant to Article 78 of Directive 2001/82/EC, as amended, for Closamectin Pour-On Solution and associated names. *In European Medicines Agency*. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/opinion-following-article-78-procedure-closamectin-pour-solution-associated-names_en.pdf] (consulté le 23/05/2022).
- EUROPEAN MEDICINES AGENCY (2016a) Le système européen de réglementation des médicaments : Une approche cohérente de la réglementation des médicaments dans l'Union européenne. *In European Medicines Agency*. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/european-regulatory-system-medicines-european-medicines-agency-consistent-approach-medicines_fr.pdf] (consulté le 25/10/2020).
- EUROPEAN MEDICINES AGENCY (2016b) Closamectin- Article 78- Annexe -Résumé général de l'évaluation scientifique de Closamectin Pour-On Solution et noms associés (voir Annexe I). *In European Medicines Agency*. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/closamectin-article-78-referral-annex-i-iv_fr.pdf] (consulté le 19/10/2021).
- EUROPEAN MEDICINES AGENCY (2016c) Questions et réponses relatives à Closamectin Pour-On Solution et noms associés Résultats d'une procédure au titre de l'article 78 de la directive 2001/82/CE. *In European Medicines Agency*. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/questions-answers-closamectin-pour-solution-associated-names_fr.pdf] (consulté le 14/12/2020).
- EUROPEAN MEDICINES AGENCY (2016d) Résumé caractéristique produit: velactis 1,12mg/ml et annexe. *In European Medicines Agency*. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/velactis-epar-product-information_fr.pdf] (consulté le 16/12/2020).
- EUROPEAN MEDICINES AGENCY (2016e) EPAR summary for the public Velactis cabergoline. *In European Medicines Agency*. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/velactis-epar-summary-public_en.pdf] (consulté le 16/12/2020).
- EUROPEAN MEDICINES AGENCY, (2016f) European Medicines Agency recommends suspending the veterinary medicine Velactis used in dairy cows at the time of drying off. *In European Medicines Agency*. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-recommends-suspending-veterinary-medicine-velactis-used-dairy-cows-time-drying_en.pdf] (consulté le 16/09/2020).
- EUROPEAN MEDICINES AGENCY (2016g) Velactis EPAR : Annex I : Scientific conclusions and grounds for suspension of the marketing authorisation. *In European Medicines Agency*. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-conclusion/velactis-epar-annex-opinion-committee-medicinal-products-veterinary-use-pursuant-article-45_en.pdf] (consulté le 30/05/2022).
- FOUCRAS G., CORBIÈRE F., FRANCHI C., SCHELCHER F. (2013) Pancytopénie néonatale bovine: mécanisme physiopathologiques et étiologie. *Bull. GTV* n°68, 69-75
- FRANCOZ D., COUTURE Y. (2014) Manuel de médecine des bovins. Paris, Med'com
- FRESNAY E., LAURENTIE S., ORAND J. (2015) Etude de cas d'événements indésirables dus aux médicaments vétérinaires. *Bull. GTV* n°80, 95-102
- FRESNAY E. (2018a) L'apport de la pharmacovigilance dans la surveillance des médicaments : exemple des antiparasitaires destinés aux animaux de rente. *Point Vét. Expert Rural* n°387, 58-63

