



Pharmacovigilance vétérinaire : la surveillance des effets indésirables et des défauts d'efficacité des médicaments vétérinaires

par **Éric FRESNAY**, Département pharmacovigilance – Agence nationale du médicament
Docteur vétérinaire – Anses, **Conférence présentée**
lors du 42^e Congrès de la FNOSAD à Rennes.

Résumé

Toute administration de médicament est susceptible d'entraîner l'apparition d'événements indésirables dont la nature, la fréquence et la gravité varie selon le profil pharmaco-toxicologique du principe actif, de la forme galénique¹ du médicament et de la sensibilité propre à chaque animal. La pharmacovigilance a pour but de surveiller la possible survenue de ces incidents. Chez l'abeille, la majorité des cas rapportés concernent des suspicions de manque d'efficacité des médicaments destinés à lutter contre la varroose, mais quelques cas de mortalité d'abeilles ou de reines sont également signalés. La remontée de ces informations par les vétérinaires ou les apiculteurs via les déclarations de pharmacovigilance permet à l'Anses-ANMV (Agence Nationale du Médicament Vétérinaire) de détecter le plus rapidement possible tout signal émergent et de prendre ensuite les mesures adéquates de gestion du risque.

Quel est l'objectif de la pharmacovigilance ?

La pharmacovigilance vétérinaire est définie comme l'activité relative à la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des effets indésirables des médicaments vétérinaires, après leur Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Son périmètre est très large ; il

englobe le signalement des effets indésirables des médicaments sur les animaux, le signalement des effets indésirables sur les êtres humains suite à l'exposition à un médicament vétérinaire, le recueil d'informations sur les suspicions de manque d'efficacité, les problèmes de temps d'attente et de résidus ainsi que les problèmes environnementaux.

1 – Il s'agit de la forme sous laquelle se présente le médicament (liquide, poudre, gel, lanière...). Elle a une influence sur son mode d'administration et sur sa durée d'activité.

L'autorisation de mise sur le marché national ou européen d'un médicament est délivrée après expertise des études du dossier de demande d'AMM, quand le rapport bénéfice/risque du médicament est considéré comme favorable (voir article Laure Baduel pp. 103-112 de ce numéro). Cette évaluation est basée sur une utilisation du médicament selon les recommandations et dans les conditions précises prévues dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) qui figure en annexe de la décision d'AMM. Le RCP est le document de référence qui sert à l'établissement de la notice. Les RCP de tous les médicaments autorisés sont consultables sur internet (<http://www.ircp.anmv.anses.fr>).

Toutefois, les essais cliniques réalisés et expertisés dans ce cadre sont conduits sur un nombre limité d'animaux et dans des conditions standardisées définies par les lignes directrices européennes [1] et correspondant au type de médicament et à l'espèce de destination considérés. Pour démontrer l'efficacité d'un médicament destiné aux abeilles, le traitement de quelques dizaines à quelques centaines de colonies seulement est nécessaire ; des effets indésirables rares ou très rares, se produisant respectivement chez moins de 10 colonies sur 10 000 ou moins d'une colonie sur 10 000 traitées ont peu de chance d'être détectés lors de ces essais.

L'objectif de la pharmacovigilance est donc, après la mise sur le marché d'un médicament, de pouvoir détecter le plus rapidement possible, grâce aux déclarations des utilisateurs, tout signal

émergent et de prendre ensuite les mesures adéquates de gestion du risque.

Que faut-il déclarer ?

Comme pour tout médicament, des effets indésirables non encore mentionnés dans l'AMM ou bien des effets indésirables connus (Tableau 1) mais avec une fréquence accrue sont susceptibles de se produire dans les conditions d'utilisation du terrain. De la même façon, l'efficacité attendue d'un médicament peut, pour diverses raisons qu'il convient d'identifier, ne pas être obtenue. Il est donc important que les acteurs de la filière apicole fassent remonter leurs observations via la déclaration de pharmacovigilance. Les vétérinaires, qui sont en première ligne pour identifier des effets indésirables sur le terrain et les déclarer, sont les principaux acteurs. Les techniciens sanitaires apicoles ou les apiculteurs peuvent également déclarer, même s'il leur est vivement conseillé de passer par un vétérinaire pour une meilleure description des symptômes et la détection d'une éventuelle cause alternative, par exemple infectieuse, responsable des troubles observés.

Les déclarations de réactions surveillant chez l'abeille ne sont pas limitées aux seuls médicaments autorisés pour cette espèce, elles peuvent aussi concerner des médicaments, notamment anti-parasitaires, utilisés chez les animaux de rente et auxquels les abeilles seraient indirectement exposées, même si la détection de tels effets est extrêmement complexe.