- FRESNAY E. (2018b) Pharmacovigilance vétérinaire : la surveillance des effets indésirables et des défauts d'efficacité des médicaments vétérinaires. *In ANSES*. [<https://www.anses.fr/fr/system/files/LSA%20Pharmacovigilance%20veterinaire%20Fresnay.pdf>] (consulté le 10/01/2022).
- FRESNAY E., LAURENTIE S. (2019) Mieux utiliser les médicaments avec la pharmacovigilance. *La chèvre* n°352, 38-40
- FRIEDRICH A., BÜTTNER M., RADEMACHER G., *et al.* (2011) Ingestion of colostrum from specific cows induces Bovine Neonatal Pancytopenia (BNP) in some calves. *BMC Vet. Res.* 7, 10
- GILES L., ORR J., VIORA L., *et al.* (2017) Ruminant neurological disease: a retrospective cohort study. *Vet. Rec.* 181(14), 372-373
- GONZÁLEZ CANGA A., SAHAGÚN PRIETO A.M., JOSÉ DIEZ LIÉBANA M., *et al.* (2009) The pharmacokinetics and metabolism of ivermectin in domestic animal species. *Vet. J.* 179(1), 25-37
- GUILLOT J. (2020) Dermatologie parasitaire des ruminants. Cours, EnvA, Ecole nationale vétérinaire d'Alfort, Unité de parasitologie, mycologie et dermatologie
- HOP G.E., DE PRADO-TARANILLA A.I., ISAKA N., *et al.* (2019) Efficacy of cabergoline in a double-blind randomized clinical trial on milk leakage reduction at drying-off and new intramammary infections across the dry period and postcalving. *J. Dairy Sci.* 102(12), 11670-11680
- HUNAUULT J.-L. (2017) Les enjeux de l'e-santé animale. [Université d'été de l'e-santé, Castres, 4-6 juillet 2017]. *In YouTube*. [<https://youtu.be/ev0riMGGJyA>] (consulté le 18/10/2020).
- IRCP (2020) Résumé des caractéristiques du produit : FLUKIVER ND. *In Index des Médicaments vétérinaires autorisés en France*. [<http://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=FLUKIVER>] (consulté le 18/10/2021).
- JINANE N. (2010) Effet de la source du sélénium sur le statut du sélénium, de la GSH-Px et sur le système immunitaire des bovins de boucherie. Mémoire Médecine vétérinaire. Université de Montréal
- JOURNAL OFFICIEL DE LA RÉPUBLIQUE FRANÇAISE (2003) Décret n° 2003-760 du 1er août 2003 relatif à la pharmacovigilance vétérinaire et modifiant le code de la santé publique. *In Légifrance*. [<https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000781086/2022-07-24>] (consulté le 11/02/2020).
- JOURNAL OFFICIEL DE L'UNION EUROPÉENNE (2018) Règlement (UE) 2019/6 du parlement européen et du conseil du 11 décembre 2018 relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE. *In EUR-Lex*. [<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=celex%3A32019R0006>] (consulté le 04/01/2021).
- KASONTA R., SAUTER-LOUIS C., HOLSTEG M., *et al.* (2012) Effect of the vaccination scheme on PregSure@BVD induced alloreactivity and the incidence of Bovine Neonatal Pancytopenia. *Vaccine* 30(47), 6649-6655
- KECK G. (1992) Veterinary pharmacovigilance in the European context. *Ann. Ist. Super. Sanita* 28(4), 425-428
- KECK G., IBRAHIM C. (2002) Veterinary pharmacovigilance: between regulation and science. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 24(6), 369-373
- KUMAR PATEL P., KUMARI PATEL S., BHATT S., *et al.* (2018) Therapeutic Management of Ivermectin Toxicity in a Calf: A Case Report. *Int. J. Curr. Microbiol. Appl. Sci.* 7(04), 1964-1969
- LANUSSE C.E., PRICHARD R.K. (1993) Relationship between pharmacological properties and clinical efficacy of ruminant anthelmintics. *Vet. Parasitol.* 49(2-4), 123-158
- MED-VET (2020) IVOMEK ND pour-on pour bovin. *In Med-Vet*. [<https://www.med-vet.fr/medicament-ivomec-on-bovin-p2085>] (consulté le 18/10/2020).

- MILLEMANN Y. (2019) Pestivirose des ruminants. Cours, EnvA, Ecole nationale vétérinaire d'Alfort, Unité de pathologie des animaux de production
- ORAND J. (2014) La surveillance des médicaments vétérinaires. *Bull. Académie Vét. Fr.* tome 167(3), 209-212
- ORDRE DES VÉTÉRINAIRES (2015) Code de déontologie vétérinaire. *In Ordre des vétérinaires.*
[https://www.veterinaire.fr/fileadmin/user_upload/documents/profession/code-de-deontologie/1890_CODE_DEONTO-07-04-BD.pdf] (consulté le 18/02/2020).
- OTTER A., BELL S., LOEWENSTEIN N., *et al.* (2018) Closantel toxicity in ewes through drinking cattle pour-on. *Vet. Rec.* 183(17), 540-541
- PERROT S., KOHLHAUER M., TISSIER R. (2018) Manuel d'autoapprentissage: Pharmacie, pharmacologie et toxicologie du médicament vétérinaire. Polycopié, EnvA, Ecole nationale vétérinaire d'Alfort, Unité de pharmacologie et toxicologie
- PERROT S. (2020) Pharmacie pratique. Polycopié, EnvA, Ecole nationale vétérinaire d'Alfort, Unité de pharmacologie et toxicologie
- POLACK B., BLAGA R., GUILLOT J., RISCO-CASTILLO V. (2019) E8- Puces et pulicoses, poux et phtirioses. Cours, EnvA, Ecole nationale vétérinaire d'Alfort, Unité de parasitologie, mycologie et dermatologie
- RAVARY-PLUMIOEN B., BELBIS G., HUGRON P.-Y., DUSSAULX G., BARBERET R. (2016) Mémento de Médecine bovine, 3 ed. Paris, Med'com.
- RÉUSSIR LAIT (2016) Rappel de tous les lots de Velactis. *In Réussir Lait.*
[<https://www.reussir.fr/lait/rappel-de-tous-les-lots-de-velactis>] (consulté le 16/12/2020).
- ROUDAUT B., FOURNET I. (2017) Le dispositif de surveillance des résidus de médicaments vétérinaires dans les volailles et les œufs. *Bull. Épidémiologique Santé Anim. Aliment.* n°77, 37-41
- SAUZE X., FRESNAY E., LAURENTIE S. (2018) Mieux utiliser les médicaments avec la pharmacovigilance. *Réussir Porc* n°261, 58-59
- TOURAINÉ P., GOFFIN V. (2005) Physiologie de la prolactine. *EMC - Endocrinol.* 2(1), 50-76
- UNITÉ PÉDAGOGIQUE DE PHARMACIE-TOXICOLOGIE (2021) Pharmacologie et toxicologie des médicaments anthelminthiques et lactones macrocycliques en médecine vétérinaire. Polycopié, EnvA, Ecole nationale vétérinaire d'Alfort, Unité de pharmacologie et toxicologie
- VANDAËLE E. (2010) Contre l'avis de la France, l'Europe suspend le vaccin Pregsure® BVD. *Sem. Vét.* n°1415
- VEILLET F. (2001) Le closantel, synthèse bibliographique. Thèse Méd. Vét. Ecole nationale vétérinaire de Toulouse
- WOODWARD K.N (2009) Veterinary Pharmacovigilance : Adverse reactions to veterinary medicinal products. Chichester, Wiley Blackwell

Annexes

Annexe 1 : Formulaire papier de déclaration de pharmacovigilance à l'ANSES ANMV pour un événement individuel.

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Déclaration à envoyer à :
cpv@anses-anmv.fr
 Centre de pharmacovigilance
 vétérinaire de Lyon (CPVL)
 VetAgro Sup
 Campus Vétérinaire de Lyon
 1 Avenue Bourgelat
 69620 Marcy L'Etoile
 Tél. 04 78 07 10 40 / Fax 04 78 07 40 80

Pharmacovigilance
Médecine individuelle
Déclaration d'événement indésirable
chez l'animal
 susceptible d'être dû
 à un médicament vétérinaire

Art. R. 5141-103 à R. 5141-104 du Code de la santé publique



anses
 Agence nationale de sécurité
 alimentaire et sanitaire
Connaître. Évaluer. Protéger.