**Tableau 1 : Effets indésirables connus des médicaments destinés aux abeilles
(au 15 janvier 2018)**

Noms	Effets indésirables (fréquence et gravité)
APISTAN	Non connus.
APIVAR	Un changement transitoire de comportement (par exemple, réaction de fuite, ou comportement agressif) peut être observé à la mise en place du traitement. Cela est considéré comme un comportement de défense plutôt que comme une réaction indésirable liée au produit.
APIGUARD	<p>Une légère agitation de la colonie durant les jours suivant l'application est possible. Occasionnellement, par forte température, une légère réduction des jeunes stades de couvain peut apparaître pendant le traitement. Ce phénomène est transitoire et n'a pas d'effet sur le développement de la colonie.</p> <p>Le traitement des colonies peut parfois entraîner une réduction partielle du couvain d'abeilles. Le comportement normal des abeilles consiste à retirer et nettoyer le gel de la barquette au-dessus des cadres de couvain, sans effet sur la colonie. Cependant, certaines races d'abeilles, en particulier des souches plus hygiéniques, peuvent parfois retirer le couvain non operculé à proximité de la barquette d'Apiguard. Dans ce cas, retirer le produit de la colonie.</p>
THYMOVAR	<p>Il arrive que les abeilles déplacent les réserves de nourriture situées directement sous les plaquettes. Le couvain trop proche des plaquettes (< 4 cm) pourrait être déplacé aussi par les abeilles.</p> <p>Lors de températures élevées (supérieures à 30 °C) pendant le traitement, il est possible de constater une légère perturbation de la colonie et une mortalité peu élevée du couvain et des abeilles peut apparaître.</p> <p>Une diminution de la prise de nourriture par les abeilles peut être observée lorsque la colonie est nourrie et traitée en même temps.</p>
APILIFE VAR	<p>Les abeilles peuvent déplacer la nourriture située sous la plaquette.</p> <p>Le traitement réalisé à une température supérieure à 30 °C peut augmenter le stress et la mortalité des abeilles et du couvain.</p> <p>Une légère agitation de la ruche peut être observée pendant le traitement.</p> <p>Si la phase d'alimentation coïncide avec celle du traitement, une réduction de l'acceptation de la nourriture peut être observée.</p>
MAQS	<p>L'acide formique va, au début, perturber les activités de la colonie et peut, dans un délai d'un jour après l'application, entraîner le rejet de la reine ou une légère élévation de la mortalité des abeilles adultes. Une mortalité peut se produire dans le couvain pendant la phase initiale du traitement.</p> <p>Aux températures extérieures recommandées (voir la rubrique « Précautions particulières d'emploi »), l'état de santé général de la colonie ne devrait pas être affecté par le traitement. L'activité de la colonie doit revenir à la normale une fois le traitement terminé. Cependant, au cours d'une étude, durant laquelle la température extérieure avait atteint un pic à 37,5 °C le jour de l'application, la mort de la colonie a été observée.</p>
API-BIOXAL	Les colonies peuvent être légèrement agitées lors du traitement. Une augmentation de la mortalité des abeilles adultes peut être observée après traitement par le produit.
APITRAZ	Non connus.
BAYVAROL	Aucun effet indésirable n'a été rapporté chez les colonies traitées par le produit.
POLYVAR YELLOW	Aucun.
VARROMED	Lors des essais cliniques et précliniques, une augmentation de la mortalité des ouvrières a été observée très fréquemment après un traitement par VarroMed. Cet effet, qui est considéré comme associé à l'acide oxalique contenu dans VarroMed, s'est intensifié avec l'augmentation des doses et/ou la répétition des traitements.

Que deviennent les déclarations ?