Type d'événement Effet indésirable Manque d'efficacité Risque Environnement Agent infectieux

A - Déclarant (Les coordonnées du déclarant sont requises pour permettre, si nécessaire, de compléter l'information) * Champ obligatoire

Profession Vétérinaire Pharmacien Autre Autre, précisez : _____

Nom* Prénom* _____

Adresse _____

Ville* _____ Code postal* _____

Téléphone _____ Courriel _____

B - Propriétaire de l'animal

Nom* (à première lettre) _____

Prénom* (à première lettre) _____

Code postal* _____

C - Animal ou animaux traité(s) ou exposé(s)

Nombre total d'animaux traités _____ Nombre d'animaux concernés par l'événement indésirable _____ Nombre d'animaux concernés morts _____

Espèce* _____ Race _____ Sexe mâle femelle stérilisé(s)

Type de production Laitière viande Physiologie Gestation Allaitement / lactation

Poids moyen (kg) _____ Âge ou tranche d'âge _____ Identification _____

Administration à titre : curatif Préventif Autre

Préciser le diagnostic ou les symptômes traités _____

État de santé avant le traitement Bon Correct Médiocre Critique Non connu

D - Médicament(s) administré(s) AVANT l'événement (si le nombre de produits est supérieur à 3, merci de dupliquer le formulaire)

	Médicament 1	Médicament 2	Médicament 3
Nom du médicament (ND)* <small>(non compris tel que mentionné dans l'AMM)</small>			
Laboratoire pharmaceutique <small>(puisque de l'AMM)</small>			
Présentation (forme pharmaceutique et concentration)			
N° d'AMM (FR/VL... ou EU...)			
N° de lot fabricant			
Date de péremption			
Voie et site d'administration utilisés			
Dose, fréquence			
Début du traitement (date et heure)			
Fin du traitement (ou date de fin)			
Administré par	<input type="radio"/> Vétérinaire <input type="radio"/> Propriétaire <input type="radio"/> Autre	<input type="radio"/> Vétérinaire <input type="radio"/> Propriétaire <input type="radio"/> Autre	<input type="radio"/> Vétérinaire <input type="radio"/> Propriétaire <input type="radio"/> Autre
Déjà administré auparavant ?	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas
Si oui, y avait-il une réaction ?	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas

➡

E - Chronologie		
Date du constat de l'événement*	Délai entre le début du traitement et l'événement (en minutes, heures ou jours)	Durée de l'événement (en minutes, heures ou jours)

F - Évolution	mort	euthanasie	guérison avec séquelle	guérison sans séquelle	inconnu	en cours
nombre d'animaux						
date						

G - Description de l'événement*

Description de la séquence des événements y compris l'administration de médicaments, des signes cliniques survenus suite au traitement, de leur sévérité et toute autre information utile.

événements

H - Traitement entrepris à l'apparition de l'événement

Mesures thérapeutiques et autres lors de la découverte des signes d'alerte

	Médicament 1	Médicament 2	Médicament 3
Arrêt du médicament	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Ne sait pas <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Sans objet	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Ne sait pas <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Sans objet	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Ne sait pas <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Sans objet
Si oui, les signes ont-ils disparu après l'arrêt du médicament ?	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non

Autres mesures thérapeutiques

I - Investigations

Examens complémentaires, diagnostic de confirmation, autopsie, ...

J - Avis sur le cas

	Médicament 1	Médicament 2	Médicament 3	Commentaires
Rôle du médicament	<input type="radio"/> Probable <input type="radio"/> Possible <input type="radio"/> Douteux	<input type="radio"/> Probable <input type="radio"/> Possible <input type="radio"/> Douteux	<input type="radio"/> Probable <input type="radio"/> Possible <input type="radio"/> Douteux	

Souhaitez-vous recevoir l'évaluation du Centre de pharmacovigilance vétérinaire ? Oui Non

Nom du déclarant, date et signature Merci pour votre déclaration.

* L'avis, rempli par un vétérinaire général, est responsable d'un traitement de données à caractère personnel destiné à compléter et enrichir les données d'événements indésirables mentionnés au paragraphe de la pharmacovigilance vétérinaire relatif aux articles R.3111-34 et R.3111-110 du Code de la santé publique. Le déclarant a la propriété des données et le destinataire des données (vétérinaire) possède celles-ci. Les données sont conservées pour une durée de 10 ans. Conformément aux dispositions du Règlement (UE) 2016/679 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données (RGPD) et de la loi « Informatique et Libertés » du 6 janvier 1978 modifiée, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification, de limitation et vous pouvez exercer votre droit d'opposition aux informations qui vous concernent. Vous pouvez également vous faire opposer à l'émission de votre avis par le déclarant des données vous concernant. Les informations vous concernant sont transmises au département pharmacovigilance de l'ANV. Elles sont également recueillies par les vétérinaires équipés des matériels concernés. Vous pouvez accéder aux informations vous concernant en vous adressant à avis@anses.fr. Les vétérinaires et professionnels de santé agréés, pour les besoins d'une déclaration, à utiliser des données à caractère personnel appartenant à des tiers (propriétaire d'un animal, patient concerné par des données), doivent informer ces tiers de la collecte de ces données et de leur droit de consultation et de modification de ces données.



Annexe 2 : Réponses générées par Google Form ® au questionnaire de pharmacovigilance

[Questions](#) Réponses **201** [Paramètres](#)

Pharmacovigilance chez les animaux de production

Bonjour,

Je m'appelle Alice BUREAU et je rentre en 5ème année à l'Ecole nationale vétérinaire d'Alfort.

Je vous sollicite par l'intermédiaire d'un questionnaire pour m'aider dans ma thèse pour le doctorat vétérinaire. Ce questionnaire s'adresse aux vétérinaires praticiens de France, en pratique rurale ou mixte (avec de la rurale). Le questionnaire dure environ 5 minutes.

Le but de ma thèse est de dresser un bilan sur la pharmacovigilance chez les animaux de production (bovins, ovins, caprins, porcs, volailles, lapins de chair, poissons, et abeilles). Pour cela, je regarde à différentes échelles la place de la pharmacovigilance.

C'est pourquoi, à l'échelle du praticien vétérinaire, j'appréhende et j'essaye de comprendre les modalités pratiques autour de la pharmacovigilance chez les vétérinaires praticiens de France qui travaillent avec des animaux de production (vétérinaires ruraux ou mixtes avec de la rurale). Ce questionnaire va me permettre de me rendre compte et de décrire les pratiques sur le terrain autour de la pharmacovigilance et d'avoir des données brutes.

Ce questionnaire est totalement anonyme.
Les données seront traitées par une seule personne (moi-même) et dans le cadre de cette thèse.
En répondant à ce questionnaire, vous acceptez que les résultats soient utilisés dans le cadre de cette thèse vétérinaire.

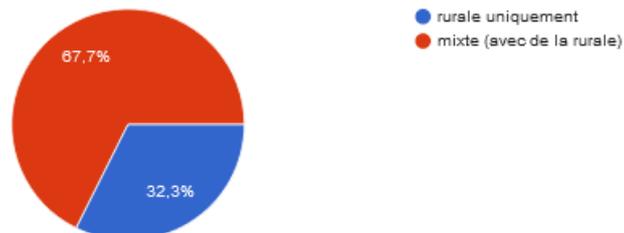
En vous remerciant pour le temps que vous accorderez à ce questionnaire,

Alice BUREAU

1- Votre pratique est-elle :

 Copier

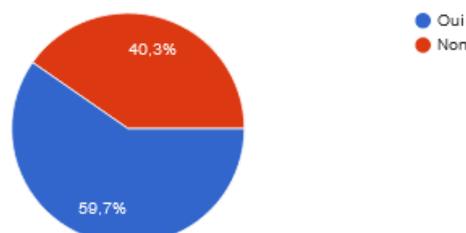
201 réponses



2- Avez- vous déjà fait une déclaration de pharmacovigilance pour un animal de production ?