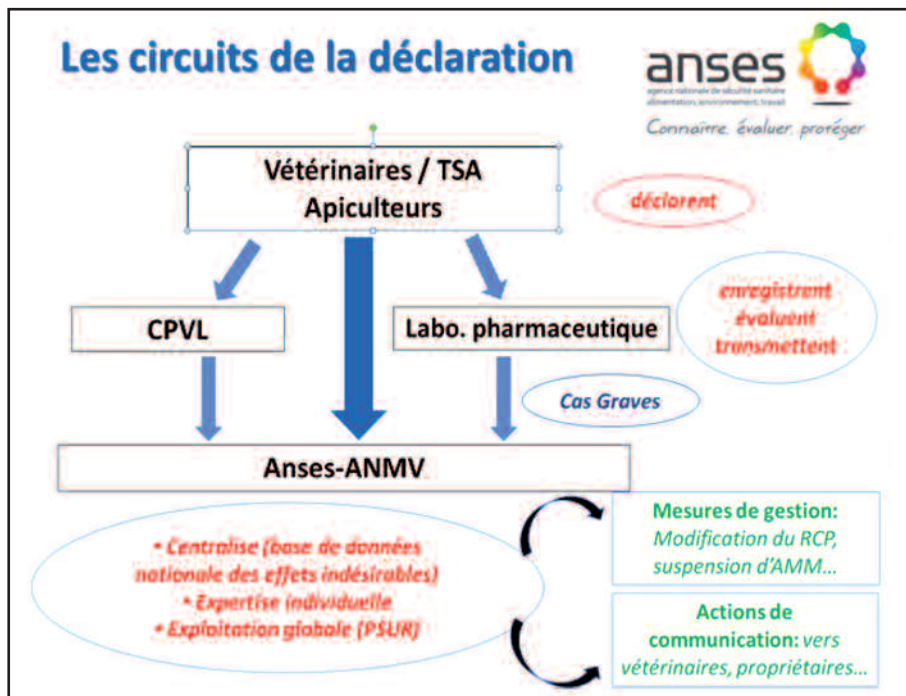
Chaque déclaration reçue par les autorités compétentes est analysée par un expert en pharmacovigilance puis enregistrée dans les bases française et européenne de pharmacovigilance. Une surveillance des médicaments est donc réalisée au fil de l'eau à la fois par l'expertise individuelle de chaque déclaration dès sa réception mais également grâce à la surveillance globale de l'ensemble des déclarations à intervalles réguliers notamment au travers de l'analyse des rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR) fournis régulièrement par les titulaires des AMM,

regroupant l'ensemble des cas reçus en France et en Europe et associé à une estimation du nombre de colonies traitées pendant une période de 6 mois à 3 ans selon l'ancienneté de l'AMM.

Comment est organisée la pharmacovigilance ?

En France, plusieurs circuits de déclarations cohabitent (Schéma 1). Ces dernières peuvent être réalisées et transmises directement vers l'ANMV grâce au nouveau site de télédéclaration (<https://pharmacovigilance-anmv.anses.fr>) mis en service en avril 2017. Elles peuvent aussi être effectuées, après téléchargement du formu-

Schéma 1 : Circuits de la déclaration.



Encadré 1 : Méthode d'imputation des effets indésirables en pharmacovigilance vétérinaire.

Le système ABON

L'ensemble des données disponibles, confrontées aux données bibliographiques et aux précédents cas enregistrés, conduit à une imputation, c'est-à-dire à un classement du cas dans l'une des catégories (A, B, O, N) prévues par les lignes directrices [2] de l'Agence européenne du médicament. Elle exprime le lien entre le médicament administré et les signes cliniques observés :

A (probable), B (possible), O1 (non concluant), O (non classable), N (improbable).

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

- 1 Association dans le temps, incluant une éventuelle disparition ou reprise des symptômes à l'arrêt du traitement ou lors d'administrations répétées, ou une correspondance anatomique (notamment avec le site d'injection ou d'application du médicament) ;
- 2 Profil pharmaco-toxicologique, concentrations sanguines et expérience acquise sur le médicament ;
- 3 Présence d'éléments cliniques ou pathologiques caractéristiques ;
- 4 Exclusion des autres causes possibles ;
- 5 Exhaustivité et fiabilité des données fournies par la déclaration du cas ;
- 6 Mesure quantitative du degré de contribution d'un médicament au développement d'un effet indésirable (relation dose-effet).

laire, par courrier/fax/e-mail envoyé au Centre de Pharmacovigilance Vétérinaire de Lyon (CPVL) qui est également joignable par téléphone. Enfin, les déclarants peuvent aussi s'adresser aux laboratoires pharmaceutiques titulaires de l'AMM du produit concerné.