 Copier

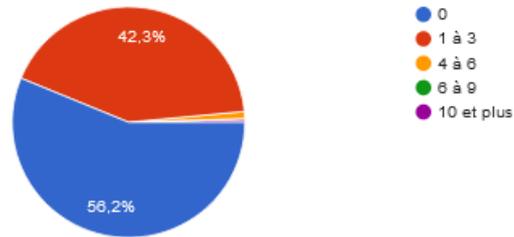
201 réponses



3- Par an, combien de déclarations de pharmacovigilance effectuez-vous pour les animaux de production ? (en moyenne)

[Copier](#)

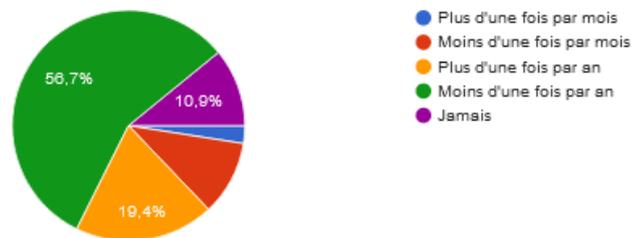
201 réponses



4-A quelle fréquence, observez-vous des effets indésirables chez un animal de production après administration d'une spécialité ?

[Copier](#)

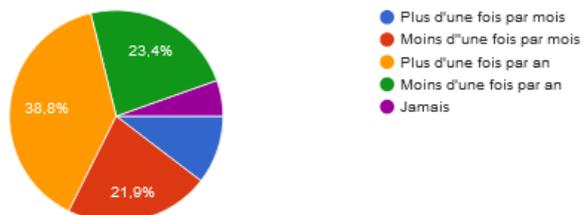
201 réponses



5- A quelle fréquence, observez-vous un manque d'efficacité après administration d'une spécialité à un animal de production ?

[Copier](#)

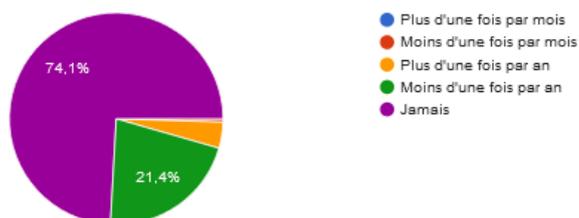
201 réponses



6- A quelle fréquence, observez-vous un effet indésirable survenant sur un humain après l'administration d'une spécialité destinée à un animal de production ?

[Copier](#)

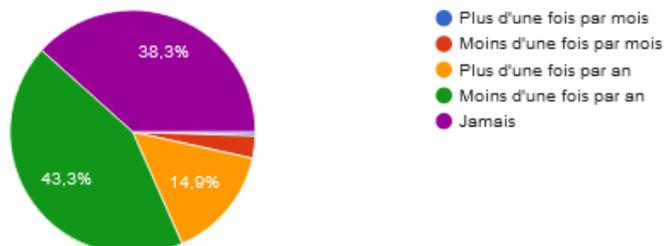
201 réponses



7- Avez-vous déjà rencontré au cours de votre pratique un problème de résidus après une administration de médicament destiné à un animal de production ?

 Copier

201 réponses



La suite des questions est à compléter par les personnes ayant déjà fait au moins une déclaration de pharmacovigilance pour les animaux de production (réponse: OUI à la question 2). Si ce n'est pas le cas, merci de répondre directement à la dernière question (14) et d'envoyer le questionnaire.

8- Vers qui effectuez-vous votre déclaration ?

 Copier

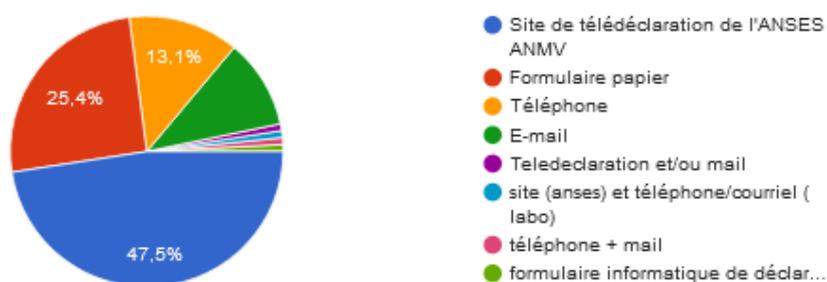
122 réponses



9- Quel moyen de communication utilisez-vous pour faire votre déclaration ?

 Copier

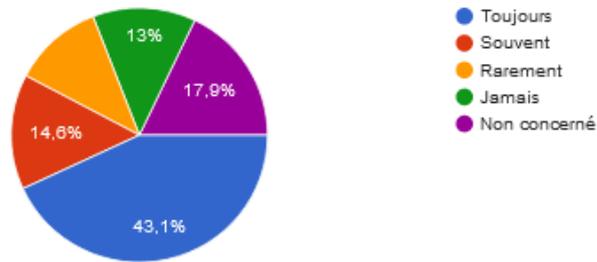
122 réponses



10- Avez-vous toujours une réponse/ un retour à la suite de votre déclaration auprès de l'ANSES-ANMV ou du CPVL ?

[Copier](#)

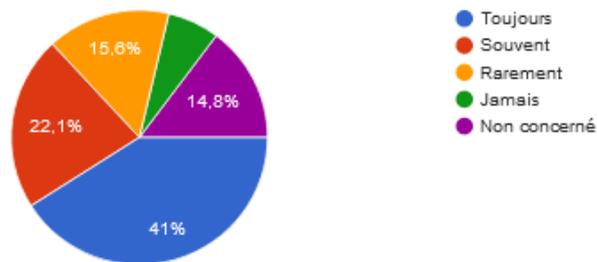
123 réponses



11- Avez-vous toujours une réponse/ un retour à la suite de votre déclaration auprès du laboratoire s'occupant de la spécialité ?

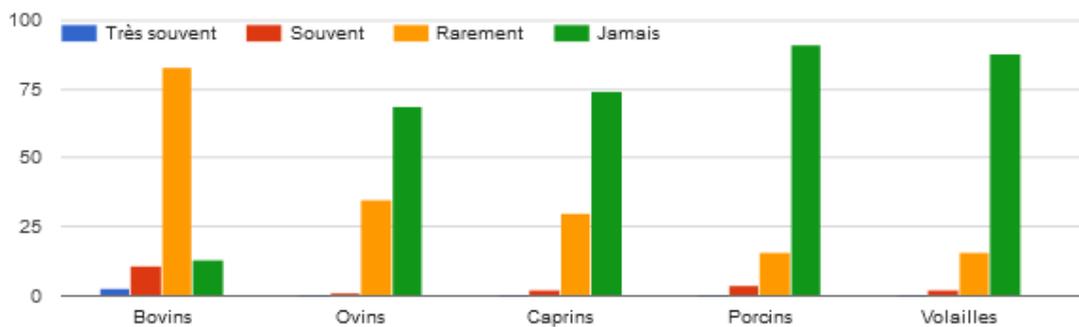
[Copier](#)

122 réponses



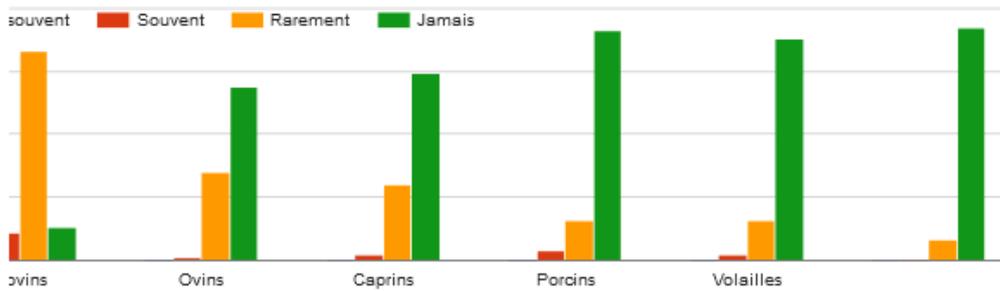
12- Pouvez-vous, pour les espèces ci-dessous, estimer à quelle fréquence vous faites une déclaration de pharmacovigilance ?

[Copier](#)



12- Pouvez-vous, pour les espèces ci-dessous, estimer à quelle fréquence vous faites une déclaration de pharmacovigilance ?