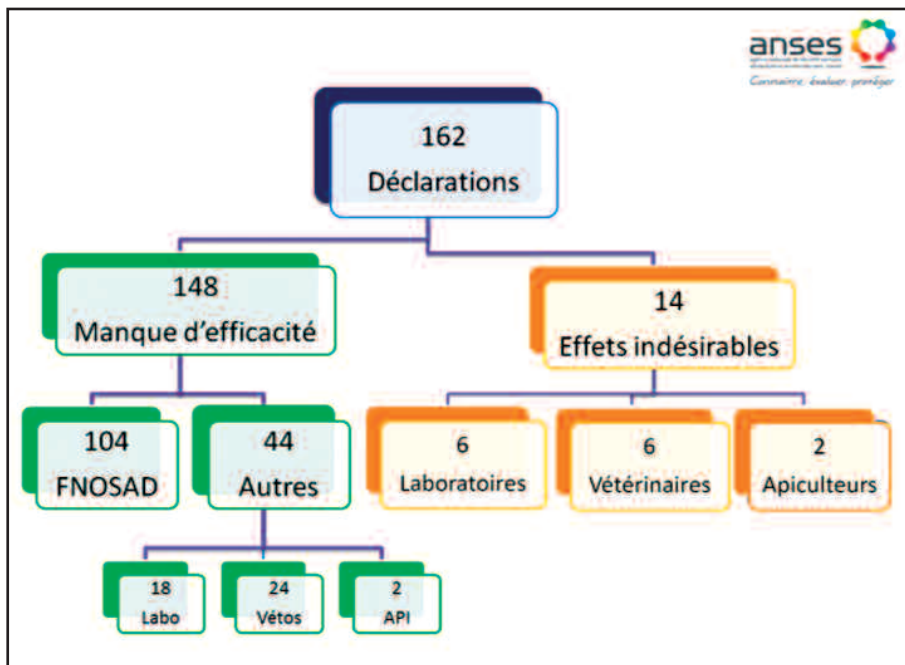
L'établissement d'un lien de causalité, appelé imputation, entre les signes cliniques observés et le médicament suspecté est réalisé selon des règles bien codifiées [2] qui prennent en compte de nombreux paramètres tels que la chronologie rapportée, le profil pharmaco-toxicologique du produit, la qualité des informations déclarées (Encadré 1). La réalisation de cette imputation, notamment lors de manque d'efficacité, est parfois difficile, généralement par manque d'informations précises dans la

déclaration dont par exemple les modalités d'utilisation du médicament, le contexte épidémiologique (niveau d'infestation avant traitement), l'absence de données chiffrées (pourcentage de varroas résiduels). Néanmoins, ces déclarations n'en sont pas moins utiles car elles sont intégrées dans l'analyse statistique de l'ensemble des déclarations reçues. Elles contribuent ainsi à la surveillance constante du rapport bénéfice/risque des médicaments concernés.

**Qu'en est-il
pour les médicaments
destinés aux abeilles ?**

Les médicaments destinés aux abeilles sont concernés par cette surveillance. Dans les cinq dernières années,

Schéma 2 : Répartition des événements déclarés depuis 5 ans.



suite notamment aux mesures incitatives mises en place par les autorités pour favoriser le développement des médicaments pour des espèces dites « mineures », l'arsenal thérapeutique destiné à la lutte contre la varroose a doublé avec la mise sur le marché de médicaments contenant de nouvelles substances (acide oxalique, acide formique, fluméthrine) ou de nouvelles formulations pour des principes actifs déjà disponibles (voir tableau dans article Laure Baduel pp. 103-112 de ce n°).

Sur la période des cinq dernières années, 162 déclarations concernant les abeilles ont été enregistrées dans la base française de pharmacovigilance (Schéma 2). Un peu plus de 10 % des événements déclarés décrivent la survenue d'effets

indésirables tels qu'une augmentation de la mortalité journalière des abeilles, la mort ou la perte de la reine, un arrêt ou une diminution de la ponte, un affaiblissement de la colonie ou encore une agitation, et près de 90 % sont des déclarations de manque d'efficacité. Parmi les déclarations de défaut d'efficacité reçues, 70 % proviennent des tests d'efficacité réalisés par la FNOSAD et dont les résultats [3] sont publiés chaque année dans cette revue.

Conclusion

Déclarer les effets indésirables ou les défauts d'efficacité permet une surveillance continue des risques et des bénéfices.

fices des médicaments vétérinaires après leur mise sur le marché. Suite aux déclarations reçues, différentes mesures de gestion peuvent être mises en place. Le plus fréquemment, lorsque de nouveaux effets indésirables sont identifiés ou lorsque la fréquence d'un effet indésirable connu est modifiée, les Résumés des Caractéristiques des Produits (RCP) et les notices des médicaments concernés sont actualisés. Lorsque le rapport bénéfice/risque devient défavorable, l'utilisation d'un médicament est interdite et son AMM suspendue. Ceci contribue ainsi à l'utilisation de ces médicaments en toute sécurité. Par leurs déclarations, les vétérinaires apicoles, les organismes apicoles et les apiculteurs contribuent donc à améliorer les connaissances sur les

médicaments vétérinaires, pour le plus grand bénéfice de nos abeilles et de l'ensemble de la filière.

En savoir plus

[1] EMA. Guideline on veterinary medicinal products controlling *Varroa destructor* parasitosis in bees. 2010. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/11/WC500099137.pdf.

[2] EMA. Recommendation on harmonising the approach to causality assessment for adverse events to veterinary medicinal products. 2013. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/10/WC500152655.pdf.

[3] Vandame J., Médicaments de lutte contre *Varroa destructor* – Tests d'efficacité 2016, La Santé de l'Abeille n° 279, 2017.