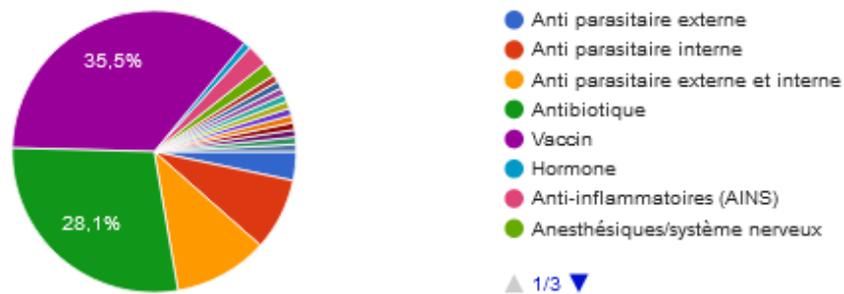
[Copier](#)



13- Selon vous, pour quelle catégorie de médicament faites-vous le plus de déclaration ?

[Copier](#)

121 réponses



14- A votre connaissance, est-ce que les éleveurs font les déclarations eux mêmes ?

[Copier](#)

201 réponses



PRATIQUES DE PHARMACOVIGILANCE DES VÉTÉRINAIRES CHEZ LES ANIMAUX DE PRODUCTION

AUTEUR : Alice BUREAU

RÉSUMÉ :

La pharmacovigilance vétérinaire est un dispositif permettant de surveiller les médicaments ainsi que leurs effets indésirables après la mise sur le marché d'un médicament. L'objectif de cette thèse est de décrire les pratiques des vétérinaires français ruraux ou mixtes en matière de pharmacovigilance chez les animaux de production. L'étude proposée a permis de récolter 201 réponses de vétérinaires français. Sur le terrain, divers événements indésirables sont observés comme par exemple le manque d'efficacité ou les effets indésirables et à diverses fréquences. Chez les vétérinaires interrogés, seulement 59,7 % ont déjà effectué une déclaration de pharmacovigilance pour un animal de production. Les questions ont permis de décrire les modalités pratiques des déclarations de l'échantillon à savoir par exemple, le canal de communication utilisé pour déclarer, l'instance préférentiellement contactée ou encore la fréquence des réponses de la part d'une instance à la suite d'une déclaration. Les réponses obtenues ont permis de dégager des problématiques autour de la pharmacovigilance et de discuter des failles du système. C'est ainsi que la pharmacovigilance vétérinaire, bien qu'elle soit assez bien soutenue et développée par les autorités demande encore quelques améliorations, notamment pour pallier la sous déclaration.

MOTS CLÉS : PHARMACOVIGILANCE, ANIMAUX DE PRODUCTION, EVENEMENT INDESIRABLE, QUESTIONNAIRE, DECLARATION, FRANCE.

JURY :

Président : Pr MILLEMANN Yves

Directeur de thèse : Dr KOHLHAUER Matthias

Examinatrice : Dr DE PAULA REIS Alline

Invitée : Madame LAURENTIE Sylviane

PHARMACOVIGILANCE PRACTICES OF VETERINARIANS IN PRODUCTION ANIMALS

AUTHOR: Alice BUREAU

SUMMARY:

Veterinary pharmacovigilance allows monitoring and characterisation of adverse effects of veterinary medicines after the marketing authorisation. The goal of this project was to describe the current practices of French rural veterinarians regarding pharmacovigilance in food producing animals. We developed a specific survey and obtained 201 responses. The main conclusions are that only 59.7% of responders declares to have ever transmitted a pharmacovigilance declaration to the authorities for food producing animals. The questions also help us to describe the main modalities of declaration as well as the preferred instance with which to declare or the feedback obtained from the agency after the declarations. We also evidenced certain issues with the current pharmacovigilance system including the problem of probable under declaration rate. These issues should be addressed in order to improve the pharmacovigilance system in France and Europe.

KEYWORDS: PHARMACOVIGILANCE, PRODUCTION ANIMALS, ADVERSE EVENT, SURVEY, STATEMENT, FRANCE.

JURY:

Chairperson: Pr MILLEMANN Yves
Thesis Director: Dr KOHLHAUER Matthias
Reviewer: Dr DE PAULA REIS Aline
Guest: Mrs LAURENTIE Sylviane